

N/Réf. 60215018 ; 66071126 ; 67649597

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
CRYSVITA
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 15/04/2022, recevable le 22/04/2022

Nom du demandeur : KYOWA KIRIN PHARMA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

CRYSVITA 10mg, 20mg et 30mg, solution injectable

DCI/nom de code : burosumab

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) :

CRYSVITA est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les patients âgés d'un an et plus atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament CRYSVITA dans l'indication thérapeutique :**

« CRYSVITA est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les patients pédiatriques âgés d'un an et plus et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **23 JUIN 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
-

Dr. Gervais Bouchard
Directeur Général
Agence de la Santé
Publique Québec

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

CRYSVITA bénéficie déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée dans l'indication : CRYSVITA est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes.

Dans ce contexte, les données pharmaceutiques et toxicologiques/précliniques sont d'ores et déjà validées dans le cadre de l'AMM et n'ont en conséquence pas été réévaluées.

Le laboratoire n'a donc déposé qu'une documentation clinique à l'appui de sa demande d'accès précoce, documentation identique à celle déposée dans le cadre de la demande d'extension de l'AMM en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans la même indication. Par ailleurs, une AMM a été octroyée à CRYSVITA par les autorités de santé américaines dans le traitement des patients atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques. Il résulte de l'évaluation des données cliniques déposées par le demandeur que :

L'ostéomalacie oncogénique (TIO) est une affection rare, grave et débilitante causée par la surproduction du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) par une tumeur.

L'efficacité et la sécurité du burosumab dans le traitement de l'ostéomalacie oncogénique (TIO) ont été évaluées dans 2 études menées chez des patients adultes (UX023T-CL201 et KRN23-002).

UX023T-CL201 est une étude de phase 2, en ouvert, à un seul bras, multicentrique, menée aux États-Unis chez des patients de 18 ans et plus atteints de TIO ou d'ostéomalacie associée au syndrome du nævus épidermique (ENS) avec un taux de phosphore sérique à jeun < 2,5 mg/dL (<0,81 mmol/l). Dix-sept patients ont participé à l'étude, dont 14 présentant une TIO, 2 une hypophosphatémie liée à l'X (XLH) et 1 une ostéomalacie associée à l'ENS.

KRN23-002 est une étude de phase 2, en ouvert, à un seul bras, multicentrique, chez des patients de 18 ans et plus atteints de TIO ou d'ostéomalacie associée à l'ENS avec un taux de phosphore sérique à jeun < 2,5 mg/dL (<0,81 mmol/l) au Japon et en Corée du Sud. Quatorze patients ont participé à l'étude, tous présentant une TIO.

Les études UX023T-CL201 et KRN23-002 ont montré que l'administration de burosumab améliorait significativement les taux de phosphate sérique : 50 % des sujets de l'étude UX023T-CL201 et 69 % de l'étude KRN23-002 ont atteint des taux moyens de phosphore sérique supérieurs à la limite inférieure de la normale (critère d'évaluation principal). Le contrôle des taux de phosphates étaient maintenus sous traitement par burosumab.

Des données ont par ailleurs montré un effet bénéfique du burosumab sur la minéralisation osseuse, la mobilité, la force musculaire, le nombre de nouvelles (pseudo)fractures et la qualité de vie dans les deux études.

Le profil de sécurité du burosumab dans cette indication est limité mais comparable à ce qui a été précédemment rapporté dans la population XLH. Aucun patient pédiatrique n'a été inclus dans les études TIO. Cependant, le burosumab est indiqué chez les enfants atteints de XLH à partir de l'âge d'un an. Compte tenu de la proximité mécanistique avec la XLH, le profil de sécurité chez les enfants et des adolescents atteints de XLH est considéré comme pouvant être extrapolé à la population pédiatrique des études TIO. Il est à noter que le PEDCO a octroyé au laboratoire une dérogation à la réalisation d'essais cliniques pédiatriques dans cette indication.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « CRYSVITA » dans l'indication thérapeutique « traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les patients pédiatriques âgés d'un an et plus et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.