

Décision n°2023.0248/DC/SEM du 29 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité CRYSVITA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 29 juin 2023 ;

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0274 du 21 juillet 2022 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 25 juillet 2022 ;

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire KYOWA KIRIN PHARMA reçue le 21 avril 2023 ;

Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 28 avril et 3 mai 2023 au demandeur ;

Vu les éléments reçus le 3 mai 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 mai 2023 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 7 juin 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 21 juillet 2022 à la spécialité CRYSVITA du laboratoire KYOWA KIRIN PHARMA dans l'indication « Traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 29 juin 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****burosumab****CRYSVITA 10 mg, 20 mg, 30
mg,****Solution injectable****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 7 juin 2023**

- ➔ Maladie osseuse
- ➔ Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson
- ➔ Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de CRYSVITA (burosumab) 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 mé-senchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	7
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	7
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	7
5.2	Absence de traitement approprié	7
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	burosumab 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)
Laboratoire	KYOWA KIRIN PHARMA
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 21 juillet 2022 dans l'indication du « 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 ¹ . Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	CRYSVITA (burosumab) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 25 juillet 2022. En date du 18 janvier 2023, la CT a rendu un avis favorable ^{2,3} à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Médicament orphelin (16/04/2018)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en endocrinologie, diabète et nutrition, en néphrologie, en rhumatologie, en médecine interne, en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	« cf. RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un médicament affectant la structure et la minéralisation osseuse.
Mécanisme d'action	Le burosumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et inhibe son activité.
Informations au niveau international	CRYSVITA (burosumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis à partir de l'âge de 2 ans. En Europe, et CRYSVITA (burosumab) est pris en charge en

¹ [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.](#)

² [HAS. Avis de la Commission de la Transparence CRYSVITA. 18 janvier 2023.](#)

³ SMR important. Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge.

	Allemagne, aux Pays-Bas et au Luxembourg (au Royaume-Uni et en Italie en accès compassionnel).
Autre(s) indications(s) de l'AMM	CRYSVITA (burosumab) est également indiqué dans « le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes. »
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 24 mai 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

***Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.**

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la commission de la Transparence.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 21 juillet 2022 au 20 mars 2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Maximum de 140 patients.
Nombre de patients	
– la fiche de demande d'accès a été complétée	N = 9 patients
– la fiche d'initiation a été complétée	N = 7 patients
– au moins une fiche de suivi a été complétée	N = 5 patients à 2 mois, n = 1 patient à 4 mois.
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	La durée du traitement jusqu'à la dernière injection connue de burosumab a varié entre 1,0 et 3,7 mois ⁴ (n=6 patients).
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	N = 6 patients

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Au 20 mars 2023, les 7 patients inclus étaient âgés de 38 à 62 ans. Leur poids allait de 54 à 116 kg.

⁴ Trois des 7 patients inclus avaient débuté le traitement par burosumab en amont de la demande d'accès dans le cadre de l'AP, le traitement ayant été préalablement fourni à titre gracieux par le laboratoire.

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

Tous les patients avaient préalablement reçu de l'alfacalcidol ou du calcitriol associé à du phosphate oral avant leur inclusion. Les 4 patients non traités par burosumab lors de la demande d'accès au traitement dans le cadre de l'AP avaient une phosphatémie récente inférieure à 0,8 mmol/L et une valeur du FGF-23 intact sérique d'au moins 100 pg/mL.

Un total de 6/7 patients inclus avaient des douleurs, évaluées 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 7^{ème} patient qui avait débuté le traitement par burosumab en amont de l'AP ne souffrait pas (0 mm).

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

La totalité des prescripteurs étaient des rhumatologues exerçant dans des Centres Hospitalo-Universitaires.

Conditions d'utilisation du médicament

Lors de la première injection de burosumab, la posologie pour les 3 patients ayant débuté le traitement dans le cadre de l'AP était conforme à l'AMM (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 burosumab avant leur inclusion dans l'AP, la dose de traitement a été augmentée pour un patient à M2 et diminuée pour l'autre à M4.

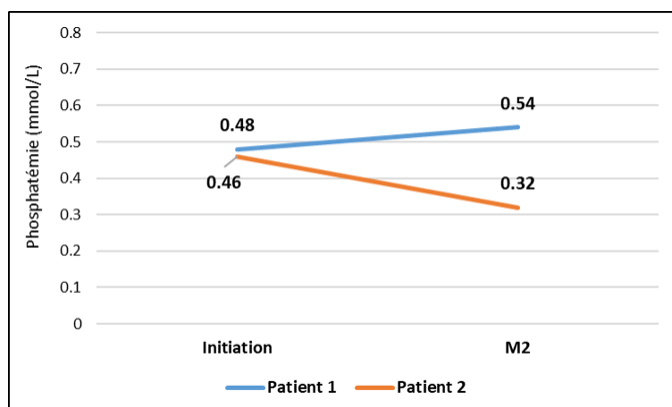
Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- phosphatémie à jeun
- échelle Visuelle Analogique (EVA) de la douleur (M2, M4, M6, M9, M12)
- ostéodensitométrie (M12)
- qualité de vie avec le questionnaire RAPID3

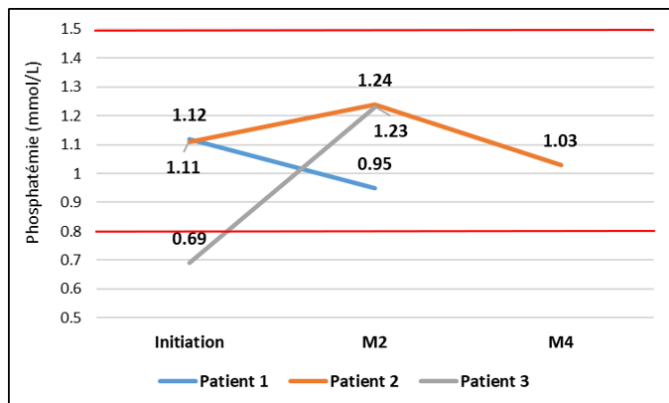
Entre la première injection de burosumab et la visite de suivi à M2, la phosphatémie des 2 patients ayant débuté le traitement dans le cadre de l'AP était restée inférieure à 0,8 mmol/L.

Figure 1 : Evolution de la phosphatémie des patients ayant débuté le burosumab dans le cadre de l'AAP (N=2)



Après la première injection de burosumab dans le cadre de l'AP, la phosphatémie des 3 patients déjà sous traitement lors de leur inclusion a fluctué tout en restant comprise entre 0,8 et 1,5 mmol/L (jusqu'à M2 ou M4).

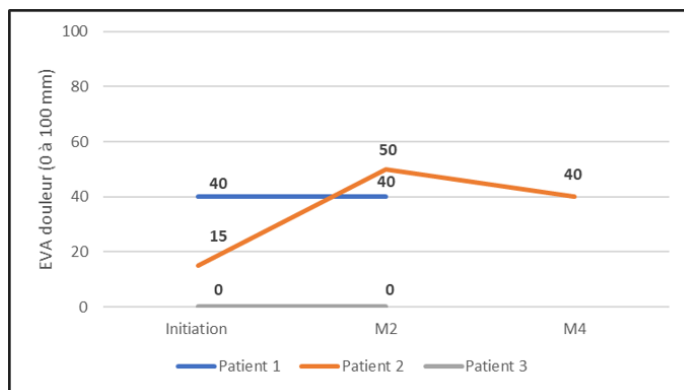
Figure 2 : Evolution de la phosphatémie des patients déjà sous burosumab avant leur inclusion dans l'AAP (N=3)



Entre la première injection de burosumab et leur visite de suivi à M2, les 2 patients ayant débuté le traitement dans le cadre de l'AP ont vu leur douleur diminuer (d'une douleur la plus intense que l'on puisse imaginer à une douleur intense et d'une douleur intense à une douleur modérée).

L'évolution de la douleur chez les 3 patients déjà sous traitement lors de leur inclusion dans l'AP figure dans le schéma suivant.

Figure 3 : Evolution de la douleur des patients déjà sous burosumab avant leur inclusion dans l'AAP (N=3)



- ➔ La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire de qualité de vie RAPID-3. Le score total pondéré peut varier de 0 à 10, les scores les plus faibles témoignant d'une meilleure qualité de vie. Le questionnaire a été entièrement complété (et donc analysable) pour seulement 3/6 patients exposés lors de l'initiation de traitement (1 patient naïf de burosumab et 2 patients déjà sous traitement), dont 1 patient (déjà exposé) avec une évaluation lors de la visite à M2.

Lors de la première injection de burosumab, le patient naïf avait une qualité de vie peu affectée (score RAPID-3 pondéré < 2,3). Les patients déjà traités à l'inclusion étaient en nouvelle rémission (score pondéré ≤1).

Lors de la visite à M2, la qualité de vie du patient déjà sous traitement à l'inclusion s'était légèrement dégradée (de nouvelle rémission à qualité de vie peu affectée).

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 21 juillet 2022¹).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité CRYSVITA (burosumab) 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 mésenchymateuse, 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.

5.2 Absence de traitement approprié

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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée :

- 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'ostéοide 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.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.