



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 mai 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. CRYSVITA – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Tout le monde n’est pas présent, mais nous avons le quorum.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je fais entrer tout le monde.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport sur ce dossier. Concernant les experts, Madame Marquant n’a pas de lien. Madame Lafage-Proust et Monsieur Salles sont auditionnés dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l’expertise sanitaire compte tenu de la rareté de la maladie.

(Marie-Hélène Lafage-Proust, Émeline Marquant et Jean-Pierre Salles rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Madame Marquant, Marie-Hélène et Jean-Pierre, merci d’avoir accepté de nous aider pour l’évaluation de ce dossier CRYSVITA. Dans un premier temps, nous allons écouter notre chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole à chacun puis nous aurons un temps d’échange avec la commission. Je vous présente toutes nos excuses pour le décalage, mais notre matinée s’est terminée à 14 heures et nous avons mangé en quinze minutes avant de vous rejoindre.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez une demande d’inscription de CRYSVITA, à base de burosumab, un anticorps monoclonal humanisé. C’est une demande d’inscription sur les deux listes, dans une extension d’indication dans le traitement de l’hypophosphatémie liée à l’X chez les adolescents et les adultes. L’indication initiale de CRYSVITA ne concernait que les enfants âgés de plus de 1 an et les adolescents en phase de croissance. Le nouveau libellé fait disparaître la notion de phase de croissance osseuse et inclut désormais les adultes.

Je vous rappelle que dans l’indication initiale, dans un avis du 23 janvier 2019, la commission avait rendu un SMR important uniquement pour les patients atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée, avec une ASMR III par rapport au traitement conventionnel. Là, dans l’extension d’indication chez l’adulte et l’adolescent, le laboratoire sollicite un SMR important dans un périmètre restreint de l’indication de l’AMM, à savoir les patients qui ont terminé leur croissance, symptomatiques, avec une maladie active et une atteinte structurale, malgré un traitement conventionnel ou ayant une contre-indication ou une intolérance à ce traitement conventionnel. Le laboratoire revendique une ASMR IV. Il ne revendique pas d’impact sur la santé publique.

Je vous rappelle également que la commission avait vu CRYSVITA en février de cette année pour une demande de prise en charge précoce dans l’extension d’indication chez l’adolescent et l’adulte, mais dans un champ restreint, puisque la commission avait autorisé la prise en charge précoce chez les patients qui sont actuellement traités par burosumab dans le cadre de l’indication pédiatrique, et pour lesquels une interruption de traitement n’est pas envisageable, et également chez les patients adultes symptomatiques avec une maladie active, donc une indication similaire à celle revendiquée pour l’extension d’indication, ayant une atteinte majeure de la qualité de vie voire nécessitant une intervention chirurgicale malgré le traitement conventionnel, ou qui ne pouvaient pas recevoir ce traitement.

Dans le cadre de l'extension d'indication, le laboratoire a fourni plusieurs types de données. Il a fourni notamment une étude de phase 3, l'étude 303, qui était une étude randomisée contrôlée versus placebo sur une durée de 48 semaines, avec une phase en double aveugle de 24 semaines puis 24 semaines en ouvert. Cette étude a randomisé 134 patients adultes. Il y avait également 3 études non comparatives. Il y avait une étude 304 qui a évalué l'efficacité du burosumab sur l'ostéomalacie chez 14 patients adultes sur 48 semaines. Il y avait deux autres études non comparatives, une étude BUR02 qui était une étude d'extension de l'étude de phase 3 versus placebo, et également une étude de phase 2b de suivi à long terme qui a porté sur 20 patients adultes.

Je vais laisser la parole aux experts pour vous commenter les résultats des études.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Marie-Hélène bonjour, merci de nous avoir rejoints. C'est à toi, si tu peux.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- C'est la première fois que je fais cela. Voulez-vous que je vous lise mon rapport ou que je fasse des commentaires ?

Pierre Cochat, le Président.- Que tu nous fasses une synthèse. Chaque rapporteur va faire pareil. Ensuite, il y aura surtout un temps de questions-réponses avec la commission.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- D'accord. Les études ont été décrites. L'étude randomisée ne durait que 4 semaines.

Pierre Cochat, le Président.- Excuse-moi. C'est peut-être bien qu'en préambule tu situes un peu le XLH chez l'adulte, globalement.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- D'accord. C'est une maladie liée à une mutation inactivatrice du gène PHEX dans la majorité des cas, qui induit une hypophosphatémie liée à une hypersécrétion d'un facteur hypophosphaturiant qui est le FGF23, une hormone sécrétée par l'os.

Du fait de cette diminution de la réabsorption tubulaire du phosphate, l'hypophosphatémie, qui est associée également à une hypovitaminose D relative, qui est liée à l'action antivitaminose D de ce même FGF23, va induire au niveau osseux des troubles de la minéralisation qui entraînent chez l'enfant le rachitisme et chez l'adulte l'ostéomalacie, c'est-à-dire l'os qui est fabriqué mais qui ne se minéralise pas. Les symptômes que l'on va trouver chez l'adulte sont de deux ordres, d'une part ceux qui sont directement liés aux conséquences de l'excès de FGF23 circulant, et d'autres liés au traitement conventionnel.

Si on résume les symptômes liés chez l'adulte à la mutation de FGF23, on va retrouver d'abord une petite taille, de l'ordre de -5 % par rapport à la norme chez les hommes et -8 % chez les femmes, même si la prise en charge conventionnelle a été faite pendant l'enfance. L'ostéomalacie est constante si on fait des biopsies systématiques, mais la sévérité de l'expression clinique est variable d'un individu à l'autre, et les manifestations cliniques sont des fissures ou des fractures à l'occasion d'un traumatisme mineur ou sans traumatisme. La particularité de ces fissures et de ces fractures est qu'elles guérissent mal ou qu'elles mettent longtemps à guérir, sous la forme de pseudarthrose.

Les patients décrivent des douleurs osseuses diffuses, qui vont être à la fois liées aux fissures s'ils en ont, mais aussi des douleurs articulaires très fréquentes, dans 60 % des cas, liées d'une part aux déformations des membres inférieurs même si le varus a été pris en charge pendant l'enfance, avec une arthrose précoce, notamment au niveau des genoux, là du fait de la déformation.

On trouve également une arthrose des hanches dont la physiopathologie est plus complexe, puisqu'elle s'associe chez l'adulte à quelque chose que l'on ne voit pas chez l'enfant, des enthésopathies ossifiantes qui vont survenir notamment au niveau de la hanche et surtout du rachis, qui peuvent conduire à un rétrécissement du canal lombaire et parfois des chirurgies. On retrouve plus rarement ce type de complications au niveau cervical.

Plus rares seront également des complications au niveau des nerfs optiques et de la surdité, liées à une hyperostose de la base du crâne. On trouve également une atteinte dentaire, qui quant à elle se trouve dans la lignée de ce que l'on peut observer chez l'enfant, avec des infections dentaires d'origine endodontique, qui sont en plus associées à un risque accru de parodontite, en sachant que c'est un trouble qui sera difficilement corrigeable, puisqu'il est lié à un défaut de maturation de la dentine au cours de la croissance, qui est lié à l'hypophosphatémie au cours de la croissance, et qui est difficilement corrigeable une fois que les dents définitives ont été mises en place.

Tous ces signes associés sont retrouvés de façon constante, quel que soit l'âge des patients, avec une augmentation de la sévérité et de la fréquence des symptômes avec l'âge et avec une altération de la qualité de vie qui va de pair avec la fréquence des douleurs et des symptômes liés à la mutation. C'était donc pour les complications directement liées à la maladie.

Bien entendu, on connaît bien les complications liées au traitement conventionnel. Le traitement conventionnel implique la prise biquotidienne de phosphore oral, associée à des dérivés 1-alpha-hydroxylés de vitamine D, l'alfacalcidol ou le calcitriol, le plus souvent l'alfacalcidol, ayant pour but d'augmenter l'absorption digestive du phosphate. L'effet secondaire de ce traitement est d'abord digestif. Le phosphore n'est pas très bien toléré sur le plan digestif, avec des vomissements, des douleurs abdominales, qui font que même s'ils souffrent les patients abandonnent souvent ce traitement, d'autant que l'efficacité sur les douleurs n'est pas majeure et cela n'a jamais été vraiment testé. On sait que sur les douleurs chroniques cela ne marche pas très bien.

Ce traitement va donc améliorer la phosphatémie mais sans la normaliser, et surtout va entraîner, à l'occasion de la prise de phosphate et d'alfacalcidol, des pics d'hyperphosphatémie qui peuvent avoir un effet délétère, avec notamment l'induction d'une néphrocalcinose qui est fréquente, et qui de façon rare peut entraîner une insuffisance rénale.

La deuxième complication biologique que l'on peut voir s'aggraver sous traitement est une hyperparathyroïdie secondaire, puisque spontanément, sans traitement, ces patients ont tendance à avoir une augmentation de la PTH circulante, mais le fait d'avoir des pics d'hyperphosphatémie va aggraver l'hyperparathyroïdie, qui parfois se tertiarise, et qui va d'une part aggraver la fuite phosphate urinaire, donc c'est le contraire de ce qu'on veut, et

surtout parfois nécessiter, lorsqu'elle se tertiarise, une chirurgie parathyroïdienne. Voilà pour le traitement conventionnel médical.

De plus, comme ce sont des patients douloureux et arthrosiques de façon précoce, nous allons bien sûr employer des stratégies antalgiques symptomatiques du traitement de l'arthrose, des infiltrations, de la kinésithérapie, et bien sûr les différents traitements chirurgicaux que j'ai pu évoquer au début, à savoir la cure chirurgicale d'un canal étroit ou de l'arthrose précoce avec des prothèses de genou et de hanche. C'était donc pour le rappel de la maladie.

En termes de mortalité, il n'y a pas beaucoup de données. Nous avons peu de descriptions de l'histoire naturelle de la maladie chez des sujets après 65 ans. En ce qui concerne les études, le design a été rappelé au début. L'étude comparative contre placebo a été faite sur 24 semaines. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients qui avaient normalisé leur phosphatémie entre deux doses sur les 24 semaines. Il plaidait bien sûr en faveur du burosumab. En revanche, concernant l'amélioration des indices algofonctionnels, il y avait des tendances, mais qui n'étaient pas significatives en sachant qu'il y a eu quelques bugs dans le design de l'étude, notamment un changement de critère d'évaluation secondaire concernant la douleur.

Cette étude a été suivie par une étude ouverte à un seul bras pour analyser la sécurité et l'efficacité du burosumab à long terme, qui était là aussi basée sur des évaluations cliniques et biologiques de ces 20 patients qui ont été inclus. Ce qu'il est important de noter, c'est qu'il n'y a pas eu d'effet secondaire majeur. Surtout, ce que je trouve intéressant, c'est qu'à mesure que l'on augmente la durée d'observation sous traitement, chez l'adulte on voit une amélioration temps-dépendante des signes algofonctionnels, ce qui laisse suspecter que pour avoir une efficacité significative sur ce qui gêne les patients dans leur vie quotidienne, il faut attendre un certain temps pour observer cette efficacité.

Ce qui a été intéressant, c'est que dans le dernier document que nous avons reçu après que j'ai rendu mon rapport, il y avait une étude qui a regardé ce qu'il s'était passé entre la fin de l'étude précédente et la suivante, où il y avait eu un arrêt de traitement. Cela montre que chez l'adulte, alors qu'il y a une amélioration des paramètres, lorsqu'on arrête le traitement plusieurs semaines il y a bien sûr une diminution significative de la phosphatémie et des marqueurs biologiques durs témoins de l'excès de FGF23, mais aussi une tendance à la diminution de l'amélioration des indices algofonctionnels.

En ce qui concerne les effets secondaires, il n'a pas été observé d'hyperphosphatémie au-delà de la limite supérieure de la norme. En termes d'immunisation, des anticorps anti-burosumab ont été détectés pour 10 % des patients, mais on n'a pas mis en évidence d'activité bloquante, en tout cas dans le temps d'observation de ces autoanticorps.

Enfin, une étude intéressante sur le plan du mode d'action du médicament a été réalisée, chez un petit nombre de patients certes, mais avec des biopsies osseuses paires avec une analyse à visée histomorphométrique, qui montrait une diminution à 56 semaines des paramètres qui caractérisent l'ostéomalacie, à savoir la diminution du volume et des surfaces ostéoïdes et une augmentation de la vitesse de minéralisation osseuse. Ce qu'il est important de noter, c'est que les patients restaient ostéomalaciques à la fin de cette étude, mais une fois de plus le temps d'observation est long et on sait que le tissu osseux est un organe qui réagit

lentement. On peut imaginer que traitée plus longtemps, l'ostéomalacie diminuerait, voire disparaîtrait chez tous les patients.

Cette étude était menée de façon exemplaire. Il n'y a pas de critique à apporter sur le plan méthodologique, en sachant que les biopsies pairées sont le gold standard de l'étude des effets osseux pour n'importe quelle molécule. La seule chose que j'ai regretté, et c'est vrai pour l'étude histomorphométrique comme pour les autres études, est que nous n'ayons pas d'idée d'évolution des patients, tant sur le plan biologique qu'algofonctionnel, sur le plan individuel, d'autant que les groupes n'étaient pas énormes, ce qui aurait pu permettre de dégager des répondeurs et des non répondeurs.

Pour revenir sur l'effet et l'efficacité du burosumab, globalement, l'efficacité biologique est indiscutable. Sur l'efficacité histologique, il y a une amorce d'amélioration mais les études à plus long terme seront nécessaires pour démontrer qu'il existe une disparition complète de l'ostéomalacie. En tout cas, tous les critères histomorphométriques d'ostéomalacie s'améliorent sous traitement.

En ce qui concerne les symptômes algofonctionnels, il faut bien comprendre qu'une partie des symptômes sont modifiables par le traitement, notamment ceux qui sont directement liés aux troubles de la minéralisation osseuse comme les fissures, les pseudarthroses et les fractures, et qu'en revanche, les douleurs qui sont liées à l'arthrose ou aux déformations ne peuvent pas s'améliorer ou peut-être de façon très modeste, car ce sont probablement des phénomènes installés, comme l'atteinte dentaire, et qui auront probablement du mal à s'améliorer avec ce traitement.

Au total, en conclusion, je dirais que le rapport bénéfice/risque du burosumab est positif chez l'adulte atteint de XLH qui présente des complications cliniques et biologiques de cette maladie, puisque c'est dans ce cadre que la molécule a été testée.

Les questionnements qui persistent sont notamment l'action du burosumab dans des populations adultes qui n'ont pas été testées. Je passe sur la femme enceinte, j'insisterais plutôt sur le sujet après 65 ans. En effet, du fait de l'âge il y a une diminution de la fonction rénale et je ne sais pas s'il est opportun de continuer du burosumab chez des patients qui altèrent leur fonction rénale. Dans le rapport, on parle de limitation ou de contre-indication en présence d'insuffisance rénale sévère. Moi, j'émettrais des conseils de prudence dès qu'il y a une insuffisance rénale, même de stade 2, du fait du risque d'augmentation de la charge phosphatée, sans véritablement que l'on puisse observer d'augmentation de la phosphatémie, avec un risque cardiovasculaire sous-jacent, mais c'est uniquement chez les patients qui développent une insuffisance rénale et cela concerne probablement surtout les patients vieillissants.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien, merci beaucoup. Madame Marquant ?

Émeline Marquant. - Bonjour. Je suis dans le même cas, c'est la première fois que je suis conviée à cet exercice. Je suis pédiatre au CHU de Marseille. Je me suis surtout attachée à étudier la méthodologie des études. J'ai sûrement moins d'expérience clinique que les deux autres experts présents.

Pour résumer, c'est vrai que le panorama de la maladie a été très bien expliqué juste avant. C'est une pathologie rare, d'origine génétique, et c'est évidemment une maladie chronique multisystémique qui n'engage a priori pas directement le pronostic vital mais qui en fait est pourvoyeuse d'un handicap fonctionnel variable en fonction des patients, mais assez important.

On s'intéresse à l'adulte aujourd'hui. On a vu qu'elle pouvait donner lieu à des lésions qui sont elles-mêmes la conséquence de l'atteinte pédiatrique. La petite taille et les déformations des membres inférieurs sont vraiment issues des complications de cette période. Par ailleurs, il existe des lésions évolutives et structurelles, plutôt de type ostéoarthrite, fractures, fissures, pseudofractures, et des enthésopathies responsables de douleurs, de raideurs et de l'utilisation de divers traitements antalgiques. Après, la fréquence de ces lésions en fonction des différentes études qui existent, est variable de 26 % à 100 %.

Effectivement, l'essai majeur est l'essai de phase 3 qui a été présenté juste avant, avec les 24 premières semaines en double aveugle contre placebo et les 24 semaines suivantes en ouvert. C'est vrai que la force est le fait que ce soit une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique. C'est quand même une pathologie rare, donc il faut souligner que c'est quand même compliqué de réaliser ce genre d'étude dans ce type de maladie.

Le fait d'avoir utilisé le placebo comme comparateur est quelque chose d'assez important, parce que c'est vrai qu'il existe un traitement conventionnel dans cette pathologie, donc on aurait pu se poser la question de faire une étude en double aveugle contre traitement conventionnel, mais disons que la limitation pour réaliser cela est le fait que les posologies de traitement conventionnel sont très variables d'un traitement à l'autre et qu'il peut donner lieu à des complications importantes si on n'utilise pas les bonnes posologies. Méthodologiquement, c'est très compliqué à réaliser voire impossible, et surtout le traitement conventionnel ne fait pas forcément l'objet d'une AMM ou d'une recommandation systématique chez l'adulte. Je pense que c'est en fonction des symptômes. Je pense qu'il est donc quand même valable d'utiliser la comparaison contre placebo, pour tous ces critères.

Dans la population étudiée dans l'étude de phase 3, des adultes entre 18 et 55 ans, nous voyons que la fréquence des symptômes présentés démontre l'importance du handicap qu'il y a dans cette pathologie, puisque ce sont des patients qui, pour leur grande majorité, à 90 % d'entre eux, ont été traités par le traitement conventionnel jusqu'à maintenant pour des durées de 16 à 18 ans, et qu'ils présentent tout de même entre 60 % et 99 % des complications ostéoarticulaires citées précédemment. Cela souligne quand même l'importance des symptômes chez ces patients.

En effet, le critère de jugement principal était très, très largement amélioré, puisque le burosomab est quand même le seul traitement existant qui cible le mécanisme physiopathologique central de cette maladie. On pouvait donc s'attendre de façon obligatoire à une amélioration du taux de phosphate, qui était le critère de jugement principal. Je rejoins ce qu'a dit la personne précédente sur le fait que sur ces 24 premières semaines de traitement en double aveugle, l'amélioration significative au niveau fonctionnel portait uniquement sur le score de raideur et sur la consolidation des fractures, mais pas sur la fonction physique ou le critère de douleur.

Les 24 semaines suivantes en ouvert constituent une étude descriptive, mais il y a aussi une comparaison du groupe burosumab-burosumab versus placebo-burosumab, donc il y a quand même deux groupes à l'intérieur. Quand on compare les deux groupes, il y a quand même une augmentation significative, et cette fois-ci les scores significativement améliorés sont ceux de la raideur, de la fonction physique, de la douleur et du test de marche de 6 minutes, comme si finalement dans le groupe burosumab-burosumab, qui a reçu le traitement pendant 48 semaines, on arrivait à observer cet effet. C'est ce qui a été dit précédemment sur le fait qu'il y avait un temps de latence pour observer les effets en termes de fonctionnalité.

J'ai également regardé l'étude sur les paramètres histomorphométriques de l'ostéomalacie. Il y a 11 patients qui ont complété l'étude avec une biopsie au début du traitement et une biopsie à 48 semaines. Il y avait une amélioration significative des scores qui permettent d'évaluer l'ostéomalacie, donc cela rejoint bien, là encore, le mécanisme attendu du burosumab dans cette pathologie. Au total, quand on regarde ces études, le traitement par burosumab permet de restaurer l'homéostasie du phosphore, d'améliorer la minéralisation osseuse, de diminuer l'ostéomalacie chez ces patients XLH adultes, avec une réduction des fractures et de divers symptômes fonctionnels avec le temps.

Le profil de sécurité était satisfaisant dans tout ce qui a été décrit dans ces études. Ensuite, concernant la place dans la stratégie thérapeutique actuelle, on note que chez l'enfant, même si le traitement conventionnel est donné très précocement, avant l'âge de 1 an, ce qui permet d'obtenir les meilleurs résultats, il s'accompagne quand même à l'âge adulte d'environ 40 % des patients qui ont besoin d'une chirurgie orthopédique pour déformation. Nous voyons donc que son action est quand même incomplète. Actuellement, il est conseillé de poursuivre le traitement conventionnel à l'âge adulte dans le PNDs de 2018 seulement si le patient est symptomatique, car les données d'efficacité du traitement conventionnel chez l'adulte sont finalement assez limitées. Il y a quelques études qui montrent une amélioration de la douleur, de l'ostéomalacie et de la qualité de vie, mais pas forcément sur les autres atteintes indépendantes du mécanisme de minéralisation osseuse.

Finalement, le burosumab est le seul traitement étiologique disponible dans cette pathologie, qui peut agir sur le mécanisme princeps qui est l'excès de FGF23. C'est vrai que les populations dans lesquelles le laboratoire recommande actuellement l'extension d'indication correspondent à la population pédiatrique qui a été éligible à ce traitement. En tout cas, il me semble qu'une fois arrivé à l'âge de la transition ou à l'âge adulte, chez un patient donné qui présente une maladie qui a été sévère et qui a justifié ce traitement, il serait quand même délétère de ne pas pouvoir le continuer, eu égard à la sévérité de la maladie chez ces individus-là. S'est-à-dire que l'on ne peut pas imaginer que de 1 à 17 ans la maladie soit tellement sévère qu'elle justifie ce traitement, et qu'ensuite le patient aurait spontanément une amélioration qui ferait que l'on n'aurait plus besoin de ce traitement.

On parlait tout à l'heure des complications inhérentes au fait que les déformations soient survenues à l'âge pédiatrique et donc aient des conséquences à l'âge adulte. On peut aussi se dire qu'actuellement, avec l'avènement de ce traitement, nos futurs patients adultes seront peut-être moins sévères sur ce plan. Du coup, s'ils ont moins de symptômes liés à cette atteinte pédiatrique qui donne des complications à l'âge adulte, peut-être que l'amélioration grâce au burosumab des symptômes ostéoarticulaires que nous avons cités, et dont il est

démontré qu'ils sont améliorés dans les études, suffirait pour qu'ils aient une meilleure qualité de vie. Je ne sais pas si je m'exprime clairement sur cette phrase.

En tout cas, il me semblerait assez logique que les patients pédiatriques, au moment de la transition, puissent poursuivre ce traitement puisqu'ils y ont été éligibles et que leur maladie est suffisamment sévère pour cela. Par ailleurs, pour les patients adultes qui malgré le traitement conventionnel présentent des symptômes invalidants, le burosumab en deuxième intention me paraît être une option tout à fait légitime.

Ensuite, en dernière partie on nous demandait d'évaluer la population cible. J'ai trouvé cela un peu difficile. Dans la population adulte, si on regarde le nombre d'adultes en France et la prévalence de la XLH chez l'adulte, qui est entre 1 sur 20 000 et 1 sur 60 000, d'après ce que j'ai regardé on peut compter entre 1 100 et 3 000 individus adultes atteints de XLH en France.

Par contre, s'agissant de la proportion de patients qui présentent les symptômes qui seraient améliorés par le burosumab et qui sont eux-mêmes réfractaires ou en contre-indication au traitement conventionnel, je ne pense pas que cette donnée soit vraiment connue. On connaît la proportion de ceux qui ont des symptômes, nous avons dit que cela allait de 20 % à 100 % en fonction des symptômes, mais pour ce qui est de la proportion d'entre eux qui est réfractaire aux traitements conventionnels je n'ai pas trouvé l'information. J'aurais dit au maximum que les 3 000 patients adultes environ seraient susceptibles de bénéficier de ce traitement, mais peut-être que mes collègues auront d'autres données par rapport à cela, ou vous-mêmes dans la commission.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Salles.- Je crois que quasiment tout a été dit. Je crois que la question est à la fois simple et compliquée. On a bien compris qu'en termes de pharmacodynamie et de physiopathologie, nous avons un traitement efficace, qui globalement est sûr et qui ne pose pas de problème, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte. Nous sommes dans la situation dans laquelle on a déjà un agrément pour pouvoir traiter à la fois dans la phase de transition et un certain nombre d'adultes symptomatiques, selon la définition que suggère le laboratoire. Nous sommes déjà en situation de pouvoir traiter ces individus, potentiellement, puisqu'on a déjà fait le pas de dire « après tout, pourquoi pas ? ».

Je crois que la question est celle de la fin de discussion, quant à savoir quelle va être la population cible. Allons-nous finir par traiter tout le monde ? C'est quand même un peu la grande question. Le laboratoire nous parle, en gros, d'une population de 900 personnes admises. Si l'on se réfère aux études qui ont été faites, en particulier la phase 3 où il y a eu quand même 134 patients divisés en deux groupes, entre placebo initial et traitement, et que l'on regarde symptomatiquement et objectivement le nombre de fractures ou de pseudofractures, il est plus élevé que le nombre de patients.

On peut donc dire objectivement que l'on pourrait trouver une pseudofracture associée à des douleurs à la quasi-totalité des patients adultes. Je ne sais pas si ma collègue, qui connaît mieux les adultes que moi, pourrait le confirmer. Je pense que chez l'adulte c'est le problème essentiel, et évidemment les problèmes fonctionnels sont très liés à cet état, la marche de 6 minutes, les douleurs chroniques. Certes, il y a les enthésopathies et d'autres problèmes tels

que l'arthrose, mais enfin je pense que ce contingent de douleur fait quand même partie du lot.

Je crois que le problème est quand même un peu de définir le périmètre. Comment va-t-on considérer que certaines formes sont des formes graves ? C'est quand même un peu inhomogène en même temps, même dans ce que nous voyons de population pédiatrique. Nous voyons des enfants que nous avons suivis pendant vingt ans avec des traitements conventionnels, et s'il est bien pris, s'il est suivi, s'il est pris très précocement et avec des doses suffisamment fréquentes, et comme vous l'avez dit il faut faire attention au phosphore parce qu'il a des conséquences, mais si c'est bien fait on voit des enfants qui ne sont finalement pas si mal que cela. Ils ne sont pas tous avec des ostéotomies et des variations à la fin de la croissance. Il y en a qui ne s'en sortent pas si mal.

La question sera, pour l'adulte, de faire quand même un peu le tri parce qu'on ne peut pas non plus traiter tous les patients qui vont se présenter, avec l'intolérance à l'acide, la maladie d'Ehlers-Danlos, plus une petite hypophosphatémie. Je pense que l'hypophosphatémie sera dans le contexte, mais c'est quand même un peu le problème parce que la population peut devenir beaucoup plus ample dans ce cas. C'est un peu la question. Que considère-t-on comme patients symptomatiques ? Après, les éléments objectifs, nous les avons. L'analyse morphométrique qui a été faite sur biopsie montre clairement l'efficacité sur les fractures. La pharmacodynamie est très claire.

Avec ce que vous avez signalé aussi, le fait d'avoir une phase d'interruption temporaire, on voit quand même que lorsque l'on arrête le traitement quand on l'a déjà démarré chez l'adulte, au bout d'un certain temps les symptômes réapparaissent, en particulier les symptômes subjectifs, de douleur, etc. Cela va donc être un peu difficile.

Je crois que la question ne se pose pas pour la population pédiatrique, parce que si l'on veut prévenir quand même les complications à long terme, et a fortiori si les enfants ont été traités par burosumab, quand on arrive à la phase de transition je pense qu'on sera amené à le poursuivre parce qu'on a légitimement l'objectif de garder une phosphatémie normale. Avoir une phosphatémie normale peut aussi continuer à l'état général, au dynamisme, à tous ces symptômes subjectifs de fatigue, qui je pense sont quand même réels. Je pense que pour la phase de transition c'est clair, il faudrait qu'on laisse la possibilité à ceux qui le voudront de poursuivre le traitement avec les formes adultes.

Pour les formes adultes, si l'on se fonde sur la présence de fractures ou pseudofractures, cela fait déjà un bon potentiel de sujets. Après, si l'on est seulement devant des éléments subjectifs, pas de lésions osseuses, et des lésions installées de chondrocalcinose mais sur lesquelles on n'a pas franchement l'intime conviction que l'on va faire régresser les choses, je pense que l'indication devrait être un peu plus mesurée. C'est un peu le problème et c'est peut-être cela qui est à discuter.

S'il y a des symptômes objectifs, je pense que l'indication sera là, on va traiter la pseudofracture et quand on va arrêter le traitement le problème est qu'une partie des symptômes vont réapparaître et les patients vont demander, comme pour d'autres maladies rares, à ce que l'on reconduise le traitement. Pour quelle durée également ? Ce sera un problème.

Vous avez aussi évoqué la question des dents. On voit des adultes avec des états dentaires très délabrés, pour lesquels il y a quand même des protocoles de soins proposés avec le traitement conventionnel. Il y a même eu des essais cliniques de reprise du traitement par phosphore-vitamine D en anticipation d'un programme d'implantologie, par exemple. Je pense qu'il faudrait que l'on puisse avoir des données pour pouvoir répondre à la demande de ces patients. D'ailleurs, cela devrait faire partie des indications, et là cela pourrait éventuellement être des durées qui soient définies. À partir du moment où l'on a restauré l'état dentaire, faut-il continuer ou pas ? je ne sais pas.

Après, tout le reste a été dit. Les études sont bien faites. Il y a quand même des données importantes, en particulier la phase 3 plus l'extension. Nous avons des durées de suivi qui sont longues. Avec ce que l'on en connaît, le produit est sûr. La pharmacodynamie est indiscutable. Je crois que l'on va aller vers une prise en charge de l'adulte. Sous quelle forme, c'est peut-être un peu à définir au début.

La femme enceinte fait partie des sujets vulnérables, donc on n'a pas beaucoup de data, mais l'ostéoporose ou l'ostéomalacie de la grossesse, en particulier, pourrait être aussi un sujet à suggérer au laboratoire. Voilà mes conclusions dans le rapport, mais je crois que nous nous rejoignons tous dans l'analyse.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis bien d'accord. Je vous remercie tous les trois pour vos commentaires. Pour resituer le débat, cet après-midi nous ne parlons que de l'adulte. Pour le problème de l'enfant, la situation est réglée. Il y a des pédiatres parce qu'il nous faut l'historique pédiatrique et cette notion de transition, mais là nous ne parlons que de l'adulte. À titre personnel, je ne comprends pas bien pourquoi tous les adultes ne sont pas traités. Quand on voit ce qu'est le traitement conventionnel, sa lourdeur, son efficacité quand même discutable, les impératifs d'observance, les impératifs de suivi biologique, et quand on voit aussi les complications à long terme, notamment au niveau de la base crânienne dont Marie-Hélène a parlé, je trouve que les indications ne devraient pas être restreintes. C'est un point de vue un peu personnel.

Sarah Koné, pour la HAS.- Si je peux me permettre, Pierre, pour bien préciser le périmètre de notre évaluation d'aujourd'hui, c'est à la fois chez les adultes, mais également les adolescents qui ont terminé la période de croissance.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela. C'est à partir de la fin de la croissance, puisque nous nous étions prononcés jusqu'à l'adolescent en croissance.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voudrais faire un commentaire. Nous avons déjà évalué le médicament chez l'enfant, et surtout il a bien été précisé récemment que les enfants qui arrivaient à l'adolescence, puis à l'âge adulte et qui étaient sous traitement étaient une indication à poursuivre ce traitement, donc nous ne sommes pas en train de discuter d'un arrêt de traitement au moment du passage à l'âge adulte. On le poursuit, les indications chez l'enfant étant les échecs au traitement conventionnel. Ceux qui arrivent à l'âge adulte et qui sont sous burosumab continueront à le recevoir si nécessaire.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Il y a une question de Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je me demandais si le choix d'un critère biologique comme critère principal vous semblait complètement justifié. Pour moi, c'est ce qui apparente un essai à une phase 2 plutôt qu'à une phase 3, même s'il est randomisé. C'est le fait que le critère de jugement ne soit pas un critère clinique.

Pierre Cochat, le Président.- Dans cette maladie c'est difficile, parce que le délai de manifestation clinique est long, par rapport au marqueur biologique dont on connaît la grande fiabilité. La conséquence de la mutation est le diabète phosphaté, si tu veux.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais ils utilisent quand même en secondaire des scores sur la consolidation, les scores de raideur, la douleur. N'aurait-il pas été légitime de les basculer au premier plan ? C'était ma question.

Pierre Cochat, le Président.- Marie-Hélène ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- J'avais trois commentaires à faire en fonction de ce qui a été dit. Le premier qui a été abordé d'une façon tout à fait pertinente est la définition de la maladie. Le XLH, c'est l'hypophosphatémie liée à l'X, normalement en rapport avec une mutation de PHEX qui augmente l'expression de FGF23, mais même dans les études contrôlées qui ont été faites par Kirin, il y avait des patients chez qui l'on n'avait pas trouvé de mutation de PHEX et où la maladie n'était pas nécessairement liée à l'X. Il faudrait donc donner une définition très stricte de la maladie. C'est rare, mais il faut quand même définir le cadre. Ce n'est peut-être pas le XLH tel quel, ou alors il faut avoir une définition biologique très précise pour que les patients qui n'ont pas nécessairement de mutation de PHEX soient éligibles alors qu'ils ont les symptômes biologiques et cliniques de la maladie. C'est ma première remarque.

La deuxième remarque est qu'il me semble un peu difficile de limiter les indications aux symptômes purement osseux. Dans mon résumé, je me suis concentrée sur les complications ostéoarticulaires, mais ces patients ont clairement aussi un trouble de la marche d'origine musculaire, avec une myopathie proximale qui participe probablement au ralentissement des tests de walking distance et compagnie, et qui semble là aussi s'améliorer sous traitement par burosumab.

On peut donc imaginer des patients qui aient une limitation qui impacte leur qualité de vie du fait de leur potentiel de marche, et qui pourraient répondre de façon très positive à l'administration de burosumab. Une fois de plus, se limiter aux symptômes osseux me semble un peu excessif.

Le troisième commentaire est le suivant. Ne va-t-on traiter que les patients qui ont un échec du traitement conventionnel, en sachant que clairement le traitement conventionnel expose à un risque de néphrocalcinose ? Je ne suis pas néphrologue, mais quand on détecte la néphrocalcinose à l'échographie, c'est déjà bien avancé. On n'a pas moyen de la détecter plus tôt, ou quand l'insuffisance rénale commence. Dire que l'on va traiter ces patients uniquement quand ils sont en échec du traitement conventionnel me semble aussi un peu difficile du fait des complications liées au traitement conventionnel. Voilà les trois commentaires que je voulais faire.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis complètement d'accord.

Jean-Pierre Salles.- Je voudrais faire un ou deux commentaires suivant ceci. Sur le plan de la génétique, vous avez raison. D'abord, il faut qu'il y ait un diagnostic qui soit certain. Il ne faut pas que ce soit une tubulopathie du phosphate ou autre chose qui n'a rien à voir. Effectivement, il y a d'autres causes d'élévation du FGF23 mais qui sortent un peu de ce cadre. Il peut s'agir de mutations du FGF23 lui-même.

Même si l'on considère le rachitisme lié à l'X, on sait qu'il y a des mutations qui ne sont pas explorées. Elles le seront sans doute à l'avenir, puisqu'on va étendre le génome et tout ça, mais pour l'instant il y a un petit pourcentage de patients pour lesquels on n'a pas de diagnostic formel mais on suspecte très fortement que c'est quand même une pathologie de PHEX, qui est la plus fréquente, et pas une mutation du FGF23 lui-même. Comme pour d'autres pathologies génétiques, exclure certains patients au motif que l'on n'a pas fait la preuve génétique, ce n'est pas souhaitable.

Après, concernant les symptômes osseux, quand on regarde le nombre de fractures ou pseudofractures qui sont dans la cohorte, il est très important. Je crois que c'est quand même un élément objectif qui prouve vraiment l'effet du traitement, en plus de l'élément physiopathologique qui est la baisse de la phosphatémie de manière chronique.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Ce que je voulais dire, c'est de ne pas limiter l'indication du traitement uniquement aux patients qui ont des symptômes uniquement osseux, parce qu'il y a des patients qui ont des symptômes musculaires extrêmement gênants.

Jean-Pierre Salles.- Je ne suis pas en train de dire qu'il ne faut pas traiter tous les patients. Ce n'est pas du tout ce que je sous-entends, mais je pense qu'il faut quand même que nous ayons un corpus suffisant dans la définition, pour dire « oui, ils vont en bénéficier et nous n'allons pas faire cela comme ça », parce qu'il y a des patients qui peuvent être relativement peu symptomatiques, mais avec beaucoup de symptômes fonctionnels allégués, dans lesquels il faut un peu faire le tri aussi. C'est quand même un médicament pour lequel on a besoin de savoir à long terme ce qu'il va donner, etc.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- C'est le travail des rhumatologues, mais il faut arriver à faire la part entre des facteurs modifiables et des facteurs non modifiables. C'est vraiment l'expertise du rhumatologue, qui connaît bien ces patients. Je ne crois pas que le burosumab puisse avoir une action sur une arthrose avérée du genou.

Jean-Pierre Salles.- Exactement.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- C'est là que la finesse du diagnostic joue un rôle important dans la décision stratégique.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- On parlait du modèle, qui était finalement le critère d'évaluation biologique. Il y avait eu, dans l'ostéoporose de l'adulte, qui est une autre maladie, une AMM malheureuse. Je crois que c'était avec le fluor, qui augmentait la densité minérale osseuse, et au bout les adultes cassaient plus parce que l'architecture était complètement

déstabilisée par cette exposition. C'était pour rejoindre ma collègue qui alertait sur le fait que l'on utilisait un critère biologique qui n'était pas l'outcome final, qui était d'améliorer les patients quant à la douleur, les fonctionnalités, les pseudofractures.

Si je peux me permettre cette question, j'ai du mal à comprendre parce que dans l'indication ce ne sont pas des patients réfractaires au traitement conventionnel. Ce n'est pas marqué comme cela. D'ailleurs, c'est un critère d'exclusion si les patients sont exposés avant randomisation. Pouvez-vous me confirmer le fait que dans votre analyse, tous ces patients ne répondaient pas au traitement conventionnel par analogue de la vitamine D ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Ce n'est pas précisé du tout, et d'après ce que j'ai compris ce n'est pas un critère de sélection des études.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai la même analyse. Merci.

Jean-Pierre Salles.- Ce d'autant que la prise en charge de l'adulte est relativement hétérogène. Il n'y a pas de codification. Il y en a un peu plus chez l'enfant.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Nous avons quand même quelques données dans le PNDS, mais quand on voit les posologies recommandées de phosphate et de vitamine D, on voit bien que cela n'a pas été évalué correctement. Il y a trente ans, on les traitait avec des doses massives de phosphate et de vitamine D et les recommandations ont été de réduire les doses du fait du risque de néphrocalcinose, parce que le risque est majeur et c'est dangereux pour la survie.

Jean-Pierre Salles.- Comme vous l'avez dit, il y a les hyperparathyroïdies qui peuvent s'autonomiser, mais chez l'enfant aussi. Beaucoup de gens confondent encore, dans le traitement conventionnel, le phosphore et le phosphate, avec un ratio qui est environ de 1 à 4 en masse molaire. Il y a eu des progrès de faits, en particulier chez l'enfant où l'on sait mieux comment faire le traitement conventionnel, mais il faut que ce soient des gens qui connaissent un peu la question.

Pierre Cochat, le Président.- En plus, il y a eu quelques études sur la cinétique du phosphate exogène, qui montrent qu'il passe tout de suite dans les urines, et que 2 prises par jour sont un peu symboliques et ne servent pas à grand-chose. Si on voulait bien faire, il faudrait en donner bien plus souvent, au moins toutes les 4 à 6 heures, donc ce n'est pas tenable.

Émeline Marquant.- C'est d'ailleurs ce qui est recommandé chez les nourrissons. Il faut voir que les parents s'astreignent quand même à 4 prises par jour de phosphate, ce qui est compliqué avec les modes de garde et les collectivités. C'est vrai que déjà, le burosumab chez l'enfant est une avancée.

Jean-Pierre Salles.- Les Canadiens recommandent 5 prises par jour.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, j'allais dire que 4 prises par jour est même le minimum.

Jean-Pierre Salles.- Oui. Le principe est d'augmenter temporairement la phosphatémie et de les délivrer à l'os, mais après cela redescend et cela part dans les urines.

Pierre Cochat, le Président.- Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Vous avez parlé de myopathie. Est-ce une myopathie lésionnelle ? Ce sont souvent des manifestations fonctionnelles. Y a-t-il des études histologiques qui confirment la myopathie ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- J'ai peut-être été excessive dans l'emploi du terme de myopathie. En tout cas, ils ont un syndrome musculaire proximal, avec parfois un signe du tabouret, que l'on trouve cliniquement chez les patients. J'aimerais beaucoup connaître le rôle de l'hypophosphatémie sur cette myopathie que l'on retrouve parfois dans des tubulopathies moins sévères, avec des hypophosphatémies moins sévères où les patients ont ces symptômes musculaires. J'aimerais beaucoup savoir pourquoi c'est comme cela, mais je n'ai pas la réponse. En tout cas, je ne pense pas qu'il y ait des lésions mitochondriales histologiques des muscles. Je ne crois pas que cela ait été fait et je ne connais pas la littérature à ce point, mais en tout cas cliniquement, ils ont un déficit musculaire proximal. Ça aussi, on est quand même frappé par l'hétérogénéité clinique de ces patients. Il y a des patients qui sont peu gênés, d'autres beaucoup.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai que cela a été décrit dans d'autres tubulopathies proximales avec hypophosphatémie, comme la cystinose, par exemple.

Jean-Pierre Salles.- La biodisponibilité du phosphate est importante pour le muscle.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Il y a même ces douleurs un peu diffuses, qui font parfois pseudo-fibromyalgiques, et que l'on voit typiquement chez des patients hypophosphatémiques, indépendamment du phénomène physiopathologique. On aimerait bien comprendre ce qu'il se passe.

Pierre Cochat, le Président.- Nous vous remercions beaucoup tous les trois pour votre expertise et la réponse à nos questions. Nous allons maintenant discuter et voter. Merci de vous déconnecter. Bon après-midi.

(Marie-Hélène Lafage-Proust, Emeline Marquant et Jean-Pierre Salles quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Avez-vous encore des questions ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais juste faire un commentaire. J'étais un peu surpris de voir deux pédiatres comme experts alors que j'avais déjà travaillé sur le sujet il y a quelque temps pour la partie pédiatrique. J'étais un peu surpris de ne pas avoir été sollicité cette fois-ci. Je m'interroge sur la façon dont sont désignés les experts.

Pierre Cochat, le Président.- Officiellement, Jean-Pierre Salles est pédiatre mais il a une vision globale parce qu'il s'occupe du centre de référence. Pour Madame Marquant je ne sais pas parce que je ne la connaissais pas. Elle est aussi dans le centre de référence. Madame Lafage est rhumatologue adulte.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pour Madame Lafage, cela ne pose pas de problème.

Pierre Cochat, le Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ?

Clémence Basse, membre de la CT.- En tout cas, ils ont tous l'air d'être favorables à ce traitement.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je crois qu'on ne peut pas ne pas l'être. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce médicament, qui est un traitement physiopathologique, a eu une ASMR III chez les enfants. Quel est le niveau de qualité de dossier qui fait qu'il n'aurait qu'une ASMR IV ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Chez l'enfant, le dossier était de meilleure qualité. Il y avait une étude comparative versus le traitement conventionnel. C'était une étude versus traitement actif. Là, vous avez une étude versus placebo. On se dit que c'est pour cela que le laboratoire lui-même revendique une ASMR IV.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Avec un critère de jugement qui n'est peut-être pas le plus pertinent du monde, si je peux me permettre.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Chez l'enfant, le critère principal était le score RGI-C.

Pierre Cochat, le Président.- Peux-tu nous rappeler ce que veut dire RGI-C ? C'est un score clinique et biologique, non ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est compliqué d'évaluer le gain chez l'adulte. Chez l'adulte, c'est beaucoup plus hétérogène avec une réponse assez variable au traitement conventionnel. Le problème, c'est que c'est une maladie du temps long. Les complications arrivent au bout, donc on ne les voit pas dans les études, et là nous n'avons pas de données cliniques. Le fait de grader qui doit le recevoir chez l'adulte, c'est plus compliqué que pour ceux qui l'ont déjà eu chez l'enfant et qui doivent le continuer bien entendu.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr, mais en général ils sont quand même tous passés par la case pédiatrique. D'ailleurs je n'ai plus le chiffre sous le nez, mais j'ai été surpris de voir dans l'étude qu'il y en avait quelques-uns qui initiaient un traitement à l'âge adulte. J'imagine que ceux-là étaient franchement en mauvais état, parce que cela veut dire qu'il n'y a pas eu de prise en charge voire pas de diagnostic à l'âge pédiatrique.

Sinon, c'est une maladie qui ne semble pas ratable à l'âge pédiatrique. C'est inconcevable, donc quand ils arrivent dans ces tranches d'indication, je pars du principe qu'ils sont forcément exposés à minima à des complications ostéoarticulaires constantes. Ils ont le retard de taille, sur lequel bien souvent on ne peut plus rien faire, sauf ceux qui ont été traités suffisamment tôt et suffisamment bien avant, mais ceux qui arrivent en 2021 à l'âge adulte ont tous un retard de taille, quasiment, plus des déformations des membres. Ces déformations sont plus ou moins marquées, c'est vrai, mais la plupart en ont.

Il me semble, d'après l'expérience que j'en ai, que tous ceux qui entrent dans la case « indication chez l'adulte » ont des complications. La limitation chez l'adulte ne me paraît pas hyper pertinente. Je ne vois pas de limitation. Dans la mesure où le diagnostic est porté et où la mutation a été mise en évidence, je ne comprends pas pourquoi on ne les traiterait pas.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Le niveau de preuve est moins fort.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord, sauf qu'il porte sur le très long terme. Les complications qu'elle a mentionnées, avec les compressions de nerf crânien, les anomalies majeures de la statique vertébrale, sont quand même extrêmement importantes.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- On ne l'a pas montré. On peut supputer le SMR, mais pour l'amélioration on ne le sait pas.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord et je pense même que l'on ne peut pas aller au-dessus. Il faut les traiter très tôt, mais c'est une maladie qui est évolutive tout le temps. La fuite phosphatée persiste, donc la qualité osseuse, ce n'est pas à vous que je vais l'apprendre, est altérée tout au long de la vie. Même si l'on considère que plusieurs lésions sont irrémédiables, la qualité osseuse ne fait que se dégrader avec le temps et le traitement dit conventionnel, c'est un peu du pipi de chat.

Le Bureau proposait un SMR important, restreint par rapport à l'AMM dans le périmètre revendiqué par le laboratoire, c'est-à-dire une maladie active avec atteinte structurale en échec d'un traitement conventionnel, et une ASMR IV, avec un SMR insuffisant dans le reste de l'indication AMM. C'est là que je suis finalement un peu plus réservé. Il y avait également une demande de registre et des prises de décision en RCP, mais je pense que c'est fait. Il faut le préciser, mais ce sont des patients qui passent toujours par les centres de référence, donc je pense qu'il n'y a pas trop de problèmes à ce niveau-là.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ne demanderions-nous pas spécifiquement, dans le registre, les complications plus redoutables ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tu as raison. Pour le coup, je pense qu'il faut que ce soit un registre maladie et pas un registre médicament, avec l'ensemble des complications. C'est sûr.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Les centres de référence doivent avoir la liste, non ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je pense.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Elle disait tout à l'heure qu'il y avait des élévations du FGF23, mais il n'y a pas que la mutation liée à l'X quand on portait le diagnostic.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, bien sûr, il y a d'autres mutations.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Il peut aussi y avoir, j'imagine, des diagnostics de l'hypophosphatémie liées à l'X qui soient liés à des élévations inexpliquées du FGF23, qui du coup font porter le diagnostic. Le risque que j'y vois, c'est juste que toute élévation du FGF23, si l'on n'a pas trouvé d'autre cause, va finir par bénéficier du traitement.

Pierre Cochat, le Président.- Cela va un peu loin.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est pour cela qu'il serait peut-être bien de mettre dans le registre les critères diagnostics, avec présence de la mutation ou non, pour voir la fiabilité et les critères qui ont fait porter le diagnostic.

Pierre Cochat, le Président.- Je me retourne peut-être vers Sarah. Dans quelle limite l'histoire de la mutation est-elle précisée par le laboratoire ? Ce n'est pas précisé.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est ce qui n'est pas clair pour moi. Ils discutaient pas mal les critères qui sont ceux retenus par le laboratoire et qui sont cumulatifs. Le laboratoire souhaite être remboursé chez les adultes et chez les adolescents ayant terminé leur croissance, qui sont symptomatiques d'une maladie active signée par une atteinte structurale malgré un traitement conventionnel ou en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement conventionnel. C'est le périmètre revendiqué par le laboratoire, en sachant que son AMM est plus large. Son AMM est chez les enfants, les adolescents et les adultes qui ont des signes radiographiques d'atteinte osseuse.

Pierre Cochat, le Président.- Au départ, ils parlent bien quand même du rachitisme hypophosphatémique lié à l'X.

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, bien sûr.

Pierre Cochat, le Président.- Dans la mesure où ceci est précisé, dans ce cadre-là, 99 % sont quand même des mutations PHEX. Je ne sais pas si c'est 99 %, ou même tous, mais voilà.

Sarah Koné, pour la HAS.- Après, est-ce que vous rentrez dans le détail pour dire que ce sont uniquement des patients symptomatiques qui ont une maladie active, malgré le traitement conventionnel, qui ont une contre-indication ou une intolérance au traitement conventionnel, par rapport aux discussions que vous avez eues ?

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que dans la mesure où l'on parle de XLH, on est quand même à l'abri des augmentations de FGF23 que l'on pourrait voir dans n'importe quel contexte.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous ne restreignons aucune indication, là. Il n'y a pas de SMR insuffisant dans une autre case, si l'on parle uniquement de l'hypophosphatémie liée à l'X.

Pierre Cochat, le Président.- Si, parce qu'ils parlent des symptomatiques, justement. Je suis d'accord avec toi, parce que c'est ce qui ne va pas dans la demande. C'est qu'ils parlent des formes compliquées. Je ne sais pas quel terme employer. C'est ce qui me perturbe, puisque je le mettrais bien dans tous. J'aimerais bien qu'il n'y ait pas de restriction. Je suis d'accord avec toi.

Sarah Koné, pour la HAS.- En fait, vous avez le droit. C'était le sens de mon intervention. Vous devez vous prononcer dans l'indication de l'AMM. Là, il demande une ASMR IV, puisque le laboratoire n'a une étude que versus placebo, donc c'est tactique pour ne pas que vous lui reprochiez de ne pas avoir fait l'étude versus traitement conventionnel.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais nous l'avons accepté.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est pour cela qu'il demande une ASMR IV. Si on se met dans la position des patients qui sont en échec du traitement conventionnel, il n'y a plus besoin d'avoir la comparaison au traitement conventionnel, donc le placebo devient acceptable et dans leur tête, ils peuvent prétendre à une ASMR IV. C'est pour cela qu'ils le formulent comme cela, mais après vous êtes libres. Ils ont une indication AMM, les experts vous expliquent, et vous-mêmes dans vos discussions le dites, que ce n'est pas forcément judicieux de le limiter aux symptomatiques ou aux patients qui ont des traitements conventionnels. Normalement, vous devez vous prononcer dans l'intégralité de l'AMM. Soit vous prenez un sous-groupe tel que celui qu'ils ont défini, soit, s'il n'est pas pertinent, vous pouvez tout à fait vous prononcer dans l'intégralité du libellé de l'AMM. Vous n'êtes pas du tout limités.

Pierre Cochat, le Président.- Ce que je partage complètement avec Patrick, c'est que quand on dit « sévères, réfractaires au traitement conventionnel », ce n'est pas correct. C'est de la médecine du Moyen-Âge. C'est cela, le problème. Ce que nous voulons dire, c'est que pour nous ce n'est pas une deuxième ligne de traitement, en aucun cas.

Sarah Koné, pour la HAS.- Vous avez la main pour écrire cela, parce que l'AMM ne dit pas « réfractaires au traitement conventionnel ».

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Écrivons.

Pierre Cochat, le Président.- Si vous êtes tous d'accord, cela me va très bien.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ils parlent du traitement conventionnel, mais ne faudrait-il pas reprendre le PNDS, qui dit qu'il faut que le traitement soit mis au cas par cas après avis d'un centre expert chez l'adulte ? Ne faudrait-il pas ne pas le limiter et parler de l'avis d'un centre expert chez l'adulte ?

Pierre Cochat, le Président.- Nous pourrions dire cela, parce que finalement cela n'exclut pas ce que nous sommes en train de dire. Simplement, il ne faut pas en faire une deuxième ligne de traitement. C'est tout. Il ne faut pas que cet élément figure.

Sarah Koné, pour la HAS.- Dans votre avis précédent chez l'enfant, déjà, vous aviez écrit « les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par burosumab 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 ». Nous prévoyons donc d'ajouter cette recommandation dans tous les cas chez l'adulte également.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord, mais en plus de « maladies rares du calcium et du phosphore », j'aurais ajouté « des maladies rares rénales », parce que je vous rappelle que le rachitisme hypophosphatémique est une néphropathie et que beaucoup sont pris en charge uniquement dans les centres de néphrologie, et non pas de maladies du calcium. Comme je suis un peu impliqué dans cette maladie je ne veux pas influencer la commission, mais c'est clair que je ne mettrais qu'une seule indication, et non pas un SMR insuffisant dans le reste de l'indication, comme l'a dit Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si nous disons qu'il faut qu'ils soient symptomatiques, avec des douleurs, raideurs, fatigue, il faut en arriver là pour avoir ce traitement alors qu'ils ont déjà des signes osseux inquiétants. Ce n'est pas normal de limiter comme cela.

Pierre Cochat, le Président.- Je te rejoins complètement.

Sarah Koné, pour la HAS.- Votez dans l'AMM.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous votons dans l'AMM, point.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons dans l'AMM. Ok. Nous n'avons pas discuté de l'ISP. Je crois qu'ils ne le demandent pas. L'avions-nous mis, pour l'enfant ? Là, ils pourraient avoir l'ISP.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il n'y en avait pas chez l'enfant, et c'était en janvier 2019 donc vraiment avec la doctrine actuelle. Là, ils n'en demandent pas non plus.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je suis désolée, je ne veux pas remettre 10 euros dans le flipper, mais pour les enfants vous aviez segmenté. Vous aviez mis un SMR important et un SMR insuffisant. Je ne sais pas. Sarah, cela te paraît-il pertinent de ne pas faire la même chose ici ? Y a-t-il une cohérence ?

Pierre Cochat, le Président.- Je trouve que c'est une erreur. Je n'étais pas là quand cela a été fait chez l'enfant, mais je trouve que c'est encore plus une erreur que chez l'adulte.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous aviez limité le SMR aux enfants et adolescents en phase de croissance.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pierre, chez l'enfant, dans le PNDS, il était bien indiqué que l'on commençait par un traitement avec vitamine D et phosphore et que si c'était mal toléré ou que ce n'était pas suffisant, on passait au burosumab. Là, chez l'adulte, ce n'est pas la même chose.

Pierre Cochat, le Président.- Tu sais, Patrick, le PNDS a été écrit à un moment où le burosumab arrivait sur la pointe des pieds et où tout le monde se disait « c'est un médicament qui est très cher ».

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Non, j'en avais discuté avec des collègues aux États-Unis, j'avais bien discuté aussi avec Agnès Linglart. Pour elle, ce n'était pas une indication d'emblée, et c'est vraiment une des référentes là-dedans. Nous pourrions la réinterroger maintenant, mais je pense qu'un certain nombre de patients ont des formes qui ne sont pas trop sévères et répondent à la vitamine D et au phosphore, et que ce n'est pas forcément l'indication du burosumab.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pourquoi ne gardez-vous pas le SMR qui avait été proposé ? C'est-à-dire que soit on est réfractaire au traitement conventionnel, soit on a une forme sévère compliquée d'emblée et du coup on ne passe pas par le stade traitement conventionnel, en ajoutant « ou une continuité de traitement », c'est-à-dire lorsque l'on est stabilisé dans le cadre d'un traitement que l'on avait en étant enfant ou adolescent et que l'on

devient adulte. Comme cela, vous êtes en continuité vis-à-vis de cet avis. Dans votre SMR sur l'enfant, il fallait soit être atteint de forme sévère réfractaire soit avoir une forme sévère compliquée, ce qui justifiait d'avoir d'emblée le traitement. Vous pouvez potentiellement garder les mêmes choses en ajoutant la continuité de traitement.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, sauf que ceux qui ont ce diagnostic et qui justifient d'un traitement à l'âge adulte ont par définition des formes sévères. Du coup, l'indication est un peu différente.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ils rentrent dans le cadre du libellé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela s'appelle la continuité de traitement.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, je crois précisément que Pierre parle de nouveaux patients diagnostiqués à l'âge adulte, mais si je comprends bien, quand tu es diagnostiqué à l'âge adulte, tu es forcément sévère.

Pierre Cochat, le Président.- Non, pas forcément.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce n'est pas évident. Si on a atteint l'âge adulte sans diagnostic, c'est que ce n'était pas une forme sévère.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas ce que j'ai voulu dire. Ce que j'ai voulu dire c'est que si l'on est symptomatique à l'âge adulte, quels que soient les symptômes, c'est que l'on a une forme sévère. Ce ne sont pas forcément les diagnostics faits à l'âge adulte. Personnellement, je crois que vous ne me ferez pas changer d'avis, je pense qu'aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte, dès que l'on a un XLH avec la mutation, cela justifie du traitement. Tous les autres, c'est du pis-aller. D'accord, on peut traiter par le traitement conventionnel, mais on traite mal. Bien sûr, ce n'est pas une maladie mortelle. Ce n'est pas une maladie qui a des marqueurs de sévérité comme beaucoup d'autres, mais ce sont des gens qui ont des retards de croissance, des déformations osseuses, qui souffrent tout le temps de leurs douleurs et de leurs déformations, font des fractures, des pseudofractures, ont ces espèces de myopathies. À l'âge adulte, c'est assez terrible.

Mathilde Grande, pour la HAS.- J'ai quand même l'impression que cela rentre dans ce que vous aviez fait chez l'enfant, Pierre. Je vous ai remis la place dans la stratégie, où c'est extrêmement clair.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ces enfants qui ont des complications sont sous burosumab.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est cela.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais dans ce cas, avec la mutation, j'aimerais bien savoir quels sont ceux qui ne justifient pas de burosumab.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si tu prends la stratégie que je vous ai remise dans le tchat, la CT avait dit qu'il fallait soit être en deuxième ligne de traitement, soit en première ligne pour laquelle l'administration d'un traitement conventionnel par analogue de vitamine D et

supplément de phosphate ne serait a priori pas optimale et susceptible d'entraîner une perte de chances. Nous disions que les complications pouvant justifier un traitement d'emblée sont notamment un abcès dentaire, une craniosténose, un retard de croissance de plus de 2 déviations standards et une néphrocalcinose, mais c'était pour donner des exemples.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais c'est barbare, si on en est là.

Clémence Basse, membre de la CT.- On retire les exemples.

Pierre Cochat, le Président.- Quand on en est là c'est quand même grave.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pierre, tu sais bien que tous ces enfants qui en ont besoin ont accès au traitement. Le problème est de permettre l'accès au traitement de tous les adultes, et en faisant ce que nous faisons là ils y auront accès. Actuellement tous les enfants ont accès à ce traitement. Ils passent par un centre de référence et ils y ont accès.

Pierre Cochat, le Président.- Là, nous votons pour les adultes. La question est donc de savoir si nous maintenons des situations avec SMR insuffisant, comme nous l'aviez fait pour les enfants.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Non. Nous le faisons dans l'indication de l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, alors allons-y.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'aimerais savoir sur quoi nous votons, parce que ce n'est pas clair pour moi. Donnez-nous l'intitulé du vote avant que nous ne votions, s'il vous plaît.

Pierre Cochat, le Président.- C'est l'ensemble de l'indication de l'AMM chez l'adulte. Le libellé exact est « une forme sévère ». C'est cela ? Je n'ai plus sous le nez le libellé de l'AMM.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 17 ans.

Pierre Cochat, le Président.- Non, non. Ce n'est pas pour cela que nous votons. Là, nous votons pour les adolescents qui ont fini de grandir et pour les adultes.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je te donne l'indication de l'AMM. C'est le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 17 ans et présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut le lire par rapport à l'AMM initiale. Ce qui a été ajouté est le « et chez les adultes » et ce qui a été enlevé est la phase de croissance osseuse. Il faut donc comprendre qu'il peut aussi s'agir des adolescents qui ont arrêté la phase de croissance osseuse. Il faut lire cela en miroir. C'est la subtilité.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons grouper sans problème les adolescents ayant fini leur croissance et les adultes. Ce n'est pas choquant. Le problème est le même.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Le grand problème, dans ce vote, c'est le vote que nous avons fait chez les enfants. C'est difficile de dire « je prends tout chez les adultes » sur un

niveau de preuve beaucoup moins fort que chez les enfants et avec moins de données, alors que nous l'avons limité à l'échec du traitement conventionnel chez les enfants. Dire que c'est « open-bar » chez les adultes alors que c'est dans l'échec au traitement conventionnel chez les enfants, c'est difficilement soutenable.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons mis une ASMR III chez l'enfant.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Bon. Êtes-vous d'accord pour voter l'ensemble ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Là, je ne comprends pas. Je vais m'abstenir.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voudrais juste rappeler que quand j'avais défendu ce dossier, j'avais préconisé que ce soit pour tous les enfants, et la commission n'avait pas suivi et avait restreint à l'échec du traitement. C'était probablement parce que le PNDS le présentait de cette façon-là.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Patrick, je te rappelle également que Jean-Pierre Salles avait justement été en faveur d'une restriction. Je ne sais pas si tu te souviens, Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est possible.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'était les données aussi. Peux-tu nous rappeler les données chez l'enfant ? Pour moi, c'était en échec. C'était de la deuxième ligne. Non ? C'était les données.

Pierre Cochat, le Président.- Parce que ces choses ont complètement évolué.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous n'avons qu'à le rappeler pour les enfants.

Sarah Koné, pour la HAS.- Les données ne sont pas les mêmes, en fait. Vous avez bien entendu l'expert. Dans CRYSVITA, nous n'avons pas de données chez les patients qui sont en échec de traitement conventionnel. C'est une étude versus placebo alors que chez l'enfant c'était une étude versus traitement conventionnel. Le dossier n'est pas le même. Je te laisse compléter.

Pierre Cochat, le Président.- Ce que tu viens de dire est très important.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, chez l'enfant c'était une étude de phase 3, comparative versus le traitement conventionnel, chez des patients âgés de 1 à 12 ans. Tous les patients avaient été traités par phosphate oral et dérivé actif de vitamine D avant l'inclusion dans l'étude, en moyenne 3,8 ans. Le critère de jugement était un score de rachitisme, le score RGI-C.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, donc on ne juge pas les mêmes études. Nous avons une étude versus traitement conventionnel. Là, nous avons une étude versus placebo et en plus, le fait que ce soit versus placebo est parfaitement justifié. Je serais d'avis de voter la globalité de l'AMM, donc les adolescents ne grandissant plus et les adultes, quel que soit le type de forme. Je vous laisse choisir pour le SMR et l'ASMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne connais pas assez le sujet et peut-être que j'induis en erreur, j'étais en train de questionner Sarah, mais pour moi c'est exactement la même étude. C'est juste qu'elle est randomisée versus placebo. La majorité des patients avaient été traités par phosphate oral et vitamine D, donc ce sont les mêmes patients.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Entre un placebo et un traitement actif comme comparateur, cela change quand même beaucoup les choses.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ils avaient tous 15 ans de phosphore-vitamine D.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Après, si cela n'apparaît qu'à moi que la rédaction n'est pas cohérente et que le service comprend comment il faut rédiger je m'arrête de parler mais là je ne sais pas comment rédiger.

Pierre Cochat, le Président.- L'autre message que je voulais vous dire pour clarifier les choses, et je vais prendre cela de manière négative, c'est qu'il ne faut pas continuer à traiter ces patients par le traitement conventionnel à l'âge adulte. Le message est celui-là. On n'est que iatrogène pour une efficacité qui est complètement minime. Je ne peux pas cautionner cela.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je suis éventuellement d'accord avec toi, Pierre, mais dans ce cas il faut que nous rappelions le médicament pour changer l'avis chez les enfants.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Moi, je ne suis pas d'accord avec l'avis chez les enfants.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Les deux avis seraient contradictoires.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que le PNDS, que je respecte tout à fait, a été fait à une période où à mon avis on ne pensait pas que le burosumab serait aussi développé et accessible, et on s'aperçoit que c'est un traitement qui n'a pas d'effet secondaire, qui marche très bien. Quand vous avez étudié le burosumab, le PNDS était déjà sorti un an auparavant et il avait été concocté encore un an auparavant. Cela veut donc dire que nous avons quatre ans de recul par rapport à la rédaction du PNDS. Je pense vraiment que les choses ont beaucoup changé. Si j'avais un enfant avec un rachitisme hypophosphatémique, il ne me viendrait même pas à l'idée de le traiter par vitamine D et phosphore. Je ne peux pas vous dire autre chose.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Nous n'avons pas les data qui soutiennent cet avis, Pierre.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est très embêtant. Nous parlons de science en permanence, et là nous parlons de conviction très forte, notamment issue des cohortes pédiatriques, mais nous n'avons pas les données.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis entièrement d'accord. Je le comprends tout à fait. Nous pouvons bien sûr voter sur la robustesse des données que nous avons et je ne dérogerai pas à cela. Par contre, ce qui ne me va pas, c'est de faire deux groupes, c'est-à-dire de considérer qu'il y en a qui sont sévères et d'autres qui ne le sont pas parce que cela n'a pas de sens. Ce que je critique surtout, c'est le SMR insuffisant que nous aurions pu mettre dans les autres

indications de l'AMM. C'est cela qui ne me va pas. Me suis-je fait comprendre, ou est-ce que ce n'est pas clair ? Mathilde ?

François Lacoïn, membre de la CT.- Quand tu parles de la totalité de l'AMM, c'est la totalité de l'AMM chez l'adulte.

Pierre Cochat, le Président.- C'est l'AMM chez l'adulte et l'adolescent qui a fini sa croissance.

François Lacoïn, membre de la CT.- Sinon, l'AMM est chez les enfants et les adultes.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Là, je me retourne vers Mathilde ou Sarah, nous sommes bien d'accord que nous ne reparlons pas d'eux.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous sommes en train de voter l'extension. Nous sommes dans le cadre de l'AMM et dans l'extension de l'AMM. L'extension de l'AMM représente les grands adolescents qui ont fini leur croissance et les adultes. Dans ce contexte, nous pouvons voter l'entière de l'AMM dans ce périmètre-là.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce qui permet en plus de traiter les enfants, tous les enfants qui ont des signes radiographiques.

Pierre Cochat, le Président.- Non, parce que là nous ne serions plus dans l'extension.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est l'AMM.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est-à-dire que l'avis précédent, de 2019, va s'appliquer des enfants jusqu'aux adolescents, tandis que le nouvel avis que nous allons rendre ne va s'appliquer qu'aux adolescents ayant terminé leur croissance et aux adultes.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous aurons donc un avis chez les plus jeunes qui dira « il faut absolument de la vitamine D et du phosphore avant », et un avis chez les plus âgés qui dit qu'il faut traiter tout le monde par burosumab.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas logique du tout.

Sarah Koné, pour la HAS.- Non. L'avis parle des formes sévères réfractaires au traitement conventionnel ou les formes sévères compliquées. Il y a les deux, dans l'avis de l'enfant.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Alors rappelons l'avis, corrigeons l'avis.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous avez deux options. Si vous changez d'avis pour l'adulte, même s'il faut quand même des données, il faut rappeler l'enfant ou alors vous ne changez pas d'avis, mais il faut que ce soit cohérent, en tout cas.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis d'accord. Je suis embêté par les enfants.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'indication de l'AMM, c'est « hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans présentant des signes radiographiques

et chez les adultes ». Si nous votons sur ce point, nous étendons l'indication chez l'enfant ipso facto.

Sarah Koné, pour la HAS.- Non.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pourquoi, non ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Regardez bien le document préparatoire. Nous vous avons mis en gras uniquement ceux sur lesquels nous nous prononçons. Comme Michel vous l'a dit, c'est une extension d'indication. Pour pouvoir revenir sur la partie de l'AMM relative à l'enfant et à l'adolescent en période de croissance, il faudrait une autosaisine. Il faudrait une réévaluation. Là, c'est dans le cadre de l'extension de l'AMM donc nous n'examinons aujourd'hui que l'inscription sur l'élargissement du périmètre qui a été accordée par l'AMM, qui ne concerne donc que les adolescents après la période de croissance et les adultes.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Est-il possible de nous autosaisir pour revoir le dossier pédiatrique ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, c'est ce que vous a marqué Mathilde.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela paraît un peu administratif et bizarre, mais le laboratoire n'a pas eu l'opportunité de vous donner de nouvelles données chez l'enfant, donc vous ne pouvez pas le réévaluer alors que lui n'a pas eu l'opportunité de vous présenter ces data. Nous serions sur une problématique de forme. Par contre, vous pouvez voir la partie sur laquelle on vous demande votre avis aujourd'hui et vous autosaisir pour revoir ce que vous aviez vu en 2019. Le processus est celui-ci.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui mais c'est vrai qu'à ce moment-là nous n'aurons pas beaucoup de données pour dire qu'il faut traiter tous les enfants, pour répondre à Pierre.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est bien le sentiment que nous avons qu'il ne faut pas attendre qu'il y ait des complications, vu la lourdeur du traitement, etc., mais sur quels arguments diriez-vous que tous les enfants doivent être mis d'emblée sous burosumab ? Cela ne va pas être évident à justifier.

Pierre Cochat, le Président.- Là, je rejoins ce qu'a dit Jean-Christophe Lega, à savoir que nous n'avons pas les éléments pour pouvoir l'affirmer. Je suis d'accord. C'est un peu inextricable.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ceci dit, les adultes vont y avoir tous accès et les enfants y ont accès également indépendamment de l'avis que nous avons donné.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je pense que nous pouvons nous couvrir, aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte, en passant par les centres de référence parce que les centres de référence vont y aller larga manu sur les indications, je pense.

Sarah Koné, pour la HAS.- En pratique, avec le « ou », d'après la formulation du libellé actuel, dès que l'on a une forme sévère on peut y avoir accès chez l'enfant. Je ne pense donc pas que ce soit bloquant pour que les patients y aient accès, en pratique.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis d'accord. Si c'est formulé comme cela avec le « ou », je suis d'accord.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est le cas chez l'enfant. Vous aviez déjà prévu une réévaluation dans votre avis. Vous aviez demandé à réévaluer CRYSVITA chez l'enfant sur la base de l'étude de phase 3 et du registre, qui seraient disponibles dans un délai de 5 ans, et votre avis était de janvier 2019.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela ira très bien.

Pierre Cochat, le Président.- Comme cela, ça va. Sous couvert de cet avis impératif des centres de référence et de cette révision, nous votons dans l'extension d'AMM avec adultes et adolescents ayant fini la croissance, dans les formes que l'on peut appeler sévères, mais avec un accord des centres de référence et les centres de référence vont élargir les indications et il sera très facile de trouver qu'une forme est compliquée.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Il y a quand même parfois chez l'adulte des cas que l'on découvre après un cas index familial, et finalement il y a des formes moins sévères qui sont passées inaperçues. Je pense que cela couvre le problème.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Est-ce clair pour tout le monde ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'AMM dit « présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse », donc on peut quand même attendre qu'il y ait quelques signes d'atteinte osseuse pour prescrire ce traitement quand même.

Pierre Cochat, le Président.- Tu vois, là je ne suis pas complètement d'accord parce que je trouve dommage d'attendre des signes radiographiques.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- S'il n'y a pas de signe radiographique tu vas traiter ?

Pierre Cochat, le Président.- Si tu as une certitude, oui. S'il est très jeune, il n'a pas encore de signe radiographique.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Non, je parle des adultes.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pour le coup, là ce n'est pas l'AMM. Dans l'AMM, il faut des signes radiographiques.

Pierre Cochat, le Président.- Alors admettons les signes radiographiques, mais si nous sommes couverts, je suis rassuré par le fait que cela passe par les centres de référence. S'il y a le « ou » dont parlait Sarah, cela me va très bien. Nous y allons comme cela ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Pour mémoire, je vous rappelle juste que les enfants avaient eu un SMR important et une ASMR III, et là le Bureau proposait une ASMR IV.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est le laboratoire qui demandait.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais nous avons dit la même chose aussi.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Avons-nous répondu à la question de l'ISP ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous avons dit qu'il n'y en avait pas.

Sarah Koné, pour la HAS.- Le laboratoire n'en revendique pas et il n'y en a pas eu chez l'enfant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Parfait.

Pierre Cochat, le Président.- Attention, ils ne revendiquent pas l'ISP mais ils pourraient l'avoir.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, nous le faisons voter. Tu veux qu'on en parle ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je ne vois pas pourquoi il y en aurait pas. Nous avons la prévalence faible, l'impact supplémentaire sur la morbidité, et je pense que nous avons aussi l'amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie.

Aymeric Binard, membre de la CT.- L'impact n'est pas vraiment démontré. Nous le supputons sur des données biopathologiques réelles et rationnelles, mais pour l'instant, nous avons peu de données.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai que dans l'étude, c'est surtout la phosphatémie. Je suis d'accord.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est un critère biologique. Même si rationnellement cela va sans doute changer l'histoire naturelle de la maladie, pour l'instant ce n'est pas formellement démontré.

Pierre Cochat, le Président.- Ok.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 21 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR modéré et 22 voix pour une ASMR de niveau IV.

Pierre Cochat, le Président.- Cela a été simple, finalement.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, qu'en est-il pour le miroir ?

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y avait pas de miroir.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est l'entière responsabilité du laboratoire.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. Est-ce clair pour Sarah ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, c'est dans l'indication de l'AMM.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord.

Aymeric Binard, membre de la CT.- J'étais comme Mathilde. Juste une précision, nous votions à peu près le copié-collé de l'enfant, c'est cela ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Bon, ce n'est pas grave, je n'ai pas compris.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- On va t'expliquer.

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons au dossier suivant.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire