



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 décembre 2023

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. Examen Réévaluation SMR et ASMR : CRYSVITA (burosumab) (CT-20444) - KYOWA KIRIN PHARMA

M. le Pr COCHAT, Président.- On passe à CRYSVITA et on a un expert, Jean-Pierre Salles. Bonjour Jean-Pierre. Merci à toi de te joindre à nous pour l'examen de CRYSVITA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on te passera la parole avant d'avoir un échange avec la commission.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité, à titre exceptionnel compte tenu des compétences particulièrement recherchées, la commission a souhaité auditionner le Professeur Salles malgré les liens identifiés avec le laboratoire.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes. Vous examinez aujourd'hui la réévaluation de la spécialité CRYSVITA à base de burosumab dosé à 10, 20 et 30 mg. Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence. CRYSVITA est inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'indication concerne le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X ou XLH chez les enfants d'1 an et plus et les adolescents présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse. La demande d'inscription était initialement limitée à des spécialités agréées à l'usage des collectivités. CRYSVITA a depuis été inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Le libellé initial de l'indication AMM de CRYSVITA était de limiter l'indication aux enfants et aux adolescents en phase de croissance osseuse. Il est désormais également indiqué dans l'XLH chez l'adulte et les adolescents ayant terminé leur croissance, ainsi que dans l'hypophosphatémie liée au FG23.

CRYSVITA a obtenu une AMM conditionnelle en procédure centralisée le 19 février 2018. Cette AMM conditionnelle a été requalifiée en AMM complète en septembre 2022. Il s'agit d'un médicament avec un statut de médicament orphelin. Avant sa primo-inscription, CRYSVITA a fait l'objet d'une AMI nominative en janvier 2018, puis d'une ATU de cohorte en février 2018. Une prise en charge temporaire a été autorisée en mai 2021.

Pour cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III versus le traitement conventionnel à base de phosphates et d'analogues actifs de la vitamine D et ne revendique pas d'ISP sans précision du statut de croissance pour des adolescents.

Selon le PNDS datant de 2018, la prise en charge de l'XLH repose sur l'administration conjointe d'une supplémentation orale pluriquotidienne par phosphate et d'analogues de la vitamine D afin d'améliorer le rachitisme et la minéralisation du squelette et des dents. Ces traitements non spécifiques de l'XLH n'ont pas l'AMM dans le traitement de l'XLH. La prise de burosumab y est citée comme une option.

Je laisserai le Professeur Salles détailler la place du burosumab dans la stratégie thérapeutique en pratique courante.

En février 2018, CRYSVITA s'était vu octroyer une AMM conditionnelle pour laquelle la levée de la conditionnalité était soumise à la mise à disposition de résultats actualisés des études de phase II et III supports de la demande d'AMM. L'AMM est devenue pleine et entière en 2022 à la suite de la mise à disposition de ces données.

Lors du premier examen de CRYSVITA, la commission avait restreint le périmètre du SMR suffisant en lui octroyant un SMR important et une ASMR III chez les patients pédiatriques atteints de formes sévères réfractaires au traitement conventionnel ou de formes sévères compliquées et un SMR insuffisant en miroir chez les enfants pédiatriques atteints de formes sévères réfractaires aux traitements conventionnels ou de formes sévères non compliquées. La commission souhaitait avoir connaissance des résultats à plus long terme des études de phase II et III, également demandés par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle, et avait souligné l'importance de la mise en place d'un registre de cette maladie, ainsi que de l'analyse des patients traités par burosumab inclus dans ce registre. La commission avait alors demandé à réévaluer CRYSVITA à la mise à disposition de ces données et dans un délai maximal de cinq ans.

Concernant la place du traitement dans la stratégie thérapeutique, la commission avait conclu à une place en monothérapie en première intention dans les formes sévères compliquées et en seconde intention pour les formes réfractaires au traitement conventionnel.

Concernant les données fournies par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation, une actualisation des résultats de l'étude de phase II et III réalisée chez les enfants âgés d'un à 12 ans et les données préliminaires des patients traités par l'hypophosphatémie inclus dans le registre XLH International porté par le laboratoire et analysées en novembre 2022 ont été soumis. Aucune donnée n'a été fournie chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse. Compte tenu des données mises à disposition du périmètre de l'AMM au moment de la formulation de cette demande de réévaluation, cette réévaluation ne concernera pas cette sous-population qui a été évaluée dans l'avis du 2 juin 2021. Veuillez noter également que les études de phase II non comparatives de niveau de preuves inférieur à l'étude comparative de phase III n'avaient pas été présentées dans l'avis du 23 janvier 2019 et ne sont pas présentées dans l'avis qui vous a été fourni.

Étude UX023-C301

C'est une étude de phase III de supériorité en ouvert comparative versus le traitement conventionnel. Elle a été réalisée chez 61 patients pédiatriques atteints d'XLH. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir reçu un traitement d'au moins 6 mois par phosphate oral et analogue de la vitamine D active et tous les patients présentaient des signes radiographiques de maladie osseuse. L'étude comprenait une phase principale avec une évaluation du critère de jugement principal à 40 semaines et à 64 semaines pour certains critères de jugement secondaire et une phase d'extension jusqu'à 140 semaines. Les patients inclus dans la phase d'extension pouvaient sortir de l'étude pour recevoir du burosumab commercial lorsque celui-ci était disponible dans leur région géographique.

Le critère de jugement principal était l'évolution du rachitisme à 40 semaines de traitement mesuré par le score RGI-C global, évalué par trois radiologues et évaluateurs en aveugles par rapport au traitement assigné et aux patients examinés. Cette échelle est une échelle de

cotation relative destinée à comparer les signes de rachitisme d'un patient avant et après la mise sous traitement. L'étude comprenait de nombreux critères de jugement secondaires et en l'absence de méthodes de contrôle du risque alpha, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et ont été présentés à titre informatif. Je laisserai le Professeur Salles revenir sur les résultats de cette étude.

Concernant le profil de tolérance du burosumab, celui-ci a été principalement marqué par des événements indésirables liés au mode d'administration du burosumab. Ainsi, les principaux EI enregistrés dans les différentes études fournies étaient la pyrexie, les douleurs au site d'injection, des nausées, de la toux, des maux de tête et des douleurs aux extrémités. Aucun signal supplémentaire n'a été relevé durant la phase d'extension et au travers des nouvelles données fournies par le laboratoire.

Les données du registre international mis en place par le laboratoire sont plutôt préliminaires. 168 enfants ont été inclus dans le registre et traités par burosumab. Parmi eux, 156 avaient des résultats exploitables et évaluables. Globalement, l'âge moyen de la cohorte à l'entrée dans le registre était de 9,1 ans. 58 % des patients étaient des filles et 62 % avaient préalablement reçu de l'hypophosphatémie.

Quelques points de discussion à considérer à la lumière des éléments qu'apportera le Professeur Salles :

- La question de la levée de la restriction aux patients réfractaires et aux traitements conventionnels ou de formes sévères compliquées qui avait été votée lors du premier passage du produit, avec un SMR suffisant pour ces patients et un SMR insuffisant en miroir.
- La modification de la place dans la stratégie thérapeutique avec ce qui est recommandé actuellement par la CT, un traitement en première intention dans les formes sévères compliquées et en deuxième intention dans les formes réfractaires au traitement conventionnel.
- La demande des résultats du registre XLH mis en place au niveau national dont l'objectif est de collecter des données sur les caractéristiques des patients pédiatriques et adultes. Les résultats à la fin des inclusions sont prévus pour décembre 2028 et les résultats sont attendus en 2029.

Je cède la parole au Professeurs Salles que je remercie à nouveau pour sa collaboration et son expertise.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Jean-Pierre, c'est à toi.

M. le P^r SALLES.- Merci pour cette introduction qui était très claire. Je voudrais revenir rapidement sur quelques-uns des éléments.

On a compris que l'objet, c'est le rachitisme vitamino-résistant lié à l'X dû à une

hypophosphatémie chronique, qui est la forme la plus commune de rachitisme vitamino-résistant. C'est une maladie rare, mais elle n'est pas exceptionnelle. On connaît mieux maintenant la physiopathologie de la maladie qui est dû à un excès du régulateur de la phosphatémie qui a été identifié ces dix dernières, qui est due à cette mutation du gène PHEX responsable de cette maladie génétique. Il a été introduit que cet excès de FGF23 d'origine génétique qui est à l'origine de la maladie, peut-être traité de manière quasi étiologique par des anticorps anti-FGF23 qui sont le fait du burosumab du laboratoire.

La morbidité de l'infection est liée chez l'enfant à l'évolution de ce rachitisme avec une propension de l'os à la déformation et à un défaut de minéralisation plus général. Dans ce contexte, dans les formes plus ou moins sévères, en particulier dans les formes très sévères, on est face à des déformations de membres qui vont être progressives au cours de la croissance. Et les cas les plus affectés nécessiteront de la chirurgie, en particulier une relaxation par ostéotomie qui n'est pas une chirurgie tout à fait banale, à minima un redressement quand il y a des déformations en valgus ou en varus par des épiphysiodèses unilatérales de manière à redresser le membre. C'est pour le côté os et la chirurgie.

Il y a aussi des problèmes dentaires récurrents, en particulier des abcès dus au fait qu'il y a une minéralisation insuffisante de la dent et de la dentine qui laisse des microfissures avec des abcès qui peuvent être problématiques chez les enfants. Ultérieurement, ils auront des conséquences à l'âge adulte sur l'état long terme. Certains cas de craniosténose sont décrits dans la maladie. Il y a également le problème du retard de croissance qui est habituel, qui n'est pas extrême, de l'ordre de -2 déviations standards, ce qui fait des tailles pas tout à fait dans la norme. Enfin, il y a un corpus qui est le fond de la maladie, probablement lié au fait d'avoir une phosphatémie chronique à un niveau insuffisant, qui génère des douleurs chroniques et des états de fatigue chronique qui sont également quelque chose que les patients, y compris les enfants, décrivent très bien.

Tout cela est pour résumer le contexte et l'importance d'avoir un traitement adapté.

La thérapeutique habituelle antérieure jusqu'à l'apparition du burosumab, c'était l'administration chronique de dérivés actifs de la vitamine D et l'administration de phosphore de manière répétée. Pour résumer, le FGF23 a deux effets. Il a un impact sur l'absorption du phosphore au niveau du rein. C'est le set point du phosphate qui est anormal du fait de l'excès de cette substance avec des phosphatémies qui, de manière chronique, sont franchement inférieures à la norme. C'est le premier point. Le deuxième point, c'est que ce FGF23, dans le même système de régulation, bloque la formation de la vitamine D en bloquant l'hydroxylation de la vitamine D.

Le traitement a longtemps été utilisé avec certains effets, mais avec, pour les formes sévères, des problèmes liés à l'iatrogénie et une compliance qui est fort médiocre par rapport au phosphate. Le burosumab a été l'introduction d'un traitement quasi-étiologique depuis son AMM, en particulier en 2019.

Les comparateurs ont été évoqués : le niveau de phosphatémie, mais également ce qu'on appelle le score RGI qui caractérise le niveau de rachitisme. C'est également l'évolution clinique parce que ce score RGI n'est pas utilisé en clinique courante. Et surtout le niveau de phosphatémie qui est influencé par le traitement.

Actuellement, le besoin médical est correctement couvert, soit avec le traitement conventionnel, soit avec le burosumab dans pour les formes compliquées, le burosumab s'administrant en injection tous les 15 jours en ambulatoire sans problème particulier.

On avait défini une population cible qui concernait quelques centaines d'individus et on peut dire que cette cible n'a pas été dépassée depuis que le burosumab a été introduit, en particulier dans les centres de maladies rares qui ont la quasi-totalité des indications parce que c'est un filtre pour analyser le diagnostic et l'utilité de mettre le burosumab. Les comparateurs utilisés sont le niveau de phosphatémie et le RGI qui sont corrects dans les études qui ont été présentées. Le critère de jugement était correct également, pertinent. L'effet observé a été mentionné dans les deux études initiales de phase II et de phase III avec des extensions qui remontent à 140 semaines pour l'étude de phase III. On a un recul de l'utilisation du produit important avec un effet qui se maintient. Nous n'avons pas d'effet indésirable sérieux, en tout cas pas d'effet indésirable grave imputable au médicament. Il a eu une relativement bonne tolérance hormis les effets locaux qui ont été mentionnés.

En conclusion, l'effet sur la morbidité est significatif. En termes de soins, il y a une simplification avec un moindre recours aux hospitalisations et surtout une iatrogénie moindre qu'avec le traitement antérieur. L'effet sur la qualité de vie est encore à définir. Des études sont en cours, mais on n'a pas d'éléments. Cliniquement, on voit une amélioration en particulier sur la fatigue et les douleurs. La population cible reste cohérente avec ce qui a été défini dans l'AMM avec les freins que l'on avait mis. L'indication chez les enfants de 1 à 17 ans avec un rachitisme actif, voire avec des complications.

La question, c'est : Est-ce qu'on lève la restriction qui est de dire qu'on donne le burosumab dans les cas où le traitement conventionnel est insuffisant ? Ceci pourrait être discuté. Dans la situation actuelle, on avait mis ce frein pour éviter qu'il y ait une dérive importante et avoir plus de recul. Je crois que maintenant, on a le recul avec les études. Il faut voir si on fait ce pas de le mettre en primo-indication dans le traitement de l'XLH sans passer par le traitement conventionnel qui a des effets iatrogènes et des compliances généralement problématiques. En sachant que le laboratoire a le registre qui a été mis en cours à la demande de la HAS. On devrait disposer d'un certain nombre de datas concernant la population cible, le niveau d'indication et le comparatif soit avec l'évolution naturelle sur les populations plus âgées qui sont aussi incluses dans le registre, soit avec le traitement conventionnel qui a été donné jusqu'à la période d'avant l'AMM en 2019.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Jean-Pierre. Je te rejoins complètement sur la proposition de lever la restriction aux formes sévères après traitement conventionnel, mais en ce sens-là, j'ai une question à te poser. Est-ce qu'il existe actuellement, au moins dans ton expérience, des patients qui pourraient ne bénéficier que du traitement conventionnel ? Pour moi, non, mais tu as peut-être une expérience différente.

M. le P^r SALLES. - La question peut se poser au tout début de la maladie. On a une indication qui va de 1 à 17 ans. Il est clair que si l'on a le diagnostic qui est assez formel à l'âge d'un an. On peut dire que l'on va faire un essai du traitement conventionnel, mais naturellement, on arrive au burosumab. La question, c'est le moment où les enfants ne sont pas encore assez sévères, en particulier radiologiquement, et où il n'y a pas les déformations puisqu'elles arrivent à l'âge de la marche, c'est-à-dire autour de deux ans, au moins après un an. C'est dans

cette période que l'on pourrait se poser la question de le mettre en primo-indication potentielle. Dans certains cas, on gardera la possibilité de traiter par le traitement conventionnel. Franchement, c'est maintenant de plus en plus naturel de proposer le burosumab aux enfants qui ont déjà une certaine évolution du rachitisme. Cela devient un peu byzantin cette distinction, de même pour les complications, parce qu'une forme sans complication, on ne sait pas trop ce que cela veut dire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il te semble légitime, quand on a la certitude, même moléculaire, d'avoir un XLH, de commencer le traitement conventionnel ? On peut se dire que c'est du temps perdu compte tenu de l'iatrogénie, comme tu l'as dit, compte tenu de l'efficacité moins importante, compte tenu de toutes les incertitudes sur la couverture parce que c'est un problème. Il faudrait répéter le nombre de prises de phosphate qui est éliminé très rapidement dans les urines. Est-ce qu'il ne faut pas aller plus loin et le démarrer d'emblée ?

M. le P^r SALLES.- Je crois que c'est une vraie question. Je pense que pour les tout-petits qui ne sont pas encore en évolution importante, ce n'est pas impossible de donner le médicament. Les parents n'ont pas trop le choix. Quant à la compliance, si on fait bien les choses en donnant le phosphate en quatre reprises par jour, on n'a pas forcément les complications de l'iatrogénie d'emblée. C'est une discussion à la marge. Dans les centres de référence, quand on discute ces cas, habituellement, le diagnostic est souvent différé et ce sont des enfants qui sont déjà un peu plus grands. On irait logiquement assez facilement vers le burosumab en sachant qu'il y a une iatrogénicité, un risque de compliance mauvaise et une efficacité. On peut dire que ça peut potentiellement être une perte de chance si on diffère le traitement étiologique. Je pense qu'il faut qu'on arrive vers cette réflexion.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je te remercie complètement. Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question extrêmement naïve. Est-ce qu'il y a des variations phénotypiques de cette maladie ? Est-ce qu'il y a un continuum entre le normal et le pas normal ? Tout cela pour savoir s'il y a un risque de « dérive » avec le fait de donner ce traitement simplement sur un niveau de FGF23 qui serait en dehors de la norme alors qu'on ne connaîtrait pas bien l'évolutivité de ce cas de figure biologique. C'est une question naïve parce que je ne connais pas du tout la maladie.

M. le P^r SALLES.- Sur la question de la phénotypie par rapport à la génétique, on a pour l'instant que des impressions parce qu'il y a beaucoup de vulnérabilité génotypique. Il y a un certain nombre de formes dont on sait que ce sont XLH, mais elles ne sont pas objectivées sur le plan génétique parce que c'est dans des zones de régulation du gène. On va avancer avec des examens plus larges quand on ne trouve pas de mutation dans l'expression du gène au niveau exomique. On va aller de plus en plus vers la réalisation de génome et on va avoir encore des mutations qui vont se rajouter. Pour l'instant, il n'y a pas de relation stricte entre génotype et phénotype. C'est pourquoi dans l'indication, comme un certain nombre de formes échappent au diagnostic génétique, la génétique n'est pas nécessaire pour l'indication.

Savoir s'il y a des formes plus sévères, moins sévères en fonction du génotype, non, il faut se fonder réellement sur la clinique pour voir à peu près le niveau de gravité. C'est vrai qu'il y a des patients qui ne feront pas d'abcès dentaires. Il y a des patients qui vont avoir des formes

modérées au niveau des déformations des mains. Cela dit, sur l'ensemble de l'évolution durant la croissance, ils ont tous besoin à un moment d'un système de relaxation, pas forcément une ostéotomie, cela peut être des chirurgies moins lourdes, mais tous ont des anomalies en particulier des membres inférieurs. Donc variation phénotypique, oui, il y en a une, mais pas systématisable en fonction des éléments de génétique. C'est la clinique qui prime.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce qu'il y a des zones normales de FGF23 ? Est-ce qu'on peut concevoir de proposer l'anticorps si le FGF23 est élevé ?

M. le P^r SALLES.- Le dosage de FGF23 et pas un dosage si facile parce qu'il y a une forme active et une forme inactive. Cela dit, tous les patients ont des niveaux de FGF23 qui sont anormaux. C'est la confrontation entre le taux de phosphatémie et l'exclusion de (inadapte son 03, 00'39'56). C'est pour cela qu'il faut passer par les centres de référence parce que vous pouvez avoir des formes d'hypophosphatémie chronique dues à des tubulopathies particulières. Une fois que l'on a fait la preuve que l'on a un taux inadapté de la FGF23 par rapport à la phosphatémie et par rapport à la réabsorption du phosphore, sans rentrer dans les détails, avec le TM du phosphore, on est clairement dans des situations de l'XLH, sauf si c'était une forme secondaire d'hyperproduction du FGF23, mais c'est exceptionnel. Chez l'enfant, ce n'est pas fréquent. À partir du moment où on a un FGF23 inférieur à la norme, on a beaucoup avancé dans le diagnostic, mais il y a tout le reste du contexte clinique et biologique qui est important à définir avant l'indication du traitement.

Ce sont les centres de référence objectivement qui le font. Le dispositif est bien mis en route. Tous les praticiens qui sont amenés à se poser la question d'enfants qui sont dans ce contexte arrivent à des RCP dans le cadre des centres de référence et tous ces éléments sont discutés. Je crois que nous n'avons pas trop d'interrogations par rapport au glissement de l'indication vers des choses qui ne seraient pas objectivement correctes.

M. le P^r COCHAT, Président.- On a vu le burosumab dans les indications dont tu parlais de sécrétion tumorale de FGF23, mais c'est une autre indication.

Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- C'est pour revenir à ta proposition, Pierre, de lever les restrictions. Un papier est sorti en juillet dernier dans *Nature Reviews Nephrology* signé par Hafner, Emma et Justine Bacchetta, pour ne pas les nommer, qui recommande d'envisager ce traitement chez des patients qui ont des signes radiographiques de maladie osseuse réfractaires au traitement conventionnel. Cette recommandation irait en contradiction avec cette recommandation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je l'ai vu ce papier, mais je t'avoue que je ne suis pas d'accord. Dans des maladies comme ça, si on veut prévenir les déformations, dans la mesure où on sait que le phénotype est toujours sévère dans ces situations, et comme l'a dit Jean-Pierre, axé sur la clinique, je pense que tous les patients sont traitables, mais j'entends bien.

Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci beaucoup pour votre intervention. Est-ce que vous observez une

modification drastique de l'épidémiologie dans la mesure du traitement correcteur dans la mucoviscidose sous ce traitement ? Je ne sais pas si je suis clair.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans la mucoviscidose ?

M. le P^r LEGA.- Je ne suis pas clair. Dans la mucoviscidose, les traitements correcteurs sont tellement efficaces que les patients, les médecins, les infirmières et les secrétaires, se rendent compte que la maladie est guérie sous traitement. Sous ce traitement correcteur, est-ce qu'on observe de manière évidente une taille d'effet et un bénéfice aussi important ?

M. le P^r SALLES.- Dans l'XLH ?

M. le P^r LEGA.- Bien sûr.

M. le P^r SALLES.- C'est pour ça que la notion de gravité est discutable. Attendre qu'il y ait des signes radiologiques est objectivement un début de conséquence, ce n'est pas forcément très satisfaisant pour le traitement. Pour la question qui vient d'être posée, c'est vrai pour le traitement conventionnel, mais ça l'est beaucoup plus sous burosumab parce que l'effet est beaucoup plus rapide et important, on a une amélioration clinique rapide de la fatigue et des douleurs chroniques. Ces éléments ne sont pas objectivables parce qu'il n'y a pas encore d'analyse de la qualité de vie fiable. D'ailleurs, un des articles refait le point de l'utilisation de ce médicament. On a cliniquement habituellement un effet qui est appréciable chez les patients d'amélioration de l'état général et de ces vites fonctionnels, avant même que l'on ait la reconstruction osseuse qui puisse se voir radiologiquement parce qu'objectivement, en clinique, le score de RGI, on ne le regarde pas. On va regarder si au bout de six mois, les membres commencent à se redresser. Mais fonctionnellement, on a un effet qui est objectivable par les équipes, par le médecin qui suit ces malades assez rapidement avec le traitement par burosumab, ce qui est moins vrai avec le traitement par phosphore et vitamine D.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai une autre question, Jean-Pierre. Est-ce que tu as eu beaucoup de patients qui n'ont été traités que par burosumab et qui n'ont pas développé de rachitisme clinique ? Suite de la question, j'imagine que certains patients qui n'ont pas été traités d'emblée par burosumab et qui ont été traités à un stade où il y avait déjà des lésions osseuses, est-ce que chez ces patients il y a une période de switch ou d'autres qui ont associé le burosumab et le traitement conventionnel ? Est-ce qu'il y en a pour lesquels, secondairement, sous burosumab, on a réintroduit un traitement conventionnel complémentaire ?

M. le P^r SALLES.- Je n'ai pas l'expérience que l'on ait introduit le burosumab, a fortiori dans des formes sévères. Il faut savoir que les patients très sévères, en particulier âgés, sont souvent des enfants dans le cadre de migrants. On ne va pas se poser la question de commencer par un traitement par phosphore et vitamine D. Ils sont d'emblée compliqués. Ils sont d'emblée traités par burosumab et évoluent bien. On en a de moins en moins. Encore une fois, il y a progressivement un glissement naturel vers l'indication du burosumab. Les enfants qui ont été traités antérieurement par phosphore et vitamine D, quand ils passent au burosumab, on voit une amélioration sous burosumab puisque l'on n'est passé de l'indication première à l'indication du burosumab. Il y a forcément un effet qui apparaît meilleur qu'avec

le traitement conventionnel. Par contre, on n'associe pas les deux parce qu'il y a une contradiction. Le traitement conventionnel ne peut pas rétablir le niveau de phosphatémie. Tout ce que l'on peut faire, c'est envoyer du phosphore à l'os de temps en temps. Il n'est ni logique, ni licite de mettre à la fois du phosphore et le traitement par burosumab qui a vocation à restaurer naturellement le niveau de phosphatémie. Associer les deux et de même la vitamine D active, ce n'est pas souhaitable, on ne le fait pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. S'il n'y a pas d'autres questions, Jean-Pierre, on te remercie beaucoup pour ton topo et tes réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

M. le P^r SALLES.- Je vous remercie à tous. Bonne journée également.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez des questions ou commentaires complémentaires ? Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Indépendamment de l'élargissement de l'indicateur que tu as précisée tout à l'heure, la question, c'est surtout de modifier le SMR ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Pas nécessairement, on peut le maintenir.

M. le D^r TRINH-DUC.- Le dossier, c'est juste pour la réinscription.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas que pour la réinscription, c'est pour la réévaluation. Est-ce qu'on maintient l'évaluation précédente qui était un SMR important et une ASMR III ? Il n'y avait pas de demande d'ISP. On s'est posé la question du périmètre qu'on avait restreint initialement et qui ne l'était pas dans la demande.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'AMM est plus large puisqu'elle concerne l'ensemble des patients âgés d'un an et plus présentant des signes radiographiques d'atteintes osseuses. Lors du premier examen, la CT avait décidé de limiter le SMR suffisant et la prise en charge uniquement aux patients qui présentaient des formes sévères réfractaires au traitement conventionnel, étant donné que dans l'étude, les patients qui avaient été inclus avaient tous reçu du traitement conventionnel pendant au moins six mois ou un an selon leur âge et aux formes compliquées pour les patients qui n'ont pas des formes sévères réfractaires. La question serait éventuellement d'élargir et se rapprocher du périmètre de l'AMM.

M. le D^r TRINH-DUC.- Tu peux nous rappeler pourquoi on avait mis une ASMR III ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Le traitement conventionnel, comme l'ont signalé l'expert et Pierre, il y a pas mal d'iatrogénies et beaucoup d'effets indésirables. Il y avait là trois études, deux études de phase II et une étude de phase III avec un suivi limité et un recul considéré comme assez limité. C'est pour cela qu'ils reviennent avec ces données en phase d'extension à plus long cours. On arrive à 140 semaines. Cela reste encore peu par rapport au traitement qui va être mis en place en pratique puisque les enfants sont traités jusqu'à au moins la fin de leur croissance. Les résultats étaient plutôt significatifs sur le critère de jugement principal puisque les critères de jugement secondaire étaient exploratoires.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un traitement totalement magique. Ça a été une révolution vraiment. Dans le traitement actuel, il y a de l'iatrogénie parce qu'il y en a deux sur trois qui

développent des néphrocalcinose iatrogènes avec répercussion ou pas, mais il y a aussi la contrainte des administrations répétées de phosphore. La nuit, il faut réveiller les gamins. Quand ils sont petits, on le leur met par sonde gastrique. C'est la galère totale pour un résultat médiocre parce que malgré ça, ils ont des déformations osseuses avec tous les problèmes orthopédiques et chirurgicaux que ça pose.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je me posais la question de savoir si l'on ne pouvait pas upgrader le SMR en comparaison par exemple avec les médicaments de la mucoviscidose dans lesquels une ASMR II avait été octroyée sur le fait que cela permettait d'éliminer ou de diminuer de façon considérable, les indications de greffes pulmonaires. Est-ce qu'on peut dire que ce traitement, qui est un traitement physiopathologique et étiopathogénique tout à fait considérable, peut autant transformer les choses ? Je serai plutôt pour une valorisation à une ASMR III. On ne peut pas revenir à IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne peut pas revenir à IV, il était à III.

M. le P^r MERCIER.- Ce que je veux dire par là, c'est que l'on peut se poser la question de savoir si la valorisation n'est pas suffisante.

M. le P^r COCHAT, Président.- La quantité d'effets, c'est vrai, est importante.

Une chef de projet, pour la HAS.- On a très peu de recul de données. Dans l'étude de phase III, on va jusqu'à 140 semaines et cela concerne très peu de patients puisque au fur et à mesure, les patients se tournent vers la spécialité commerciale disponible. Je voulais vous rappeler qu'un registre est mis en place avec des données de suivi sur 10 ans. Ces données sont attendues pour 2029 au plus tôt. On peut se laisser la possibilité de réévaluer le produit dans cinq ans à la lumière de ces données qui permettront, comme le disait l'expert, de mettre en regard les résultats du burosumab avec d'autres patients traités uniquement par le traitement conventionnel.

M. le P^r COCHAT, Président.- À mon avis, il y en a zéro. Je pense que ce n'est pas éthique.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y a des parents et parfois des grands-parents d'enfants qu'ils ont pu inclure dans le registre. Ils n'avaient pas accès au burosumab quand ils ont été traités. On pourrait possiblement avoir plus de données.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense que ce sera très difficile parce que les conditions d'utilisation du traitement conventionnel sont éminemment variables d'un prescripteur à l'autre et d'un patient à l'autre. Quand on dit traitement conventionnel, il n'y a pas de recommandation pour le traitement conventionnel. Chacun fait sa cuisine et je pense qu'on ne pourra jamais conclure malheureusement.

Je propose qu'on vote et que vous vous prononciez sur le maintien ou pas de la restriction aux formes réfractaires, je ne suis pas favorable au maintien de cette restriction, et au maintien de l'avis qui était un SPR important, une ASMR III et pas de demande d'ISP. Il y a deux maintiens ou non maintiens à dire. On peut commencer par le cadre, maintien ou non de la restriction précédente aux formes sévères et réfractaires et deuxièmement, maintien ou non

de l'évaluation.

M. le D^r BLONDON.- Cela dit, un ISP peut se discuter, même s'il n'a pas été demandé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Thierno.

M. DIATTA.- On peut en discuter.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est une bonne idée, Hugues. On rajoute une attribution d'ISP si vous le souhaitez. Il n'a pas été demandé, mais peut se justifier.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Concernant le maintien du cadre, vous êtes 22 contre. Le maintien de l'avis SMR important et une ASMR III, 21 voix pour, 1 voix contre. Pour l'attribution d'une ISP, 19 voix pour et 3 voix contre.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour préciser, on a bien voté un SMR important et une ASMR III dans la population AMM, les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents présentant des signes radiographiques d'atteintes osseuses. Pour les adolescents, on précisera que ce sont les adolescents en phase de croissance osseuse pour coller à l'étude et au premier examen, si vous en êtes d'accord. Je voulais confirmer avec vous la demande de mise à disposition par le laboratoire des résultats du registre en cours avec les résultats prévus en 2029 et potentiellement une réévaluation dans cinq ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'accord. Patricia.

M. le D^r NIAUDET.- Est-ce que dans la RCP, il est bien noté que cela ne doit jamais être donné en même temps que du phosphore par voie orale, ni de dérivé actif de la vitamine D ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas l'information, je vais vérifier.

M. le D^r NIAUDET.- Il faudra vérifier ce point parce que c'est important.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, on peut le rajouter.

M. le D^r NIAUDET.- Ni en cas d'insuffisance rénale.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je prends le point, merci.