Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce CRYSVITA - burosumab

Rapport n° 1 - Période du 21 juillet 2022 au 20 mars 2023

1- Introduction

Le 21/07/2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour le médicament CRYSVITA (burosumab) 10, 20, 30mg, solution injectable 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.

La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a débuté en septembre 2022.

Ce médicament dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne dans l'indication visée depuis le 25 juillet 2022.

La Commission de la transparence a évalué CRYSVITA dans cette indication en janvier 2023 (SMR important et ASMR IV). Les négociations des conditions tarifaires avec le CEPS sont en cours.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 21/07/2022 et le 20/03/2023, une demande d'AAP a été effectuée pour 9 patients. L'AAP a été validée pour 7 patients sur la période (patients inclus) ; elle était en cours de validation pour 2 patients.

Au 20 mars 2023, 6 des 7 patients inclus avaient reçu au moins une injection de CRYSVITA (patients exposés) dont 3 patients ayant débuté le traitement par CRYSVITA en amont de la demande d'accès dans le cadre de l'AAP, ce traitement leur ayant été préalablement fourni à titre gracieux par le laboratoire qui en avait informé l'ANSM.

Sur l'ensemble des données recueillies dans le cadre de l'AAP jusqu'au 20 mars 2023, la proportion de données manquantes était limitée (16/660, 2,4%).

Caractéristiques générales des patients

Les 7 patients inclus au 20 mars 2023 étaient âgés de 38 à 62 ans et leur poids variait entre 54 et 116 kg. Quatre patients étaient de sexe féminin.

Caractéristiques de la maladie

Lors du diagnostic d'ostéomalacie oncogénique, 5 des 7 patients inclus présentaient des localisations tumorales : thorax et membres inférieurs (n=2), membres inférieurs (n=1), tête et cou (n=1) ou canal rachidien (n=1).

Conformément aux critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD, tous les patients inclus avaient préalablement reçu de l'alfacalcidol ou du calcitriol associé à du phosphate oral (traitement conventionnel de la maladie) avant leur inclusion. Les 4 patients non traités par CRYSVITA

lors de la demande d'accès au traitement dans le cadre de l'AAP avaient une phosphatémie récente inférieure à 0,8 mmol/L et une valeur du FGF-23 intact sérique d'au moins 100 pg/mL.

Parmi les 7 patients inclus, 6 patients présentaient des douleurs, sur la base d'une Echelle Visuelle Analogique (EVA) allant de 0 à 100 mm (douleur légère : 1 patient ; douleur modérée : 2 patients ; douleur intense : 2 patients ; douleur la plus intense que l'on puisse imaginer : 1 patient). Le dernier patient qui avait débuté le traitement par CRYSVITA en amont de l'AAP ne souffrait pas (0 mm).

Une ostéodensitométrie a été réalisée lors la première injection de CRYSVITA ou dans le mois précédant chez 3 des 6 patients exposés. Leur T-score pour le rachis montrait une ostéopénie chez tous (score compris entre -2,5 et -1). Le T-score pour le fémur montrait une ostéoporose chez 2 patients (score <-2,5) ; ce score était normal chez le troisième patient qui était déjà sous CRYSVITA avant son inclusion (>-1).

Caractéristiques des prescripteurs

Jusqu'au 20 mars 2023, au moins une demande d'accès au traitement par CRYSVITA a été réalisée par 8 médecins exerçant dans 8 Centres Hospitalo-Universitaires. Pour 6 médecins, tous rhumatologues, au moins une demande d'accès au traitement a été validée ; ces 6 spécialistes étaient répartis dans 5 régions administratives différentes.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Lors de la demande d'accès à CRYSVITA, 4 des 7 patients inclus recevaient au moins un traitement. Trois d'entre eux avaient une supplémentation en vitamine D, à laquelle étaient associés des minéraux, de la vitamine B12 et du fer chez un patient. Les autres traitements en cours étaient indiqués pour des pathologies concomitantes.

Chez les 3 patients ayant débuté le traitement dans le cadre de l'AAP, le traitement conventionnel de l'ostéomalacie oncogénique avait été arrêté plus de 7 jours avant la première injection de CRYSVITA, conformément aux critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD.

Lors de la première injection de CRYSVITA, le schéma thérapeutique prescrit pour les 3 patients ayant débuté le traitement dans le cadre de l'AAP était conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (0,3 mg/kg toutes les 4 semaines). La dose par injection a été augmentée chez 2 patients à M2, en raison d'une diminution de la phosphatémie pour l'un d'entre eux.

Pour les 2 patients déjà sous CRYSVITA avant leur inclusion dans l'AAP, la dose de traitement a été augmentée pour un patient à M2 et diminuée pour l'autre à M4.

Pour tous les patients, la fréquence des injections est restée inchangée au cours de la période couverte par le premier rapport périodique (toutes les 4 semaines).

Chez les 5 patients pour lesquels au moins une visite de suivi a été complétée au cours de cette période, la durée du traitement jusqu'à la dernière injection connue de CRYSVITA a varié entre 1,0 et 3,7 mois dans le cadre de l'AAP. Aucun arrêt transitoire ni définitif du traitement n'a été rapporté.

Au cours de cette période, 4 patients prenaient au moins un traitement concomitant avec une supplémentation en vitamine D chez 3 d'entre eux. Sous CRYSVITA, un patient a débuté un traitement par hormones thyroïdiennes, un autre a reçu des antalgiques, et un troisième a débuté un traitement antidépresseur.

c. Données d'efficacité

Compte-tenu du nombre limité de visites de suivi complétées jusqu'au 20 mars 2023 (5 patients à M2 dont 2 patients ayant débuté le traitement dans le cadre de l'AAP ; 1 patient à M4, déjà sous traitement), les données d'efficacité ne sont pas présentées.

d. Données de qualité de vie

Le questionnaire de qualité de vie RAPID-3 a été entièrement complété (et donc analysable) par 3 des 6 patients exposés lors de l'initiation de traitement (1 patient naïf de CRYSVITA et 2 patients déjà sous traitement), dont 1 patient (déjà exposé) avec une évaluation lors de la visite à M2.

Compte-tenu de cet effectif limité, les données de qualité de vie ne sont pas présentées.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période concernée par ce rapport, aucun cas de Pharmacovigilance ni aucune situation particulière n'a été portée à la connaissance du laboratoire dans le cadre de cet Accès Précoce.

Dans le cadre de l'AAP, aucun signal de sécurité a été nouvellement identifié ou réévalué durant la période considérée.

Durant la période couverte par ce rapport, aucune action pour des raisons de sécurité du produit n'a été entreprise.

3- Conclusion

Durant la période couverte par le rapport, la population incluse dans l'AAP remplissait les critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD et les conditions d'utilisation de Crysvita ont été respectées.

Aucun risque pour la sécurité n'a été identifié au cours de cette période. Les données de sécurité et les informations obtenues durant la période du rapport indiquent que le profil bénéfice-risque du burosumab est favorable pour l'indication autorisée (hypophosphatémie liée à l'X), ainsi que pour l'autorisation de l'accès précoce (hypophosphatémie liée au FGF23). Compte tenu de la taille de la population dans l'AAP n=7 et du peu de données d'efficacité disponible nous ne pouvons parler que de tendance. On observe cependant que les patients sous burosumab avant l'entrée dans l'accès précoce (début de traitement entre janvier et août

2021) présentent des concentrations de phosphatémie normales et un EVA douleur plus bas que les patients ayant commencé le traitement dans le cadre de l'AAP.

Pour les patients ayant commencé le traitement dans le cadre de l'AAP, une phosphatémie anormalement basse était observée sans amélioration distincte après 2 mois de traitement. Une diminution de l'EVA douleur est observé chez ces patients à 2 mois ce qui témoigne d'une amélioration clinique de ces patients.

Au vu du nombre restreint de patients dans l'AAP et du manque de recul toute conclusion sur l'efficacité du traitement serait discutable. On notera cependant 2 points :

- Pas de nouveau signal de sécurité
- Respect des procédures liées à l'accès précoce