

Décision n°2022.0274/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité CRYSVITA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 juillet 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire KYOWA KIRIN PHARMA pour la spécialité CRYSVITA, reçue le 15 avril 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 avril 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 23 juin 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament CRYSVITA, dans l'indication « 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 ».

Le laboratoire KYOWA KIRIN PHARMA a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication susvisée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'ostéomalacie oncogénique à facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) élevé, est une maladie rare caractérisée par une hypophosphatémie due à un trouble de la réabsorption rénale du phosphate. Dans l'ostéomalacie oncogénique, une tumeur mésoenchymateuse, le plus souvent bénigne et de petite taille, sécrète massivement du FGF23. Les déficits combinés en phosphate et en 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol) entraînent une déminéralisation de la matrice osseuse et une ostéomalacie sévère, avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements utilisés à base de phosphate et de vitamine D ne ciblent pas le mécanisme sous-jacent de la maladie (à savoir la surproduction de FGF23, responsable de l'hypophosphatémie) et nécessitent 4 à 6 prises par jour, avec une prise nocturne souvent nécessaire. De plus, ces traitements symptomatiques sont associés à des effets indésirables impactant l'observance du traitement.

- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant au vu des résultats d'une étude non comparative ouverte, portant sur 14 patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique. Il s'agit par ailleurs d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

CRYSVITA 10 mg solution injectable (burosumab)

CRYSVITA 20 mg solution injectable (burosumab)

CRYSVITA 30 mg solution injectable(burosumab)

du laboratoire KYOWA KIRIN PHARMA

dans l'indication « 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 mésenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en endocrinologie, en prise en charge du diabète et en nutrition, en néphrologie, en rhumatologie ou en oncologie ou médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 juillet 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****burosumab****CRYSVITA 10 mg, 20 mg, 30
mg,****Solution injectable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM**

Adopté par la Commission de la transparence le 11 juillet 2022

→ **Maladie osseuse**→ **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- **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.**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	4
3.	Posologie et mode d'administration	5
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	7
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	7
4.2	Existence de traitements appropriés	9
4.3	Mise en œuvre du traitement	11
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	11
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.	Conclusions de la Commission	19
6.	Recommandation de la Commission	20
7.	Informations administratives et réglementaires	21

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de CRYSVITA (burosumab), solution injectable (burosumab) 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le burosumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et inhibe son activité. En inhibant le FGF23, le burosumab augmente la réabsorption tubulaire du phosphate dans le rein et augmente le taux sérique de 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol) qui favorise l'absorption du phosphate par le tractus intestinal.

Le médicament CRYSVITA (burosumab) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 17 décembre 2020 ; le CHMP a rendu un avis favorable à cette demande en date du 23 juin 2022.

En date du 23 juin 2022, l'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication sollicitée pour l'accès précoce.

En juin 2021, l'ANSM avait rendu une décision défavorable à une demande d'ATU de cohorte formulée en février 2021, en raison d'objections, certaines majeures, soulevées par l'EMA, qui portaient sur :

- Le rapport bénéfice risque limité compte-tenu de la méthode des études cliniques,
- La non-représentation de la population pédiatrique dans les études,
- L'absence de patient exposé aux doses les plus élevées de CRYSVITA (burosumab).

Toutefois, suite aux réponses apportées par le laboratoire, l'EMA a levé l'ensemble des objections majeures en décembre 2021. CRYSVITA (burosumab) n'a pas fait l'objet préalablement d'ATU de cohorte.

CRYSVITA (burosumab) dispose d'une AMM 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 son avis d'inscription en date du 23 janvier 2019¹, dans l'indication initiale chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, la Commission de la Transparence (CT) a conclu à un service médical rendu (SMR) :

- Important dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée,
- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, atteints de forme sévère non réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère non compliquée.

et à une amélioration du service médical rendu (ASMR) modérée (ASMR III) par rapport au traitement conventionnel dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance

¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à CRYSVITA du 23 janvier 2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/crysvita_pic_ins_avis3_ct16912.pdf

osseuse, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée.

Dans un avis du 2 février 2021², la Commission avait évalué une demande de prise en charge temporaire dans l'indication du traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes :

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

Suite à cet avis un arrêté de prise en charge précoce avait été publié au JO du 12 mai 2021.

Dans un avis du 2 juin 2021³, la Commission de la Transparence a évalué l'extension d'indication, dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents⁴ âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes et a estimé que le SMR est :

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

La Commission avait octroyé une ASMR mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents ayant terminé la phase de croissance osseuse ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

CRYSVITA (burosumab) 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 mésenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

² Avis de la Commission de la Transparence relatif à CRYSVITA du 3 février 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/crysvita_pect_avisdef_ct19065.pdf

³ Avis de la Commission de la Transparence relatif à CRYSVITA du 2 juin 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19067_CRYSVITA_PIC_EI_AvisDef_CT19067.pdf

⁴ Le libellé initial de l'indication AMM de CRYSVITA (burosumab) limitait l'indication aux adolescents en phase de croissance osseuse.

→ **Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce**

CRYSVITA (burosumab) 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 adultes⁵.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies osseuses métaboliques.

Posologie

Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D actifs (par exemple calcitriol) doivent être arrêtés une semaine avant le début du traitement. Le traitement de substitution ou de supplémentation avec des formes inactives de vitamine D doit être instauré ou poursuivi conformément aux recommandations en vigueur avec une surveillance de la calcémie et de la phosphatémie. La phosphatémie à jeun doit être inférieure aux valeurs de référence pour l'âge lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.3).

Ostéomalacie oncogénique (TIO⁶)

Posologie chez les enfants et adolescents atteints d'ostéomalacie oncogénique âgés d'1 an à 17 ans

La posologie chez les patients âgés de 1 an à 17 ans a été déterminée à partir de modélisations et de simulations pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2 du RCP).

Enfants âgés de 1 à 12 ans :

La dose initiale recommandée chez les enfants âgés de 1 à 12 ans est de 0,4 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines. Les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches. La dose maximale est de 90 mg.

Adolescents âgés de 13 à 17 ans :

La dose initiale recommandée chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans est de 0,3 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines. Les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches. La dose maximale est de 180 mg.

Pour tous les enfants et adolescents, après le début du traitement par burosumab, la phosphatémie à jeun doit être mesurée toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement, une fois par mois pendant les 3 premiers mois de traitement et comme approprié ensuite. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après l'administration de burosumab. Si la phosphatémie à jeun est dans les valeurs de référence pour l'âge, la même dose doit être maintenue.

Augmentation de la dose chez les enfants âgés de 1 à 12 ans

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence, la dose peut être augmentée de manière progressive. Les doses doivent être augmentées avec une augmentation initiale de 0,6 mg/kg suivie d'augmentations, en fonction de la réponse du patient au traitement, de 0,5 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg), en arrondissant la dose comme décrit ci-dessus, jusqu'à une dose

⁵ AMM initiale obtenue en date du 19/02/2018 dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse. Extension d'indication le 30/09/2020 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.

⁶ Tumor-Induced Osteomalacia

maximale de 90 mg, administrée toutes les 2 semaines. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après l'ajustement de la dose. La dose de burosumab ne doit pas être ajustée plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

Augmentation de la dose chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence, la dose peut être augmentée de manière progressive. Les doses doivent être augmentées avec une augmentation initiale de 0,3 mg/kg suivie d'augmentations, de 0,2 mg/kg à 0,5 mg/kg (l'augmentation de la dose dépendant de la réponse du phosphate sérique du patient), en arrondissant la dose comme décrit ci-dessus, jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg (dose maximale de 180 mg), administrée toutes les 2 semaines. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après l'ajustement de la dose. La dose de burosumab ne doit pas être ajustée plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

Diminution de la dose chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans

Si la phosphatémie à jeun est supérieure aux valeurs de référence pour l'âge, la dose suivante ne doit pas être administrée et la phosphatémie sérique à jeun doit à nouveau être contrôlée dans un délai de 4 semaines. Une fois la phosphatémie inférieure aux valeurs de référence, le traitement peut être repris à une dose correspondant à environ la moitié de la dose précédente, en arrondissant la quantité comme décrit ci-dessus. La phosphatémie doit être à nouveau contrôlée 2 semaines après toute modification de la dose. Si le taux reste inférieur aux valeurs de référence après la reprise du traitement, la dose peut être à nouveau ajustée.

Conversion de la dose à l'âge de 18 ans

À l'âge de 18 ans, le patient doit passer à la dose adulte et au schéma posologique indiqué ci-dessous.

Posologie chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique

La dose initiale recommandée chez les adultes est de 0,3 mg/kg de poids corporel, arrondies aux 10 mg les plus proches, administrée toutes les quatre semaines.

Après le début du traitement par burosumab, la phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après chaque administration pendant les 3 premiers mois de traitement, et comme approprié ensuite. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après la précédente administration de burosumab. Si la phosphatémie à jeun est dans les valeurs de référence, la même dose doit être maintenue.

Augmentation de la dose

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence, la dose peut être augmentée de manière progressive. La dose doit être augmentée avec une augmentation initiale de 0,3 mg/kg suivie d'augmentations de 0,2 mg/kg à 0,5 mg/kg (en fonction de la réponse du patient au traitement) jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg (dose maximale de 180 mg) administrée toutes les 4 semaines. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après l'ajustement de la dose.

Chez les patients dont la phosphatémie reste inférieure aux valeurs de référence malgré l'administration de la dose maximale toutes les 4 semaines, la dose antérieure peut être fractionnée et administrée toutes les 2 semaines, avec des augmentations par paliers si nécessaire comme il est indiqué ci-dessus, jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg administrée toutes les 2 semaines (dose maximale de 180 mg).

Diminution de la dose

Si la phosphatémie est supérieure aux valeurs de référence, la dose suivante ne doit pas être administrée et la phosphatémie à jeun doit à nouveau être contrôlée dans un délai de 2 semaines. Avant la

reprise du traitement par burosumab, le patient doit avoir une phosphatémie inférieure aux valeurs de référence. Une fois la phosphatémie inférieure aux valeurs de référence, le traitement peut être repris à une dose correspondant à environ la moitié de la dose précédente, administrée toutes les 4 semaines. La phosphatémie doit être à nouveau contrôlée 2 semaines après toute modification de la dose.

Si le taux reste inférieur aux valeurs de référence après la reprise du traitement, la dose peut être à nouveau ajustée.

Interruption de la dose chez les patients pédiatriques et adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique

Si un patient subit un traitement de la tumeur sous-jacente (c'est-à-dire une excision chirurgicale ou une radiothérapie), le traitement par burosumab doit être interrompu.

Après la fin du traitement de la tumeur sous-jacente, le phosphate sérique doit être réévalué avant de reprendre le traitement par burosumab. Le traitement par burosumab doit être repris à la dose initiale du patient si le taux de phosphate sérique reste inférieur aux valeurs de référence. Suivre l'ajustement de dose recommandé décrit ci-dessus pour maintenir le taux de phosphate sérique aux valeurs de référence normale pour l'âge.

Pour la population pédiatrique et la population adulte tous les patients atteints d'ITO, le traitement doit être interrompu si le médecin traitant considère qu'aucune amélioration significative des réponses des marqueurs biochimiques ou cliniques n'est observée, malgré l'administration de la dose maximale.

Tous les patients

Pour diminuer le risque de minéralisation ectopique, il est recommandé de cibler une phosphatémie à jeun à la limite inférieure de l'intervalle de référence pour l'âge (voir rubrique 4.4 du RCP). »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'ostéomalacie oncogénique ou TIO est l'une des trois formes d'hypophosphatémie à facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF²³) élevé. Une tumeur la plupart du temps mésenchymateuse, le plus souvent bénigne, de petite taille, sécrète massivement du FGF23. La surproduction de l'hormone FGF23 est responsable d'une fuite urinaire de phosphates en régulant à la baisse le principal transporteur responsable de la réabsorption rénale des phosphates, le cotransporteur sodium phosphate de type 2 (NaPi2a), localisé au niveau des tubules proximaux. Le FGF23 est également responsable d'une altération de la synthèse de 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol), la forme hormonalement active de la vitamine D.

⁷ FGF : Fibroblast Growth-Factor

Les déficits combinés en phosphate et en 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol) entraînent une déminéralisation de la matrice osseuse et une ostéomalacie sévère. Cliniquement, la maladie se traduit par une faiblesse/fatigue musculaire, des douleurs osseuses, une déformation du squelette, une diminution de la taille et la survenue de fractures (côtes, vertèbres, col du fémur)⁸.

Ces symptômes impactent significativement les capacités physiques des patients⁹. Depuis sa première description, 400 cas d'ostéomalacie oncogénique ont été rapportés¹⁰. La maladie survient habituellement chez l'adulte, à l'âge moyen de 40 - 45 ans¹¹, et concerne autant d'hommes que de femmes. Cependant, des cas chez l'enfant sont décrits dans la littérature^{12,13,14}.

Lorsque la maladie se développe avant la fermeture du cartilage de croissance chez les enfants, elle est responsable d'un rachitisme. Les signes et symptômes cliniques peuvent également inclure une inhibition de la croissance, des douleurs et faiblesses musculaires progressives, des signes de fatigue, une perte d'appétit, des plaies buccales douloureuses, une congestion nasale, une perte de poids et la chute des cheveux, cils et sourcils. Dans la population pédiatrique cette maladie a un impact d'autant plus significatif et invalidant. Cette maladie a un retentissement psychologique^{15,16} et impacte les activités de la vie quotidienne^{17,18,19,20,21} (difficultés pour marcher, s'habiller, ...), le travail et la vie sociale²².

Les symptômes cliniques de l'hypophosphatémie liée au FGF23 induite par une ostéomalacie oncogénique sont peu spécifiques²³, rendant le diagnostic complexe. Les taux de phosphate n'étant pas systématiquement évalués en routine, l'hypophosphatémie est souvent négligée et conduit à un diagnostic erroné. Sur 1 725 patients dont 1 493 patients chez qui la tumeur a été identifiée, le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 4 ans²⁴.

L'incidence moyenne de la TIO entre 2008 et 2018 a été évaluée à environ 0,13 par an pour 100 000 individus, tandis que la prévalence sur la même période a été évaluée à 0,46 pour 100 000 individus²⁵. En appliquant ces données à la population totale en France au 1^{er} janvier 2022, cela correspondrait à une incidence d'environ 100 nouveaux patients par an, et à une prévalence de 340 patients en France.

⁸ Yu WJ, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang ZL. Reports of 17 Chinese patients with tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(3):298-307.

⁹ Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep.* 2017;7:90-97.

¹⁰ Orphanet. Ostéomalacie oncogénique. Dernière mise à jour Mai 2019.

¹¹ Endo I et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr* (2015) 362(9):811-816

¹² Jung GH et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop B* (2010) 19(1):127-13

¹³ Crossen SS et al. Tumor-induced osteomalacia in a 3-year-old with unresectable central giant cell lesions. *J Pediatr Hematol Oncol* (2017) 39(1):e21-e24

¹⁴ Prader A et al. Rickets following bone tumor. *Helv Paediatr Acta* (1959) 14:554-565

¹⁵ Seemann L et al. Tumor-Induced Osteomalacia and the Importance of Plasma Fibroblast Growth Factor 23 as an Indicator: Diagnostic Delay Leads to a Suicide Attempt. *J Investig Med High Impact Case Rep.* (2019) ;7 : 2324709619895162.

¹⁶ De Beur J. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA* (2005) 294 (10), 1260-1267.

¹⁷ Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53-77.

¹⁸ Kobayashi K, Nakao K, Kawai K, et al. Tumor-induced osteomalacia originating from the temporal bone: a case report. *Head Neck.* 2011;33(7):1072-1075.

¹⁹ Yoshioka K, Nagata R, Ueda M, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor with symptoms related to osteomalacia that appeared one year after tumorectomy. *Intern Med.* 2006;45(20):1157-1160.

²⁰ Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, et al. Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):158-162.

²¹ Marshall AE, Martin SE, Agaram NP, et al. A 61-year-old woman with osteomalacia and a thoracic spine lesion. *Brain Pathol.* 2010;20(2):499-502.

²² Seemann L et al. Tumor-Induced Osteomalacia and the Importance of Plasma Fibroblast Growth Factor 23 as an Indicator: Diagnostic Delay Leads to a Suicide Attempt. *J Investig Med High Impact Case Rep.* (2019) ;7 : 2324709619895162.

²³ De Beur J. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA* (2005) 294 (10), 1260-1267.

²⁴ 6 Rendina D et al Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis, *J Clin End Metabgy*, 2022, XX, 1-9 <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac253>

²⁵ Abrahamsen B., et al. Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark. *Calcified Tissue International* volume 109, pages147-156 (2021).

Les patients dont la tumeur est non identifiée ou non résécable représenteraient environ 40% des cas de TIO²⁶. La population cible de CRYSVITA (burosumab) dans l'indication concernée par le présent avis serait estimée à un maximum de 140 patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Un comité multidisciplinaire d'experts a établi un consensus pour la stratégie thérapeutique dans la TIO²⁷. Le traitement curatif et définitif est l'exérèse complète de la tumeur qui permet de normaliser les signes biologiques et cliniques. Cependant, certaines tumeurs demeurent indétectables^{28,29,30} ou ne sont pas résécables. Diverses thérapies alternatives ou adjuvantes à la chirurgie peuvent être tentées incluant : les analogues de la somatostatine chez les patients ayant un Octreo-Scan positif, toutefois cette stratégie n'est pas efficace dans tous les cas³¹, une radiothérapie ciblée par 177lutetium-DOTATATE pour les patients ayant un TEP scan au 68Ga-DOTATOC positif, la radiothérapie ou une chimiothérapie anti cancéreuse chez les patients atteints de tumeurs ou d'hémopathie malignes, le cinacalcet, un agoniste des récepteurs du calcium peut être proposé dans certains cas.

Dans ces situations où la tumeur reste indétectable ou ne peut être totalement excisée chirurgicalement, les traitements recommandés sont la supplémentation orale pluriquotidienne en phosphate et analogues de la vitamine D²⁷.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de CRYSVITA (burosumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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 mésenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

4.2.2.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce. La prise en charge actuelle est symptomatique et consiste en l'apport de phosphates et de vitamine D (calcitriol ou alfacalcidol).

²⁶ Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-77.

²⁷ Jiang Y, et al. Consensus on clinical management of tumor-induced osteomalacia. *Chin Med J*. 2021.

²⁸ Andreopoulou P et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res* (2011) 26(6):1295–1302.

²⁹ Minisola S et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*. (2017) 13;3:17044.

³⁰ Collins MT et al. Tumor-induced osteomalacia. (2020) Chapter 64 *Academic*, New York, pp 1539–1552.

³¹ Lebek-Szatańska A, et al. Positive somatostatin receptor imaging does not predict somatostatin analogue efficacy in tumor-induced osteomalacia. *Pol Arch Intern Med*. 2018 28;128(9):554-555

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
-----------------------------	-------------------	------------	----------------	-----	------	-----------------

Spécialité à base de phosphate

PHOSPHONEUROS (phosphate monocalcique monohydraté, acide phosphorique concentré, glycérophosphate de magnésium, phosphate disodique) Bouchara Recordati	Non	Rachitisme hypophosphorémique ³²	Renouvellement inscription 13/12/2017	Important	-	Oui
---	-----	---	--	-----------	---	-----

Spécialités à base d'analogues actifs de la vitamine D

ROCALTROL (calcitriol) Roche	Non	Ostéomalacies vitamino-résistantes Rachitismes vitaminorésistants	Renouvellement inscription 5/10/2016	Important	-	Oui
UN-ALFA (alfacalcidol) Léo Pharma	Non	Rachitismes pseudocarentiels Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de P0 4 [et de 24,25 (OH) 2 vitamine D3]	Renouvellement inscription 08/01/2020	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

L'ablation par radiofréquence et la cryoablation peuvent être envisagées chez les patients qui ne sont pas éligibles à une résection complète de la tumeur²⁷.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à CRYSVITA (burosumab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

La prise en charge actuelle des patients dont les tumeurs ne sont pas résécables ou ne sont pas localisées consiste en l'apport de phosphates et de vitamine D (calcitriol ou alfacalcidol)²⁷. Toutefois, ce traitement symptomatique ne cible pas le mécanisme sous-jacent de la maladie, à savoir la surproduction de FGF23, responsable de l'hypophosphatémie, et nécessite 4 à 6 prises par jour, avec une prise nocturne souvent nécessaire³³.

³² Correspond au rachitisme hypophosphatémique.

³³ Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé. Mars 2018.

Ce traitement peut entraîner des pics d'hyperphosphatémie et comporte le risque d'induire des épisodes d'hypercalcémie et d'hypercalciurie, liées à l'augmentation de l'absorption digestive du calcium alimentaire avec comme conséquence de potentielles lithiases urinaires ou une néphrocalcinose (40%) pouvant conduire à une insuffisance rénale. Ce traitement peut aggraver une hyperparathyroïdie secondaire préexistante qui amplifie la fuite phosphatée urinaire³⁴, et qui peut se tertiariser³⁵, nécessitant alors une chirurgie parathyroïdienne^{36,37}. Ce traitement induit des troubles digestifs à type de nausées, vomissements et douleurs abdominales qui sont directement liés à la prise orale de phosphate et varient d'un patient à l'autre. Ils sont un frein majeur à une observance optimale chez l'adulte. Ce traitement peut exposer les enfants à des complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose^{38,39,40,41,42,43}.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 23 juin 2022 que l'efficacité et la sécurité de CRYSVITA (burosumab), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

³⁴ Blydt-Hansen TD et al. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in Xlinked hypophosphatemia *Pediatr Nephrol* . 1999;13(7):607-11.

³⁵ Rafaelsen SH, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway; a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes and treatment complications. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):125–36.

³⁶ Firth RG, et al. Development of hypercalcemic hyperparathyroidism after long-term phosphate supplementation in hypophosphatemic osteomalacia. Report of two cases. *Am J Med*, 1985. 78(4): 669–73.

³⁷ Carpenter TO et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *J Clin Endocrinol Metab* . 2014 ;99(9):3103-11

³⁸ Carpenter, TO, Imel, EA, Holm, IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26 (17) : 1381-8.

³⁹ Chesher D, Oddy M et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis* 2018.

⁴⁰ Paul R. Goodyer et al. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *The Journal of pediatrics* 1987; 111 (15) : 700-4.

⁴¹ Verge CF et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *NEJM* 1991; 325 (126): 1843-8.

⁴² Rivkees SA et al. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1992; 75 (16) : 1514-8.

⁴³ Yavropoulou MP. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010; 9 : 274-8.

4.5.1 Modalité de prise en charge

CRYSVITA (burosumab) constitue une nouvelle modalité de prise en charge 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, indication pour laquelle actuellement il n'existe pas de traitement approprié.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

Les données présentées à l'appui de cette demande reposent sur les résultats de deux études de phase II, non comparatives, en ouvert, ayant étudié l'efficacité et la tolérance du burosumab **chez des patients adultes** atteints d'ostéomalacie oncogénique ou du syndrome du naevus épidermique :

- l'étude UX023T-CL201 conduite aux Etats-Unis,
- l'étude KRN23-002, toujours en cours, conduite au Japon et en Corée du Sud.

Aucun patient pédiatrique n'a été inclus dans les études TIO.

Etude ouverte, non comparative chez des adultes (UX023T-CL201)

Référence	Etude UX023T-CL201 ⁴⁴
Objectif principal de l'étude	Etudier l'efficacité et la tolérance du burosumab chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique ou du syndrome du naevus épidermique.
Type de l'étude	Étude de phase II, d'efficacité et de tolérance, multicentrique, en ouvert, non comparative.
Schéma de l'étude	L'étude a été divisée en 4 périodes : - période de sélection, - période de traitement de 48 semaines : Tous les patients inclus débutaient le traitement par burosumab à une dose initiale de 0,3 mg/kg (semaine 0) toutes les 4 semaines (Q4W). Les doses de burosumab étaient ensuite ajustées afin d'atteindre une fourchette cible de phosphate sérique à jeun de 2,5 à 4,0 mg/dl. L'administration des doses pouvait être interrompue et être rétablie en cas de traitement de la tumeur sous-jacente (une radiothérapie ou une excision) à tout moment de l'étude. - période d'extension du traitement jusqu'à 252 semaines, - période de suivi jusqu'à 12 semaines : Figure 1 : Etude UX023T-CL201– Schéma de l'étude

⁴⁴ Jan de Beur S., Miller P., et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-induced Osteomalacia. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 36, No. 4, April 2021, pp 627–635

Traitements étudiés	Les patients ont été inclus pour recevoir le burosumab toutes les 4 semaines. La durée de traitement prévue était de 48 semaines. Les patients avaient la possibilité de continuer le traitement jusqu'à 300 semaines (48 semaines pendant la période de traitement principal et 252 semaines pendant la période d'extension du traitement).
Critère de jugement principal	Les co-critères de jugement principaux de l'étude étaient : La proportion de patients atteignant des taux moyens de phosphate sérique supérieurs à 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L) évalué au milieu des cycles d'administration (c'est-à-dire 2 semaines après l'administration) et défini par la moyenne sur l'ensemble des cycles posologiques entre l'inclusion et la semaine 24 (c'est-à-dire les taux de phosphate sérique aux semaines 2, 6, 10, 14 et 22). La variation depuis l'inclusion de l'excès d'ostéoïde, basée sur l'analyse des biopsies osseuses de la crête iliaque après 48 semaines de traitement par burosumab définie par les indices histomorphométriques suivants : - Épaisseur de l'ostéoïde - Rapport surface de l'ostéoïde / surface de l'os - Rapport volume de l'ostéoïde / volume de l'os - Temps de latence de la minéralisation
Critères de jugement secondaires	La proportion de patients atteignant un taux moyen de phosphate supérieur à 2,5 mg/dl (0,81 mmol/L) évalué à la fin du cycle d'administration (4 semaines après l'administration) et définie par la moyenne sur l'ensemble des cycles d'administration entre l'inclusion et la semaine 24. La variation moyenne par rapport à l'inclusion et pourcentage de variation par rapport à l'inclusion évalué au milieu du cycle d'administration (c'est-à-dire 2 semaines après l'administration), selon la moyenne des cycles d'administration entre l'inclusion et la semaine 24. La variation moyenne par rapport à l'inclusion et pourcentage de variation par rapport à l'inclusion évalué à la fin du cycle d'administration (4 semaines après l'administration) selon la moyenne des cycles de dose entre l'inclusion et la semaine 24. L'exposition cumulée définie par l'aire sous la courbe (AUC) ajustée en fonction du temps entre l'inclusion et la semaine 24. La variation au cours du temps par rapport à l'inclusion des taux sériques de FGF23, de phosphatase alcaline (ALP), de calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D, du phosphate urinaire, réabsorption tubulaire du phosphate, du ratio du taux de réabsorption tubulaire du phosphate sur le débit de filtration glomérulaire (T_{mp}/DFG), et de l'excrétion fractionnelle du phosphate. La variation et le pourcentage de variation au cours du temps par rapport à l'inclusion des marqueurs biochimiques sériques du renouvellement des os comme la phosphate alcaline osseuse, télopeptide C-terminal réticulé du collagène I, propeptide N-terminal du procollagène de type 1 et ostéocalcine. Variation de la force musculaire par rapport à l'inclusion évaluée par dynamométrie manuelle, le test du lever de chaise (assis-debout), le test du lever de bras lesté, et le test de marche de 6 minutes. Variation au cours du temps par rapport à l'inclusion de l'inventaire abrégé de la douleur (BPI : Brief pain inventory), de l'inventaire abrégé de la fatigue (BFI : Brief fatigue inventory) et du SF-36 (36-item short form health survey).

Résultats

Les résultats présentés correspondent au cut-off au 11 janvier 2019 jusqu'à la semaine 144.

Effectifs

Un total de 17 patients a été inclus dans l'étude dont 14 patients avec une ostéomalacie oncogénique et 1 patient avec une ostéomalacie associée à un syndrome du naevus épidermique. Deux patients ont été inclus dans l'étude avec des diagnostics d'ostéomalacies oncogéniques qui se sont révélés être des hypophosphatémies liées à l'X.

Parmi ces 17 patients, 16 patients (dont 13 ostéomalacies oncogéniques, 1 ostéomalacie associée à un syndrome du naevus épidermique et 2 hypophosphatémies liées à l'X) ont terminé les 48 semaines de traitement, 15 patients ont terminé les 72 semaines de traitement et 11 patients ont terminé les 144

semaines de traitement. Un patient avec une ostéomalacie oncogénique toujours dans l'étude à la date du cut-off n'avait pas terminé les 144 semaines de traitement.

Ainsi, à la date de cut-off, 12 patients continuaient l'étude (11 patients atteints d'ostéomalacie oncogénique et 1 patient atteint d'ostéomalacie associée à un syndrome du naevus épidermique), et 5 patients avaient arrêté l'étude. Les raisons d'arrêt de l'étude étaient un décès lié à un EI grave [arrêt cardiaque, non lié au médicament à l'étude], un patient avec une absence d'augmentation du phosphate sérique, un patient ayant arrêté suite à l'avis du promoteur et 2 diagnostics d'hypophosphatémie liée à l'X).

Tous les patients inclus ont reçu au moins une dose de traitement (Population FAS). Les 14 patients avec une ostéomalacie oncogénique constituent la population d'analyse TIO (tumor-induced osteomalacia). Parmi ces 14 patients, 11 patients avec une biopsie à l'inclusion et à la semaine 48 et ont été inclus dans la population d'analyse de la biopsie TIO.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 14 patients avec une ostéomalacie oncogénique, l'âge moyen à l'inclusion était de 56,9 ans (min-max : 33-68) dont 4 patients étaient âgés de plus de 65 ans. La proportion de patients de sexe masculin était de 57,1%.

La localisation de la tumeur était connue pour 10 patients (71,4%), dont 9 patients (90,0%) pour lesquels une résection tumorale avait été tentée.

A l'inclusion, le délai moyen depuis l'apparition des premiers symptômes de l'ostéomalacie oncogénique était de 17,96 ans (min- max : 6,08 - 25,19) et depuis le diagnostic de 13,72 ans (min – max : 2,15 - 23,19). Les premiers symptômes ou maladie apparus étaient la douleur osseuse pour 13 patients (92,9%), les fractures pour 10 patients (71,4%), la douleur musculaire pour 9 patients (64,3%) et la faiblesse musculaire et l'ostéomalacie pour 7 patients (50,0%).

Parmi les 14 patients avec une ostéomalacie oncogénique, la totalité des patients (100,0%) avait reçu un traitement antérieur à base de vitamine D active et 13 patients (92,9%) avaient reçu des phosphates. Les patients avaient reçu de la vitamine D active pendant une durée moyenne de 10,42 ans et des phosphates pour une durée moyenne de 10,48 ans. Deux (2) patients (14,3%) avaient reçu de l'octréotide.

Deux (2) patients avaient des calculs rénaux et un (1) patient avait une néphrolithiase avant l'inclusion dans l'étude.

Résultats des co-critères de jugement principaux

La proportion de patients atteignant des taux moyens de phosphate sérique supérieurs à 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l) évalué au milieu des cycles d'administration (c'est-à-dire 2 semaines après l'administration) a été de 50% (7 patients) (IC95% [26,8 ; 73,2]).

Parmi les 14 patients de la population TIO, 11 patients avaient une biopsie à la fois à l'inclusion et à la semaine 48 (population d'analyse de la biopsie TIO).

Tableau 1 : Etude UX023T-CL201 – Résultats des biopsies (population TIO)

	Patients avec une ostéomalacie oncogénique (n=14)
Variation depuis l'inclusion de l'excès d'ostéoïde	
Population d'analyse (n)	Population d'analyse de la biopsie TIO (11)
Épaisseur de l'ostéoïde (µm)	

Moyenne à l'inclusion	16,5 (3,63)
Moyenne à la semaine 48	11,3 (2,77)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-5,1 [-10,0 ; -0,2]
Rapport surface de l'ostéoïde / surface de l'os (%)	
Moyenne à l'inclusion	56,8 (9,35)
Moyenne à la semaine 48	56,6 (7,94)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-0,2 [-13,9 ; 13,5]
Rapport volume de l'ostéoïde / volume de l'os (%)	
Moyenne à l'inclusion	17,6 (5,88)
Moyenne à la semaine 48	12,1 (4,65)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-5,5 [-11,9 ; 0,9]
Temps de latence de la minéralisation (jours)	
Moyenne à l'inclusion	1598 (420)
Moyenne à la semaine 48	940 (650)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-565 [-2037 ; 907]

Résultats sur les critères de jugement secondaires

S'agissant d'une étude non comparative, les résultats, qui suggèrent une efficacité du burosumab, sur les différents critères de jugement secondaires exploratoires ne sont pas présentés.

Qualité de vie

Le SF-36 est un auto-questionnaire de santé permettant d'évaluer la qualité de vie physique et mentale⁴⁵.

A l'inclusion, les scores totaux de la composante physique et mentale étaient de 32,8 points et de 48,7 points, respectivement. A la semaine 144, la variation de la moyenne des moindres carrés a été de 8,59 points ($p=0,0011$) pour le score total de la composante physique et de 2,87 points ($p=0,2186$) pour le score total de la composante mentale.

La proportion de patients ayant atteint la différence minimale cliniquement significative a été de 55,6% (5 patients) pour le score total de la composante physique et de 44,4% (4 patients) pour le score total de la composante mentale.

Etude en cours, ouverte, non comparative, chez l'adulte (KRN23-002)

La méthodologie de l'étude KRN23-002, toujours en cours, est identique à celle de l'étude UX023T-CL201. Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, en ouvert et multicentrique (7 centres

⁴⁵ Les scores dans 8 domaines de santé physique et mentale sont utilisés pour calculer les scores totaux de la composante physique et mentale. Les scores individuels des domaines et les scores totaux de la composante physique et mentale ont été transformés afin de pouvoir être comparés au score moyen normalisé à la population générale des États-Unis (moyenne [SD] = 50 [10]). La différence minimale cliniquement significative est définie par une augmentation $\geq 3,1$ points pour le score total de la composante physique et $\geq 3,8$ points pour le score total de la composante mentale.

répartis entre le Japon et la Corée du Sud), portant sur des patients âgés de plus de 18 ans atteints de TIO pour laquelle une exérèse à visée curative n'était pas possible.

Les données disponibles à ce jour sont ceux d'une analyse intermédiaire des résultats, à la 112^{ème} semaine.

Effectifs

Un total de 14 patients a été inclus dans l'étude, parmi lesquels 1 patient (7,1%) est sorti d'étude avant la première administration du burosumab en raison du retrait du consentement. Un autre patient (7,1%) est sorti d'étude entre les semaines 12 et 23 en raison d'une progression de la maladie. Au total, 12 patients (85,7%) ont été évalués à la semaine 88.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 60,5 ans (ET 10,8) dont 5 patients (38,5%) âgés de $\geq$ 65 ans. La proportion de patients de sexe féminin était de 53,8%. La majorité des patients (53,8%) avait une tumeur identifiée au moment de l'inclusion.

Résultats du critère de jugement principal

La phosphatémie moyenne a augmenté par rapport à l'inclusion ($1,62 \pm 0,49$ mg/dL) avec **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

- à la 24^{ème} semaine : $2,65 \pm 0,62$ mg/dL (évolution moyenne : 0,97 mg/dL).
- à la 48^{ème} semaine : $2,70 \pm 0,44$ mg/dL (évolution moyenne : 0,99 mg/dL).
- à la 72^{ème} semaine : $2,73 \pm 0,39$ mg/dL (évolution moyenne : 1,05 mg/dL).
- à la 88^{ème} semaine : $2,72 \pm 0,43$ mg/dL évolution moyenne : 1,03 mg/dL).

Résultats des critères de jugement secondaires

S'agissant d'une étude non comparative, les résultats, qui suggèrent une efficacité du burosumab, sur les différents critères de jugement secondaires exploratoires ne sont pas présentés (atteinte d'une phosphatémie moyenne $>2,5$ mg/dL jusqu'à la semaine 24, atteinte d'une phosphatémie moyenne $>2,5$ mg/dL jusqu'à la semaine 48, proportion de patients avec des taux de phosphate sérique se situant dans la norme, analyse des biopsies chez seulement 4 patients, dont un patient avec des résultats non exploitables en raison du mauvais état de l'échantillon).

Qualité de vie

Le Worst Pain Score a diminué entre l'inclusion (temps moyen : $4,4 \pm 2,6$) et la 72^{ème} semaine (temps moyen : $2,9 \pm 2,7$).

Le score de « douleur corporelle » du SF-36 a augmenté entre l'inclusion (score moyen : $35,89 \pm 7,71$) et la 72^{ème} semaine (score moyen : $43,30 \pm 11,17$). Le score de « fonctionnement social » du SF-36 a également augmenté entre l'inclusion (score moyen : $32,30 \pm 11,43$) et la 72^{ème} semaine (score moyen : $42,30 \pm 14,86$).

Etude ouverte, non comparative chez l'adulte (UX023T-CL201)

À la date de cut-off du 11 janvier 2019, 10 patients avaient effectué au moins 144 semaines d'étude - un patient n'avait pas encore effectué 144 semaines de traitement à cette date. La durée moyenne d'exposition était de 942,4 jours (min - max : 168 - 1379).

Parmi les patients avec une ostéomalacie oncogénique, tous (N = 14 ; 100 %) ont rapporté au moins un événement indésirable. Un total de 360 EI a été rapporté. La majorité des EI (332/360 ; 92,2 %) était de sévérité légère (grade 1) ou modérée (grade 2). Sept patients (50%) ont rapporté 26 EI de grade 3 et 1 patient (7,1%) a rapporté 1 EI de grade 4.

Au total, 9 patients (64,3%) ont rapporté 16 EI considérés par l'investigateur comme liés au burosumab.

Un patient est décédé en raison d'un EI (arrêt cardiaque) considéré comme non lié au médicament à l'étude par l'investigateur. Aucun patient n'a arrêté l'étude en raison d'un EI et un patient (7,1%) a interrompu le traitement par le burosumab en raison d'un EI lié à la progression d'un néoplasme et est resté dans l'étude pour un suivi supplémentaire ; finalement, le patient a interrompu l'étude en raison d'une absence de réponse du phosphate sérique et pour recevoir une chimiothérapie.

Les symptômes typiques de l'ostéomalacie oncogénique, tels que la douleur aux extrémités, l'arthralgie, les douleurs dorsales, les spasmes musculaires, les douleurs musculosquelettiques, la myalgie, les douleurs liées à une procédure et les chutes figuraient parmi les EI les plus fréquemment rapportés. Cinq (5) patients ont rapporté 8 EI liés à la progression du néoplasme dont 5 étaient des EI graves. Les 4 patients avec des TEAE graves liés à la progression d'un néoplasme avaient des antécédents de progression tumorale avant l'étude, et que les 5 TEAE graves étaient probablement liés à l'évolution naturelle de leur TPM sous-jacente. Tous les EI liés à la progression d'un néoplasme ont été considérés par l'investigateur comme n'étant pas liés au traitement par le burosumab.

Les EI liés au traitement rapportés chez plus d'un patient ont été la réaction au point d'injection, l'hyperphosphatémie, les carences en vitamine D.

Un total de 16 EI grave a été rapporté chez 7 patients (50%). Un seul EI grave, la progression métastatique, a été rapporté chez plus d'un patient. Deux patients supplémentaires ont rapporté un EI grave lié à la progression de la tumeur (métastases pulmonaires et compression tumorale). Les 6 patients avec un EI grave lié à la progression de la tumeur avaient tous des antécédents médicaux importants de récurrence tumorale et/ou des antécédents documentés de progression tumorale avant leur entrée dans l'étude.

Etude en cours, ouverte, non comparative chez l'adulte (KRN23-002)

À la date de cut-off du 3 mai 2018, la durée moyenne de prescription du burosumab était de $81,90 \pm 21,06$ semaines et la dose cumulée de $17,45 \pm 11,27$ mg/kg.

Au cours du traitement, des EI ont été rapportés chez 12 des 13 patients (92,3%). Des EI considérés comme liés au traitement sont survenus chez 5 patients (38,5%). Aucun EI ayant conduit au décès n'a été rapporté. Des EIG ont été rapportés chez 3 patients (23,1%) dont 2 patients (15,4%) ayant rapporté un choc septique et 1 patient (7,7%) ayant rapporté une gastroentérite et un herpès zoster. Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient la rhinopharyngite, la fatigue, les contusions, l'arthralgie, la constipation, les cystites, l'eczéma, les maux de tête, zona, les myalgies, les nausées, le prurit, les éruptions cutanées, les chocs septiques et les fractures dentaires.

Tolérance dans la population pédiatrique

Compte tenu de la proximité mécanistique avec l'hypophosphatémie liée à l'X, 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. Une dérogation à la réalisation d'essais cliniques pédiatriques dans cette indication a été octroyée au laboratoire⁴⁶.

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement ne comprend pas d'autres études que celles décrites dans le présent avis.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- de la nouvelle modalité de prise en charge par CRYSVITA (burosumab) 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, indication pour laquelle actuellement il n'existe pas de traitement approprié,
- des résultats de l'étude UX023T-CL201 de phase II, non comparative, en ouvert, ayant étudié l'efficacité et la tolérance du burosumab chez 14 patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique,
- les co-critères de jugement principaux ont montré une proportion de patients atteignant des taux moyens de phosphate sérique supérieurs à 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l) évalué au milieu des cycles d'administration (c'est-à-dire 2 semaines après l'administration) de 50% (7 patients) (IC95% [26,8 ; 73,2]) ainsi que les effets constatés sur la variation depuis l'inclusion de l'excès d'ostéoïde, basée sur l'analyse des biopsies osseuses de la crête iliaque après 48 semaines de traitement par burosumab définie par les indices histomorphométriques pour 11 des 14 patients de la population TIO,
- des résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude en cours non comparative, en ouvert, montrant une augmentation de la phosphatémie par rapport à l'inclusion jusqu'à la 88^{ème} semaine,
- des bénéfices suggérés sur la qualité de vie,
- du profil de tolérance qui ne met pas en évidence de signal particulier dans cette population de patients adultes atteints de TIO,

Et malgré :

- des données cliniques limitées portant sur un faible nombre de patients, avec un recul d'utilisation limité dans la TIO, qui est une maladie très rare,
- l'absence de données cliniques dans la population pédiatrique,

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie) et de tolérance.

⁴⁶ Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament CRYSVITA dans le cadre d'une demande d'autorisation d'accès précoce en application du 2^{ème} alinea du III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique. 23/06/2022.

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert.

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

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'ostéomalacie oncogénique à facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) élevé, est une maladie rare caractérisée par une hypophosphatémie due à un trouble de la réabsorption rénale du phosphate. Dans la TIO, une tumeur mésoenchymateuse, le plus souvent bénigne et de petite taille, sécrète massivement du FGF23. Les déficits combinés en phosphate et en 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol) entraînent une déminéralisation de la matrice osseuse et une ostéomalacie sévère, avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements utilisés à base de phosphate et de vitamine D ne ciblent pas le mécanisme sous-jacent de la maladie (à savoir la surproduction de FGF23, responsable de l'hypophosphatémie) et nécessitent 4 à 6 prises par jour, avec une prise nocturne souvent nécessaire. De plus, ces traitements symptomatiques ne sont pas dénués d'effets indésirables impactant l'observance du traitement.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- ➔ CRYSVITA (burosumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant au vu des résultats de deux études non comparatives, en ouvert, ayant inclus des patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique qui ont mis en évidence une efficacité du burosumab sur la phosphatémie avec, pour l'une des études, des effets sur l'ostéoïde reposant sur l'analyse de biopsies osseuses de la crête iliaque. L'ensemble des données disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de CRYSVITA (burosumab) dans l'indication « 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 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 25 avril 2022 Date de l'avis de l'ANSM : 23 juin 2022 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	CRYSVITA 10 mg, solution injectable Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 301 452 1 0 – UCD : 9436414) CRYSVITA 20 mg, solution injectable Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 301 452 2 7 – UCD : 9438181) CRYSVITA 30 mg, solution injectable Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 301 452 3 4 – UCD : 9436420)
Demandeur	KYOWA KIRIN PHARMA
Classification ATC	M05BX05 Autres médicaments agissant sur la minéralisation

CRYSVITA 10 mg, 20 mg, 30 mg,, 11 juillet 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr