



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Lundi 11 juillet 2022

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 — Pré-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous allons démarrer avec CRYSVITA.

(Marie-Hélène Lafage-Proust rejoint la séance.)

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer cette experte en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons démarrer avec l'étude de CRYSVITA, présentée par notre chef de projet. Ensuite, nous écouterons Marie-Hélène puis nous aurons la discussion. Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter quelques slides pour introduire le sujet CRYSVITA. Il s'agit d'une solution injectable à base de romosumab qui fait l'objet d'une demande d'accès précoce pré-AMM. L'indication revendiquée par l'industriel et pour laquelle l'ANSM a estimé que le rapport bénéfice/risque était présumé positif en date du 23 juin est le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les patients pédiatriques âgés de 1 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 qui ne peuvent pas être localisées.

Je vous rappelle brièvement que CRYSVITA a déjà une AMM dans l'hypophosphatémie liée à l'X à partir de l'âge de 1 an chez les enfants, les adolescents et les adultes. La commission l'avait évalué une première fois en janvier 2019 chez les enfants âgés de 1 an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse. La commission avait donné un SMR important dans une indication restreinte limitée aux formes sévères réfractaires au traitement conventionnel ou aux formes sévères compliquées, et une ASMR III par rapport au traitement conventionnel.

En février 2021, elle avait évalué une demande de prise en charge temporaire qui correspond à l'accès précoce post-AMM actuel. Il y avait une prise en charge temporaire qui était dans une extension d'indication que la commission a évaluée ensuite en juin 2021 et qui portait sur les adolescents qui avaient terminé leur croissance osseuse et les adultes. Là, la commission avait donné un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge.

Dans la demande du laboratoire pour l'accès précoce pré-AMM, les données cliniques disponibles sont de deux types. Il y a deux études de phase 2 non comparatives ouvertes qui ont évalué l'efficacité et la tolérance de CRYSVITA uniquement chez les patients adultes. Il y a d'une part une étude aux États-Unis qui porte sur 14 patients atteints d'ostéomalacie oncogénique et une autre étude qui est toujours en cours, conduite au Japon et en Corée du Sud, qui porte sur 12 patients atteints d'ostéomalacie oncogénique.

Je vous rappelle les quatre critères sur lesquels vous allez vous prononcer. Il y a un premier critère de maladie qui doit être grave ou rare ou invalidante. Il y a un critère sur le fait qu'il n'existe pas de traitement approprié. Il y a un troisième critère sur le fait que le médicament est présumé innovant et un quatrième critère qui concerne le fait que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

Je vais laisser la parole à Madame Lafage.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Bonjour à tous. Je vais d'abord dire quelques mots sur l'ostéomalacie oncogénique ou tumor-induced osteomalacia (TIO) en anglais. C'est une maladie acquise rare liée à l'expression non régulée du FGF23 (fibroblast growth factor 23), par des cellules d'une tumeur la plupart du temps mésenchymateuse affectant les tissus conjonctifs y compris le tissu osseux et qui, dans la majorité des cas est bénigne. Cela n'exclut pas certaines tumeurs malignes.

Comme pour les autres maladies où le FGF23 est impliqué, cette surexpression non régulée de FGF23 va induire une fuite urinaire de phosphate du fait de l'action du FGF23 sur le rein et une hypophosphatémie qui va devenir généralement profonde. Ce sont des taux de phosphate qui sont souvent aux alentours de 0,50 millimole par litre voire inférieurs. Dans le même temps, du fait des effets du FGF23 sur le métabolisme et la vitamine D, on aura un taux de calcitriol circulant qui est normal ou bas, en tout cas non adapté à l'hypophosphatémie floride qui est présente. Cette diminution de la vitamine D active va aggraver l'hypophosphatémie en ce sens qu'elle va diminuer l'absorption intestinale du phosphate alimentaire.

La grande majorité des TIO est induite par un excès de synthèse de FGF23 par ces tumeurs mésenchymateuses. Il y a de très rares cas dans la littérature où on va avoir le même syndrome biologique et clinique, mais pas d'augmentation du FGF23 du fait de la surexpression par ces tumeurs de ce que l'on appelle les phosphatonines, famille dont fait partie le FGF23, que sont MEPE, frizzled-RP-4, FGF-7, et il y en aura probablement d'autres dans l'avenir. J'insiste là-dessus pour le fait que le burosumab ne bloque que le FGF23.

Du fait de cet hypophosphatémie liée à la fuite de phosphate, on va voir apparaître une ostéomalacie généralement caricaturale qui est un trouble de la minéralisation osseuse qui va conduire à la survenue de fissures, de fractures, de pseudo-fractures, comme les appellent les Anglo-Saxons, qui vont réparer difficilement ou pas du tout et qui vont être associées, dans les cas les plus sévères, à des déformations des os.

S'associe à ce syndrome osseux une faiblesse musculaire qui est déjà mentionnée chez les patients qui ont un XLH, mais qui là aussi est caricatural chez les patients qui ont des TIO et qui parfois, surtout dans les cas où le diagnostic n'est pas fait suffisamment tôt, va aboutir à un état grabataire, une impotence fonctionnelle majeure qui va altérer la qualité de vie.

S'agissant de savoir si l'ostéomalacie oncogénique est une maladie grave, la réponse est « oui ». C'est une maladie grave car la qualité de vie est très largement altérée par ce syndrome musculosquelettique.

C'est une maladie rarissime, avec à peu près 2 000 cas publiés. Je n'ai pas fait la revue exhaustive de la littérature, mais il y a une très bonne revue qui est sortie l'année dernière qui relevait 1 725 cas publiés chez des adultes, la plupart du temps entre 40 et 45 ans. Il y a autant d'hommes que de femmes qui ont été atteints et il y a un très petit nombre de cas d'enfants, 5 ou 6, qui ont été publiés. Lorsque cela survient chez les enfants, cela survient à tout âge. On a quand même aussi quelques cas chez des adolescents de moins de 18 ans.

Dans les cas rarissimes de TIO survenant chez des enfants, sera associé, aux fissures et fractures et à tous les éléments dont j'ai parlé précédemment chez l'adulte, un retentissement sur la croissance avec un rachitisme manifeste.

Les tumeurs en cause sont des tumeurs mésenchymateuses. Je ne vais pas vous faire la liste parce qu'elle est extrêmement longue. Ce sont des tumeurs mésenchymateuses d'origine conjonctive :

- des hémangiopéricytomes,
- des tumeurs osseuses bénignes (fibrome ossifiant, enchondrome, tumeur à cellules géantes),
- des lipomes.

Elles sont de façon exceptionnelle multifocales, dans 0,30 % des cas dans la revue de Rendina dont j'ai parlé précédemment. De façon encore plus exceptionnelle on aura affaire à des tumeurs malignes (adénocarcinome prostatique, sarcome, cancer du poumon ou du sein) et dans ce cas, de manière exceptionnelle, on aura aussi la possibilité d'avoir des atteintes multifocales du fait de métastases.

Concernant la prise en charge actuelle de la pathologie en premier lieu c'est le diagnostic. Le diagnostic est biologique et va associer

- une hypophosphatémie inférieure à 0,80, mais une fois de plus les hypophosphatémies sont profondes sans atteinte du métabolisme du calcium ;
- une hyperphosphaturie avec un mPO_4/DFG inférieur à 0,7 ;
- une calcitriolémie anormalement normale ;
- des taux sériques de FGF23 intact ou C-terminal élevés pour les TIO en rapport avec une surexpression du FGF23.

De temps en temps, on va avoir des diagnostics différentiels avec des XLH à révélation tardive. On insiste sur le fait que cela survient de façon isolée chez un patient auparavant en bonne santé sans antécédents familiaux similaires.

Va s'associer à ce syndrome biologique une mesure de densité minérale osseuse basse du fait de l'ostéomalacie. Lorsque l'on fait une biopsie, ce qui se fait rarement tellement le tableau est caricatural, on va avoir le trouble de la minéralisation osseuse avec les paramètres histomorphométriques classiques qui seront un des critères d'amélioration dans la première étude qui a été mentionnée par le chef de projet et la seconde.

L'état osseux est évalué par des clichés radiologiques, une scintigraphie osseuse qui montrera, comme vous l'avez vu sur la diapositive précédente, des fixations multiples, des fissures et des fractures. Va s'associer, sur le plan biologique, une augmentation de la phosphatase alcaline osseuse ou des phosphatases alcalines totales qui témoignent à la fois du trouble de la minéralisation et de la multiplicité des fractures en train de consolider.

La deuxième partie de prise en charge va être quelque chose de parfois très compliqué, à savoir la localisation de la tumeur. C'est vraiment un défi parce que parfois, ces tumeurs sont extrêmement petites. Ce sont des tumeurs bénignes donc elles n'ont pas toujours de symptômes liés à leur localisation. On va utiliser toutes les imageries possibles : l'IRM, le scanner, l'IRM fonctionnelle, les TEP scan au F-18-DG, les scintigraphies au gallium, l'imagerie des récepteurs de la somatostatine avec le technétium octréotide parce que certaines tumeurs expriment ce récepteur. Cette expression du récepteur sera même parfois utilisée en thérapeutique. Ou alors, on réalise une simple scintigraphie osseuse au technétium lorsque la tumeur est osseuse.

On va également s'aider parfois de prélèvements veineux dosant le FGF23 à différents sites pour essayer de localiser la tumeur qui, dans la moitié des cas, est localisée aux membres inférieurs, et dans 30 % des cas à l'extrémité céphalique. Par exemple, dans la revue de Rendina, sur les 1 725 patients colligés dans la littérature, il y avait 1 493 cas chez qui la tumeur était identifiée, ce qui laisse donc une proportion non négligeable de patients pour lesquels la tumeur n'a pas été localisée.

Une fois de plus, on insiste sur le fait que le diagnostic est tardif, probablement du fait de la rareté de la maladie, et que dans cette revue, le délai médian était de 4 ans avec des symptômes florides.

Une fois qu'on a localisé la tumeur quand on a pu le faire, on va programmer une ablation de cette tumeur, la plupart du temps chirurgicale. Comme dans tous les syndromes paranéoplasiques, l'ablation complète de la tumeur va faire régresser les symptômes de façon rapide. « Rapide », cela veut dire en quelques mois et jusqu'à un an où l'on peut attendre la normalisation et la disparition des fissures et des fractures.

Dans une étude que j'ai citée dans le rapport de 230 patients qui avaient une ostéomalacie oncogénique, 83 % des patients avaient été guéris après chirurgie. Vous voyez qu'il y a une proportion des patients chez qui on ne trouve pas la tumeur. Chez les patients chez qui on trouve la tumeur, l'ablation va être complète dans la majorité des cas, mais on va toujours avoir un reliquat de patients chez qui soit la tumeur a été non réséquée de façon complète, et donc il n'y a pas de guérison, soit la localisation de la tumeur fait que le geste chirurgical est absolument impossible.

À côté de l'ablation chirurgicale, il y a d'autres techniques qui ont été développées. Il y a la cryoablation, l'embolisation de la tumeur, avec des résultats mitigés selon les cas.

À côté des traitements non ablatifs, on va utiliser l'expression du récepteur de la somatostatine pour utiliser des radiopharmaceutiques qui vont aller irradier la tumeur localement dans les cas où la scintigraphie ou le TEP scan est positif avec les différents marqueurs qui permettent d'identifier l'expression de ces récepteurs, lorsque la radiothérapie a bien sûr pu être utilisée, et lorsqu'il s'agit de façon exceptionnelle d'une tumeur maligne, une chimiothérapie anticancéreuse peut être utilisée.

À côté de ces traitements non ablatifs locaux, il y a un traitement du symptôme biologique qui a pu être testé, qui était le cinacalcet. C'est un agoniste des récepteurs du calcium. Le but était d'une part de diminuer l'hyperparathyroïdie secondaire qui survient parfois chez les patients,

notamment lorsqu'ils sont traités par phosphate et par vitamine D active, et le but secondaire, même chez des patients qui n'avaient pas d'hyperparathyroïdie secondaire, était d'utiliser le cinacalcet pour induire une hypoparathyroïdie fonctionnelle pour diminuer l'effet de la PTH sur l'expression du phosphate, ce qui fait que dans certains cas publiés dans la littérature, on a pu diminuer la dose de phosphate orale et donc améliorer la tolérance de ce traitement médical symptomatique de la TIO. Nous allons y revenir.

Pour en venir au traitement symptomatique, lorsque la tumeur est indétectable ou bien qu'elle n'a pas pu être réséquée complètement ou qu'elle n'est pas du tout chirurgicalement traitable, on va utiliser un traitement symptomatique qui va avoir pour but de faire remonter la phosphatémie en administrant plusieurs fois par jour des doses de sel de phosphate oral qui doivent être prises plusieurs fois par jour, à raison de 1 à 2 grammes par jour, 3 à 4 fois par jour, c'est ce qui est recommandé, associé à des doses de vitamine D active, l'alfacalcidol ou le calcitriol, et le plus souvent l'alfacalcidol, aux doses de 1 à 3 microgrammes par jour, ce qui va augmenter la phosphatémie, de façon publiée, et limiter les symptômes à la fois biologiques mais également radiologiques.

Ce traitement a quelques inconvénients qui sont les suivants. D'une part, le fait d'administrer de la vitamine D active va stimuler l'expression endogène cette fois-ci, et non pas celle de la tumeur, du FGF23. La deuxième complication est que lorsque ce traitement est pris à long terme, on va avoir le risque d'une néphrocalcinose. La troisième complication est l'hyperparathyroïdie secondaire qui là aussi, une fois que le traitement est administré sur de longues années, va pouvoir entraîner une hyperparathyroïdie tertiaire qui va nécessiter une chirurgie.

On peut dire que le traitement conventionnel a un certain niveau de succès, qu'il entraîne des complications à long terme potentiellement très délétères pour le patient, à savoir une néphrocalcinose, de l'insuffisance rénale et une tertiarisation d'une hyperthyroïdie, mais le problème au quotidien des patients atteints de TIO est la difficulté de tolérance du phosphate à forte dose nécessaire pour maintenir une phosphatémie subnormale, à savoir les troubles digestifs, les douleurs abdominales, les vomissements, qui font que malheureusement, malgré l'efficacité clinique du traitement, l'observance est pauvre.

Pour répondre à ce besoin, le burosumab a été mis sur le marché. C'est un anticorps anti-FGF23 qui est maintenant autorisé dans le traitement du XLH chez les enfants et les adultes symptomatiques et qui va empêcher le FGF23 de se fixer à son récepteur. Ce traitement a été utilisé pour la première fois dans une ostéomalacie oncogénique pour laquelle la tumeur n'était pas détectée, publiée en 2021, en dehors des essais thérapeutiques de KIRIN.

Comme le mentionnait le chef de projet, il y a deux études qui sont des études, compte tenu de la rareté de la maladie et de l'absence de traitement de référence efficace et non délétère, à un seul bras non comparatif.

La première concernait 17 patients qui ont été inclus, dont 14 patients qui avaient une TIO et 2 patients qui avaient un XLH. L'âge moyen était de 57 ans. Ils avaient tous pris au moins pendant 10 ans le traitement par phosphate et vitamine D. 93 % des patients avaient des douleurs osseuses et 70 % avaient des fractures actives.

Il y avait 2 patients qui avaient une néphrocalcinose dans les complications du traitement conventionnel. L'étude a comporté une première période de 48 semaines avec une ascension de la dose de burosumab, qui était d'abord administré à la dose de 0,3 milligramme par kilogramme toutes les quatre semaines. Le but était de remonter la phosphatémie au-dessus de 0,1 et 0,81 millimole par litre, qui était le primary outcome de l'étude qui a été obtenu chez 51 % des patients avec un dosage entre deux injections, avec une dose médiane de 0,9 milligramme par kilogramme à la semaine 48 et 0,6 milligramme par kilogramme à la semaine 144. Il y a un des patients chez qui on a diminué la dose.

Il y a une biopsie osseuse à 0 et à 48 semaines, à visée histomorphométrique, qui montre donc que l'épaisseur de l'ostéoïde, qui est l'un des critères cardinaux de l'ostéomalacie, va diminuer, ainsi qu'une amélioration non significative, puisque sur un petit nombre, des autres paramètres qui sont les critères majeurs de l'ostéomalacie, à savoir le minéralisation lag time et l'extension des surfaces ostéoïdes. C'est donc une amélioration non significative sur les 7 patients qui avaient eu des biopsies interprétables avant et après les 48 semaines de traitement.

Les paramètres de force musculaire, qui est l'un des deuxièmes symptômes de la TIO, et les capacités de marche, n'ont pas évolué de façon significative à 48 semaines. Les scores de fatigue se sont améliorés, avec un maintien de ce score à 144 semaines, qui était la période d'extension de cette étude. La douleur s'est atténuée, en termes d'impact sur la vie quotidienne à la semaine 48, et en termes de gravité à la semaine 144, sans amélioration cependant pour le score de la pire douleur qui avait été aussi colligé au cours de cette étude.

Les scores de qualité de vie SF36 augmentent pour ce qui concerne la composante physique aux deux points d'évaluation, à la semaine 48 et à la semaine 144, alors que l'amélioration de la composante mentale est simplement transitoire à la semaine 48. En termes d'effets secondaires, on a un seul patient qui a présenté une hyperphosphatémie qui a nécessité la réduction des doses. Il y a eu un décès pendant cette étude, par arrêt cardiaque, qui a été considéré comme non lié au médicament au jugé de l'investigateur.

La deuxième étude est encore en cours. La précédente avait eu lieu aux USA, la deuxième au Japon et en Corée du Sud. De même, c'est un bras non comparatif, avec 13 patients d'âge moyen de 60 ans qui sont atteints d'ostéomalacie oncogénique et chez qui la chirurgie curatrice ou la localisation de la tumeur ont fait que l'on n'a pas pu donner de traitement éradiquant le problème.

Un des patients est sorti de l'étude entre les semaines 12 et 23 pour progression de la maladie. Les doses de traitement ont été les mêmes et la dose de titration également. 70 % des patients ont atteint une phosphatémie normale, donc supérieure à 0,80 millimole par litre, dès la semaine 24. Il y a eu des biopsies osseuses mais en nombre plus réduit que dans l'étude précédente. Là non plus, nous n'avons pas les détails numériques. C'est simplement mentionné dans le dossier. Il est cité une amélioration du trait ostéomalacique illustrée par le fait que le MLT était infini à T0 et mesurable quoiqu'encore très élevé, à plus de 400 jours en moyenne après les 48 semaines de traitement.

Il est également mentionné que la distance parcourue en 6 minutes s'améliore régulièrement alors que le score douleur n'avait pas été modifié dans cette étude.

Ce sont les deux études fournies par le laboratoire KIRIN. J'ai trouvé également dans la littérature des études rétrospectives toutes récentes où il y avait 11 patients traités par burosumab qui avaient des phosphatémies en moyenne significativement plus élevées que les 28 patients traités par phosphate et vitamine D. On a donc un petit comparatif rétrospectif avec le traitement conventionnel. Bien sûr, il y a des phosphatases alcalines et des PTH plus basses, qui sont d'un côté la complication liée à l'ostéomalacie et la PTH qui est un effet secondaire du traitement conventionnel par phosphate et vitamine D.

On retrouve aussi çà et là des publications avec des résultats spectaculaires. Là, c'est pour insister sur le côté parfois extrêmement invalidant de cette maladie. Une patiente de 52 ans qui était en fauteuil roulant, qui avait cette ostéomalacie oncogénique non opérable liée à une tumeur cérébrale, a pu remarcher après cinq mois de traitement par burosumab.

Pour ce qui concerne le profil à moyen terme du burosumab chez les patients atteints de TIO, il y a ce cas d'hyperphosphatémie qui a nécessité une diminution de la dose, mais bien sûr nous n'avons pas de données importantes concernant les problèmes de tolérance. On peut au moins se rapporter à ce qui a été publié chez les patients atteints de XLH, en sachant que les effets secondaires sont de plusieurs ordres.

Le premier est l'apparition inconstante d'anticorps anti-burosumab qui ne semble pas bloquante. Le deuxième est une réaction au point de piqure qui n'atteint jamais des niveaux de gravité importants. Le troisième, qui concerne surtout les adultes et qui est finalement le plus insidieux, serait l'augmentation de la phosphatémie entre deux doses chez des patients qui auraient une insuffisance rénale modérée. En sachant que l'on connaît les effets toxiques de l'hyperphosphatémie à long terme sur le plan cardiovasculaire, ce qui fait que si l'on utilise ce traitement chez des patients qui ont des fonctions rénales altérées, notamment dès le stade 3, il faudra être extrêmement vigilant, avec une prudence qui motivera des surveillances plus rapprochées des phosphatémies.

Le burosumab est donc un anticorps anti-FGF23 qui est une molécule innovante qui bloque le FGF23, qui est la cause de la maladie, la conséquence de la tumeur, et qui apporte un bénéfice certain et incomplètement jugé au vu des études actuelles.

Pierre Cochat, Président. - Il faut que nous gardions un peu de temps pour les questions, Marie-Hélène. Peux-tu accélérer la fin ?

Marie-Hélène Lafage-Proust. - J'ai fini. Pourrions-nous parler du PUT-RD après ? C'est comme vous voulez.

Pierre Cochat, Président. - Oui, sauf si tu as des commentaires précis à faire dessus. Nous allons grouper l'ensemble des discussions.

Marie-Hélène Lafage-Proust. - Il n'y a pas de problème.

Pierre Cochat, Président. - Je suis désolé de t'avoir interrompue.

Marie-Hélène Lafage-Proust. - Il n'y a pas de problème. Je ne connaissais pas le temps qui m'était imparti.

Pierre Cochat, Président.- Disons que c'est 45 minutes pour l'ensemble. Il faut que nous gardions un peu de temps pour discuter avec toi et ensuite pour voter entre nous. Y a-t-il des questions pour Marie-Hélène Lafage ? J'en ai une qui est un peu pour toi et pour le chef de projet. Finalement, nous sommes tous conscients que c'est une pathologie très, très rare, surtout dans cette indication, puisque cela ne concerne que celles que l'on ne peut pas opérer ou localiser. Justement, quelle est cette population ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Ce sont des adultes entre 40 et 50 ans, autant d'hommes que de femmes.

Pierre Cochat, Président.- Numériquement parlant.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Si on reprend l'étude de Rendina, qui est la plus récente et la plus complète, il y a 1 725 cas publiés et 1 400 cas chez qui la tumeur a pu être localisée, dont les trois quarts avaient eu une résection complète. Il doit donc y avoir une cinquantaine de cas publiés, donc c'est très, très rare.

Pierre Cochat, Président.- Quelle serait la population cible en France ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Elle est estimée à 140 patients.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. J'ai un petit commentaire pédiatrique aussi. Les indications qui commencent à 1 an m'agacent toujours un peu parce qu'il n'y a rien qui se passe de particulier à 1 an. Le seul cas que j'ai vu dans ma vie avait évidemment moins de 1 an. Sylvie Chevret a une question.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais savoir s'il y avait une différence des patients selon les pays, puisque là les essais concernent les États-Unis, le Japon et la Corée du Sud.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Dans la littérature, les prises en charge peuvent différer en termes de disponibilité des techniques de diagnostic. Je pense que toutes les techniques de diagnostic de scintigraphie et de TEP scan ont été développées. Dans certains pays, ces techniques ne sont pas disponibles. Il faudrait relire la revue de Rendina pour savoir s'il y avait des différences entre les pays. A priori, il n'y a pas de raison. Il y a des raisons génétiques de développement de ces tumeurs qui sont une grosse opportunité de perspective de recherche et de thérapeutiques par la suite, mais pas d'un pays à l'autre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le fait que ce soient des patients qui ont été malades pendant 10 ans, manifestement, et le fait de l'appliquer à des enfants, qui par définition à 1 an ne sont pas du tout dans la même ancienneté de la maladie, a-t-il des répercussions aussi ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Le problème des enfants est que s'ils ont un rachitisme, ils vont avoir une croissance altérée et si cela survient à 1 an, ils vont avoir une croissance altérée d'autant plus tôt que le FGF23 est synthétisé. Plus on traite tôt, mieux ce sera pour la croissance de l'enfant.

Pierre Cochat, Président.- Et pour les déformations définitives.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Voilà. C'est comme dans le XLH, en fait.

Pierre Cochat, Président.- François Lacoïn ?

François Lacoïn, membre de la CT.- Avons-nous des données dans d'autres indications chez l'enfant ? Dans les études que nous avons, il n'y a aucun enfant. Avons-nous des données sur ce produit chez l'enfant ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Ce produit est maintenant utilisé couramment dans le XLH, le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X, qui va entraîner, du fait d'une mutation d'une autre molécule qui s'appelle FEX, une sur-synthèse de FGF23, avec des données de sécurité et d'efficacité qui ont fait qu'il est maintenant prescrit largement chez les patients qui ont cette maladie, génétique cette fois-ci, avec un recul qui permet d'évaluer le bon rapport bénéfice/risque de ce médicament. En revanche, nous n'en avons pas dans la TIO, c'est sûr.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y avait une étude dans la XLH qui portait sur 61 enfants âgés de 1 à 12 ans. C'était l'étude versus traitement conventionnel, donc nous avons des données chez l'enfant dans l'autre indication.

Pierre Cochat, Président.- Marie-Hélène, je t'ai coupé la parole sur le PUT. Avais-tu des commentaires particuliers sur le PUT ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Concernant le PUT, je mentionnerai le relevé des fractures une fois par an, le score de la douleur, parce que les études sont quand même assez pauvres, et surtout, vu le temps que mettent les fractures à guérir, les délais pour lesquels cela a été évalué me semblent un peu courts.

Bien sûr, sur le plan biologique, il y a la phosphatémie. Je mets toujours ce bémol chez les adultes qui auraient une insuffisance rénale de stade 3 pour laquelle il faut s'attacher à monitorer la phosphatémie de façon plus fréquente que ce n'est recommandé chez les patients qui n'ont pas d'insuffisance rénale. Ensuite, il faudrait mesurer le taux de phosphatases alcalines et mesurer la densité minérale osseuse 1 an après la mise en traitement et tous les 2 ans jusqu'à obtention d'un plateau pour savoir quand la composante ostéomalacique est guérie.

Pierre Cochat, Président.- Ce qui est très pathogène, c'est quand même la phosphatémie. Dans ce contexte, est-il très pertinent de doser les phosphatases alcalines ? Elles vont être très élevées, mais est-ce que cela va permettre d'ajuster le traitement ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Pour moi, la phosphatase alcaline est un monitoring biologique de la composante ostéomalacique. Pour moi, c'est comme la mesure de DMO. Après, une fois que la phosphatase alcaline a baissé, on peut s'arrêter, mais au moment de la mise en traitement et le temps que la phosphatase alcaline est élevée, il faut la doser pour voir quand elle va se normaliser.

On démarre chez des patients qui sont malades très longtemps et qui ont donc un syndrome floride majeur. On va les guérir ou en tout cas améliorer de façon considérable leur syndrome biologique et clinique, et après bien sûr on peut ralentir la surveillance une fois que les phosphatases alcalines sont normalisées et que la DMO est en plateau puisque cela veut dire que l'ostéomalacie est guérie.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Francis Bonnet ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je voudrais connaître la durée du traitement. Est-ce un traitement à vie, une fois que c'est démarré ?

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Le traitement est à vie sauf si dans l'intervalle surviennent des techniques chirurgicales ou des techniques ablatives qui permettraient de faire l'exérèse ou de neutraliser une tumeur pour laquelle ce n'était pas possible avant. Là, nous ne sommes pas prédicteurs des progrès de la chirurgie. Je ne sais pas, on peut imaginer l'ultrason couplé à l'IRM, dont on nous promet beaucoup de progrès liés à ces tumeurs mal localisées. Tant qu'on ne peut pas enlever la tumeur ou tant qu'on ne l'a pas localisée, le traitement est à vie.

Francis Bonnet, membre de la CT.- D'autre part, il y a des patients qui ne sont pas répondeurs, quand même.

Marie-Hélène Lafage-Proust.- Je pense que c'est pour cela qu'il faut surveiller longtemps les patients parce qu'on a une normalisation de la phosphatémie chez 70 % des malades dans une étude et chez 50 % à 48 semaines, donc il faut voir ce que cela va donner par la suite. Par ailleurs, il faut bien entendu exiger qu'il y ait un dosage du FGF23 qui soit élevé, puisqu'il y a ces cas « exceptionnellissimes » où l'on a le même profil biologique et clinique alors que ce n'est pas le FGF23 qui est élevé, et là le burosumab ne fera rien du tout.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, bonne journée à vous, Marie-Hélène.

(Marie-Hélène Lafage-Proust quitte la séance)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des commentaires complémentaires ou des questions ? Je vous propose que nous votions l'accès précoce dans sa globalité, et si la majorité n'est pas favorable, nous referons un vote critère par critère.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous votons pour ou contre l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Voilà. S'il y a une majorité de « non », nous reprendrons les points. Je vous rappelle que c'est un accès précoce pré-AMM, d'où l'intérêt d'avoir eu la petite discussion que nous avons eue sur le PUT.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons 13 votants, 11 voix favorables et 2 abstentions. Il y a donc une autorisation d'accès précoce pour CRYSVITA.