



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

burosumab

CRYSVITA 10 mg, solution injectable

CRYSVITA 20 mg, solution injectable

CRYSVITA 30 mg, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement 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.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La supplémentation orale pluriquotidienne en phosphore et analogues de la vitamine D pour contrer les conséquences de l'hypophosphatémie est le traitement dit « conventionnel » recommandé de l'hypophosphatémie liée à l'X selon le PNDS établi en mars 2018. Les spécialités concernées sont utilisées hors AMM. Ce traitement est contraignant car nécessite de multiples prises, avec notamment une prise nocturne souvent nécessaire et expose à des complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose. Ce traitement est débuté le plus tôt possible dès le diagnostic de la maladie et poursuivi au minimum jusqu'à la fin de la croissance. Une durée de 1 an de traitement apparaît adaptée pour juger de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance du traitement conventionnel (avis d'expert). Ce traitement peut être poursuivi chez l'adulte, mais la pertinence de la poursuite du traitement sera évaluée lors de la consultation de transition. En effet, chez l'adulte, le traitement conventionnel n'a pas été évalué dans des études contrôlées, randomisées, n'est pas administré systématiquement à tous les adultes atteints de XLH et induit des effets indésirables tels que la néphrocalcinose qui à long terme peut induire une insuffisance rénale, complication parmi les plus sévères décrites au cours de la maladie. Le traitement conventionnel a donc une efficacité limitée chez l'adulte atteint de XLH.

La spécialité CRYSVITA (burosumab), en monothérapie, disposait depuis 2018 d'une AMM 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**. Dans son avis du 23 janvier 2019, la Commission de la Transparence avait considéré que sa place dans la stratégie thérapeutique concernait les patients atteints de forme :

- sévère réfractaire au traitement conventionnel (en 2^{ème} ligne de traitement),
- ou sévère compliquée (en 1^{ère} ligne de traitement), pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait *a priori* pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient. Les complications pouvant justifier un traitement d'emblée par burosumab sont notamment un abcès dentaire, une craniosténose, un retard de croissance de plus de 2 déviations standard, une néphrocalcinose.

Place du médicament

Prenant en compte :

- les résultats de l'étude UX023-CL303 de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, ayant démontré l'efficacité du burosumab en termes de normalisation de la phosphatémie (critère de jugement biologique) chez des patients adultes majoritairement antérieurement traités avant l'âge adulte par le traitement conventionnel durant de nombreuses années, le traitement conventionnel ayant été arrêté avant l'inclusion dans l'étude, et ayant majoritairement une mutation *PHEX* (95,5 % des patients),
- l'efficacité limitée du traitement conventionnel à base de dérivés du phosphate et de la vitamine D qui n'est pas systématiquement utilisé dans la population concernée par l'extension d'indication, avec des contraintes de prise et des effets indésirables limitant son utilisation,
- les données précédemment évaluées par la Commission ayant établi, avec un bon niveau de preuve, l'efficacité et la sécurité d'emploi du burosumab chez l'enfant âgé de plus d'un an et l'adolescent en phase de croissance osseuse (cf avis de la Commission en date du 23/01/2019),

La Commission de la Transparence considère que CRYSVITA (burosumab), en monothérapie est un traitement :

- de 1^{ère} intention des formes sévères compliquées, notamment chez les patients avec une mutation *PHEX*, pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait *a priori* pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient, chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes,
- de 2^{ème} intention chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes réfractaires au traitement conventionnel.

Enfin, lorsque le traitement est efficace et a été initié pendant l'enfance ou chez l'adolescent en phase de croissance osseuse, CRYSVITA doit être maintenu lorsque la poursuite de traitement est nécessaire au-delà de la fin de cette période.

Il subsiste toutefois des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance au long cours de CRYSVITA (burosumab). La durée optimale de traitement par CRYSVITA (burosumab) n'est à ce jour pas connue.

La Commission de la Transparence rappelle que l'administration du burosumab n'a pas été évaluée chez des patients asymptomatiques (ie score de douleur la plus intense <4), ni chez des patients âgés de plus de 66 ans, chez les femmes enceintes et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

► **Recommandations particulières**

Comme dans son avis d'inscription en date du 23/01/2019 chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que :

- les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier,
- les décisions d'instauration et d'arrêts de traitement par CRYSVITA (burosumab) soient prises après proposition documentée issue de réunion de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, ainsi que des maladies rénales rares.

Motif de l'examen	Extension
Indications concernées	Indication de l'AMM : CRYSVITA est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents ¹ âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes ² .
SMR	IMPORTANT <ul style="list-style-type: none"> - 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. et INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du burosumab dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo, après 24 semaines de traitement sur un critère de jugement principal biologique jugé acceptable dans cette maladie (phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale, mesurée au milieu de chaque cycle d'administration : 92,6 % versus 7,6 % des patients en faveur du groupe traité par burosumab, p < 0,0001), chez des patients adultes majoritairement avec mutation <i>PHEX</i> (95,5%), - de la comparaison au placebo jugée acceptable compte tenu de l'efficacité limitée du traitement conventionnel à base de dérivés du phosphate et de la vitamine D qui n'est pas systématiquement utilisé dans la population concernée par l'extension d'indication, avec des contraintes de prise et des effets indésirables limitant son utilisation, - des résultats d'une étude non comparative réalisée chez des patients adultes antérieurement traités par traitement conventionnel suggérant un effet du burosumab sur l'ostéomalacie chez les patients pour lesquels des biopsies osseuses ont été réalisées, - du profil de tolérance du burosumab, anticorps monoclonal, qui apparaît acceptable, avec néanmoins un recul limité de 3 ans maximum dans les études cliniques et, - du besoin médical de disposer de traitement dans cette maladie, et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - des résultats sur des critères de jugement secondaires cliniques algofonctionnels difficilement interprétables, - une démonstration d'efficacité du burosumab plus robuste chez l'enfant âgé d'un an à 12 ans, la Commission de la Transparence considère que CRYSVITA (burosumab) apporte une amélioration du service médical rendu 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.
ISP	CRYSVITA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> - les résultats de l'étude UX023-CL303 de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, ayant démontré l'efficacité du burosumab en termes

¹ Le libellé initial de l'indication AMM de CRYSVITA (burosumab) limitait l'indication aux adolescents **en phase de croissance osseuse**.

² Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les patients adultes ou adolescents ayant terminé leur croissance, symptomatiques (douleurs, raideurs, fatigue...) et présentant une maladie active avec atteinte structurale (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésopathies...) malgré un traitement conventionnel ou ayant une contre-indication ou une intolérance au traitement conventionnel (hyperparathyroïdie secondaire, tertiaire, néphrocalcinose...), la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

	<p>de normalisation de la phosphatémie (critère de jugement biologique) chez des patients adultes majoritairement antérieurement traités avant l'âge adulte par le traitement conventionnel durant de nombreuses années, le traitement conventionnel ayant été arrêté avant l'inclusion dans l'étude, et ayant majoritairement une mutation <i>PHEX</i> (95,5 % des patients),</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité limitée du traitement conventionnel à base de dérivés du phosphate et de la vitamine D qui n'est pas systématiquement utilisé dans la population concernée par l'extension d'indication, avec des contraintes de prise et des effets indésirables limitant son utilisation, - les données précédemment évaluées par la Commission ayant établi, avec un bon niveau de preuve, l'efficacité et la sécurité d'emploi du burosumab chez l'enfant âgé de plus d'un an et l'adolescent en phase de croissance osseuse (cf. avis de la Commission en date du 23/01/2019), <p>La Commission de la Transparence considère que CRYSVITA (burosumab), en monothérapie est un traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de 1^{ère} intention des formes sévères compliquées, notamment chez les patients avec une mutation <i>PHEX</i>, pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait a priori pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient, chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes, - de 2^{ème} intention chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes réfractaires au traitement conventionnel. <p>Enfin, lorsque le traitement est efficace et a été instauré pendant l'enfance ou chez l'adolescent en phase de croissance osseuse, CRYSVITA doit être maintenu lorsque la poursuite de traitement est nécessaire au-delà de la fin de cette période.</p> <p>Il subsiste toutefois des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance au long cours de CRYSVITA (burosumab). La durée optimale de traitement par CRYSVITA (burosumab) n'est à ce jour pas connue.</p> <p>La Commission de la Transparence rappelle que l'administration du burosumab n'a pas été évaluée chez des patients asymptomatiques (i.e., score de douleur la plus intense <4), ni chez des patients âgés de plus de 66 ans, chez les femmes enceintes et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.</p> <p>Considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier, y compris pour les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes - les décisions d'instauration et d'arrêts de traitement par CRYSVITA (burosumab) soient prises après proposition documentée issue de réunion de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, ainsi que des maladies rénales rares.
Population cible	Au maximum 1 900 patients.
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>Dans son avis d'inscription du 23/01/2019, la Commission avait souligné l'importance de la mise en place d'un registre de cette maladie. La Commission avait souhaité avoir connaissance des résultats à plus long terme des études de phase II et de phase III chez l'enfant âgé de 1 à 12 ans également demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle ainsi que d'une analyse des patients traités par burosumab inclus dans le registre : caractéristiques des patients, données d'efficacité et de tolérance avec le burosumab.</p> <p>Dans le cadre de cette extension d'indication, la Commission demande à ce que les populations concernées par l'extension d'indication soient également incluses et analysées dans le registre, à savoir les adolescents ayant terminé leur croissance</p>

et les adultes, avec notamment une description des caractéristiques des patients intégrant les critères diagnostiques, la gravité de la maladie et les complications éventuelles, les données d'efficacité et de tolérance avec le burosumab dans ces populations.

La Commission réévaluera CRYSVITA (burosumab) dès que les résultats au long cours de l'étude de phase III chez l'enfant âgé de 1 à 12 ans et du registre seront disponibles, et dans le délai maximal de 5 ans.

► **Autres demandes**

Comme dans son avis d'inscription en date du 23/01/2019 chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que :

- les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier,
- les décisions d'instauration et d'arrêts de traitement par CRYSVITA (burosumab) soient prises après proposition documentée issue de réunion de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, ainsi que des maladies rénales rares.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'une extension d'indication de CRYSVITA (burosumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités à savoir « le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et **adolescents**³ âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse **et chez les adultes** ».

CRYSVITA n'a pas fait l'objet d'ATU nominative ou de cohorte⁴ dans l'extension d'indication précitée. Il s'agit d'un médicament orphelin. Il a obtenu une AMM conditionnelle dans cette extension d'indication le 30 septembre 2020.

Le libellé initial de l'indication (AMM obtenue le 19 février 2018) était 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**. Ce libellé n'incluait pas les adultes et limitait l'utilisation de CRYSVITA (burosumab) aux enfants âgés de plus de 1 an et aux adolescents en phase de croissance osseuse.

Dans l'indication initiale chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, dans son avis d'inscription en date du 23/01/2019, la Commission de la Transparence (CT) a conclu à un 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 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 osseuse, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée.

Désormais CRYSVITA (burosumab) a l'AMM :

- chez les enfants âgés de plus de 1 an (indication déjà examinée par la CT le 23/01/2019),
- chez les adolescents sans aucune précision sur le stade de croissance (initialement seuls les patients en phase de croissance osseuse étaient inclus dans l'AMM et ont été évalués par la CT le 23/01/2019), **les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse** sont une nouvelle indication, objet de la présente évaluation
- et chez **les adultes** (nouvelle indication, objet de la présente évaluation).

Le laboratoire sollicite le remboursement chez l'adulte et l'adolescent uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les patients **adultes ou adolescents ayant terminé leur croissance, symptomatiques** (douleurs, raideurs, fatigue...) et présentant une **maladie active avec atteinte structurale** (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésopathies...) **malgré un traitement conventionnel ou ayant une contre-indication ou une intolérance au traitement conventionnel** (hyperparathyroïdie secondaire, tertiaire, néphrocalcinose...).

³ Le libellé initial de l'indication AMM de CRYSVITA (burosumab) limitait l'indication aux adolescents **en phase de croissance osseuse**.

⁴ Une ATU de cohorte a été octroyée dans l'indication : traitement des enfants à partir d'un an et des adolescents en période de croissance présentant un rachitisme hypophosphatémique lié à l'X avec lésions osseuses, et ayant une concentration sérique de phosphate < 1,3 mmol/L, mauvais répondeurs, non répondeurs ou intolérants aux traitements conventionnels.

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM.

Pour rappel, dans un avis du 3 février 2021, dans le cadre d'une demande de prise en charge temporaire^{5,6} de CRYSVITA (burosumab), la Commission s'était prononcée 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.

Le burosumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23).

02 INDICATIONS

« CRYSVITA est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et **adolescents**³ âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse **et chez les adultes.** »

L'extension d'indication concerne les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse et les adultes.

Le laboratoire sollicite une prise en charge uniquement dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les patients adultes ou adolescents ayant terminé leur croissance, symptomatiques (douleurs, raideurs, fatigue...) et présentant une maladie active avec atteinte structurale (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésiopathies...) malgré un traitement conventionnel ou ayant une contre-indication ou une intolérance au traitement conventionnel (hyperparathyroïdie secondaire, tertiaire, néphrocalcinose...).

03 POSOLOGIE

« 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 du RCP).

⁵ En application des articles L.162-16-5-2, II et R.163-32-1, II et suivants du code de la sécurité sociale.

⁶ Un arrêté de prise en charge a été publié au journal officiel du 12 mai 2021.

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

La dose initiale recommandée chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans est de 0,8 mg/kg de poids corporel administrée toutes les deux semaines. Les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches. La dose maximale est de 90 mg.

[...]

Posologie chez les adultes

La dose initiale recommandée chez les adultes est de 1 mg/kg de poids corporel administrée toutes les quatre semaines. Les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches. La dose maximale est de 90 mg.

[...]

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le burosumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le burosumab ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.3 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du burosumab chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies dans des études cliniques.

Sujets âgés

Les données disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Mode d'administration⁷

Voie sous-cutanée.

Le burosumab doit être injecté dans le bras, l'abdomen, la fesse ou la cuisse.

Le volume maximal de médicament par site d'injection est de 1,5 mL. Si un jour donné, le volume à administrer est supérieur à 1,5 mL le volume doit être fractionné et administré à deux sites d'injection différents ou plus. Les sites d'injection doivent être alternés et faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler des signes de réactions éventuelles (voir rubrique 4.4 du RCP).

Pour la manipulation du burosumab avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL

L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH pour *X-linked hypophosphatemia*) est une maladie génétique liée à une mutation inactivatrice du gène *PHEX* dans la majorité des cas. Sa prévalence est d'environ 1/20 000 naissances^{8,9,10,11}. Il en résulte une augmentation des concentrations sériques de FGF23 (facteur de croissance du fibroblaste 23), une hormone sécrétée par l'os. Ceci induit une diminution de la réabsorption tubulaire rénale du phosphate (avec une baisse du TmP/GFR) conduisant à une excrétion urinaire de phosphate excessive et une hypophosphatémie associée à une hypovitaminose D directement liée à l'action anti-vitamine D du FGF23.

Chez l'adulte, ces anomalies ont pour résultat un défaut de la minéralisation osseuse. Les adultes ont une petite taille¹² même si un traitement conventionnel a été instauré pendant l'enfance.

⁷ Le laboratoire envisage la commercialisation d'une seringue préremplie afin de faciliter les étapes de reconstitution du produit.

⁸ 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 (dont hypophosphatémies liées à l'X). Mars 2018.

⁹ ORPHANET. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series 2018 (11).

¹⁰ B. Nielsen. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 491-7.

¹¹ Endo I et al.. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.*2015; 62 (19): 811-6.

¹² Chesher et al Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by *PHEX* gene mutations *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2018) 41:865–87

L'ostéomalacie est constante mais de sévérité variable¹³ et peut induire des fissures ou des fractures sans traumatisme ou lors de faible impact qui consolident mal (pseudarthrose).

Les patients ont des douleurs diffuses osseuses et articulaires (~60%). Les déformations des membres inférieurs, acquises pendant la croissance, sont caractérisées par un varus marqué et sont associées à une arthrose précoce (avant l'âge de 30 ans), le plus souvent aux genoux et aux hanches, nécessitant ostéotomies puis prothèses. Une faiblesse musculaire à prédominance proximale diminue les capacités de marche, avec présence d'une asthénie¹⁴.

La maladie induit aussi spécifiquement chez l'adulte une ossification des enthèses ou ligamentaires au bassin et au rachis, entre autres, pouvant entraîner une raideur et des douleurs articulaires et une sténose du canal lombaire ou cervical (2 à 5 % des patients) nécessitant parfois une chirurgie décompressive.

Une atrophie optique et une surdité (~15%) en rapport avec une hyperostose de la base du crâne ont pu être rapportées.

L'atteinte dentaire est fréquente (60%) spécifiquement caractérisée par infections dentaires d'origine endodontique associée à un risque accru de parodontite¹⁵.

Les signes radiologiques du XLH chez l'adulte s'intensifient avec l'âge¹⁶, cependant il n'y a pas de données dans la littérature portant sur des populations de patients XLH âgés (>65 ans). Certains patients adultes ont été rapportés comme étant asymptomatiques alors que leurs signes biologiques ou histologiques ne différaient pas des patients symptomatiques¹⁷.

La prise en charge de cette maladie est multidisciplinaire et régulière, en lien avec un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate ou des maladies rénales rares. La prise en charge du XLH repose sur la supplémentation orale pluriquotidienne en phosphore et analogues de la vitamine D pour contrer les conséquences de l'hypophosphatémie, améliorer le rachitisme et la minéralisation du squelette et des dents¹⁸. Un début précoce du traitement permettrait d'optimiser la taille à l'âge adulte ainsi que les paramètres biologiques et radiologiques^{18,19}. Ce traitement par phosphore et analogues de la vitamine D est contraignant car nécessite 4 à 6 prises par jour, avec une prise nocturne souvent nécessaire. De plus, ce traitement peut exposer les enfants à des complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose^{12,20,21,22,23,24} qui à long terme peut induire une insuffisance rénale, complication parmi les plus sévères décrites au cours de la maladie. Ce traitement est débuté le plus tôt possible et poursuivi au minimum jusqu'à la fin de la croissance. Une durée de 1 an de traitement apparaît adaptée pour juger de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance du traitement conventionnel (avis d'expert). Ce traitement peut être poursuivi chez l'adulte, mais la pertinence de la poursuite du traitement sera évaluée lors de la consultation de transition. Avec ce traitement instauré dès l'enfance et de façon optimale, moins de

¹³ 3 Reid IR, et al. X-linked hypophosphatemia: a clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults. *Medicine (Baltimore)*, 1989;68(6):336-52.

¹⁴ 4 Che H, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):325-333.

¹⁵ Biosse Duplan M et al Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dent Res*. 2017; 96(4):388-395

¹⁶ Hardy DC , et al. X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. *Radiology* 1989;171(2):403-14.

¹⁷ Marie PJ, F Glorieux Bone histomorphometry in asymptomatic adults with hereditary hypophosphatemic vitamin D-resistant osteomalacia *Metabolic Bone Disease and Related Research*, 1982 4, (4), 249-53.

¹⁸ Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections* 2014; 3 : 13-30.

¹⁹ Makitie O, Doria A, Kooh SW, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3591–7.

²⁰ 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.

²¹ Paul R. Goodyer et al. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *The Journal of pediatrics* 1987; 111 (15) : 700-4.

²² Verge CF et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *NEJM* 1991; 325 (126): 1843-8.

²³ 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.

²⁴ Yavropoulou MP. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010; 9 : 274-8.

40% des patients parviennent à corriger leur rachitisme, leurs déformations et leur douleur. Le traitement conventionnel, qui n'a pas fait l'objet d'études cliniques randomisées, a donc une efficacité limitée chez l'adulte atteint de XLH.

Pour rappel, CRYSVITA (burosumab), en monothérapie, est actuellement un 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**, et sa place dans la stratégie thérapeutique concerne les patients atteints de forme :

- **sévère réfractaire au traitement conventionnel** (en 2^{ème} ligne de traitement),
- **ou sévère compliquée** (en 1^{ère} ligne de traitement), pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait a priori pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient. Les complications pouvant justifier un traitement d'emblée par burosumab sont notamment un abcès dentaire, une craniosténose, un retard de croissance de plus de 2 déviations standard, une néphrocalcinose.

Il n'existe pas de médicament ayant l'AMM dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents avec des signes radiographiques d'atteinte osseuse ayant terminé leur croissance et chez les adultes.

Dans le cadre de l'extension d'AMM, le laboratoire restreint sa demande de prise en charge chez les patients adultes ou adolescents ayant terminé leur croissance, symptomatiques (douleurs, raideurs, fatigue...) et ayant une maladie active avec atteinte structurale (pseudo-fractures, fractures, arthrose précoce, enthésopathies...) malgré un traitement conventionnel ou ayant une contre-indication ou une intolérance au traitement conventionnel (hyperparathyroïdie secondaire, tertiaire, néphrocalcinose...).

Dans l'extension d'indication de l'AMM (et non dans le périmètre restreint dans lequel le remboursement est sollicité), chez l'adolescent ayant terminé sa croissance osseuse ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et l'adulte atteints d'hypophosphatémie liée à l'X, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par une supplémentation orale pluriquotidienne de phosphate et de vitamine D, impactant l'observance du traitement en raison des contraintes liées au nombre élevé de prises journalières, d'efficacité non optimale avec un profil de tolérance limitant son utilisation. Aussi, ce traitement conventionnel n'est pas administré systématiquement à tous les adultes atteints de XLH. Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer d'un traitement curatif efficace et bien toléré dans la prise en charge de l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'adolescent ayant terminé sa croissance osseuse ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez l'adulte.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les comparateurs cliniquement pertinents de CRYSVITA (burosumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents avec des signes radiographiques d'atteinte osseuse ayant terminé leur croissance et chez les adultes.

05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'adolescent ayant terminé sa croissance et chez l'adulte.

Le traitement actuel de 1^{ère} intention consiste en la prise concomitante et chronique de dérivés actifs de la vitamine D (calcitriol, alfacalcidol) et une supplémentation orale pluriquotidienne de phosphate⁸**Erreur ! Signet non défini.** A noter que la normalisation de la phosphatémie qui, n'est pas ou peu modifiée par le traitement, n'est pas l'objectif du traitement conventionnel.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Spécialités à base de phosphate						
PHOSPHORE ALKO <i>Primius Lab</i>	Non	Rachitisme hypophosphorémique	23/04/2014 (RI)	Important	-	Oui
PHOSPHONEUROS <i>Bouchara Recordati</i>	Non	Rachitisme hypophosphorémique	13/12/2017 (RI)	Important	-	Oui
Analogues actifs de la vitamine D						
ROCALTROL (Calcitriol) <i>Roche</i>	Non	Ostéomalacies vitamino-résistantes Rachitismes vitamino-résistants	5/10/2016 (RI)	Important	-	Oui
UN-ALPHA (Alfacalcidol) <i>Léo Pharma</i>	Non	Rachitismes pseudo-carenciels Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de P0 4 [et de 24,25 (OH) 2 vitamine D3]	08/01/2020 (RI)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités mentionnées dans le tableau sont utilisées hors AMM dans « le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'adolescent ayant terminé sa croissance et chez l'adulte » et sont recommandées⁸, elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de CRYSVITA (burosumab). Toutefois, ce traitement conventionnel qui n'a pas fait l'objet d'études cliniques randomisées, contrôlées dans les formes sévères compliquées de XLH, notamment chez les patients avec mutation *PHEX*, a une efficacité non optimale, avec un profil de tolérance limitant son utilisation. De plus, le nombre élevé de prises journalières impacte l'observance de ce traitement.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le PNDS⁸, la prise en charge des déformations osseuses peut être chirurgicale (ostéotomies de réaxation des déformations des membres inférieurs ; gonarthrose ; coxarthrose, fractures/fissures avec ostéosynthèse le plus souvent associées si besoin à une ostéotomie de réaxation en fonction de la localisation de la fracture et de l'importance de la déformation ; fissures). De plus, il peut y avoir une prise en charge neurochirurgicale dans le cas des formes symptomatiques de la malformation de Chiari (hypophosphatémies à FGF23 élevé).

► Conclusion

Les médicaments cités dans le tableau, qui n'ont pas d'AMM dans l'hypophosphatémie liée à l'X mais qui sont indiqués dans le rachitisme et sont recommandés comme traitement de 1^{ère} intention de cette maladie, sont des comparateurs cliniquement pertinents dans l'extension d'indication de l'AMM, malgré une efficacité limitée dans les formes sévères compliquées de XLH.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité CRYSVITA (burosumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	Oui	Critères spécifiques d'éligibilité*.
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

* « PHEX mutation in index patient or other familial form of FGF23 dependent hypophosphatemic rickets with an X-chromosomal inheritance pattern

- Symptoms at least one:

*An abnormal pain score or an abnormal WOMAC stiffness or WOMAC physical function impairment
Osteomalacia-related fracture or symptomatic pseudo-fracture under conventional
Complications of conventional therapy, such as progressive nephrocalcinosis or kidney stones
Prior to planned orthopaedic surgery
Renal function >60 ml/min/1.71m² »*

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	23 janvier 2019 (Inscription aux collectivités)
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par CRYSVITA est : <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	CRYSVITA, en monothérapie, est un 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 : <ul style="list-style-type: none"> - sévère réfractaire au traitement conventionnel (en 2ème ligne de traitement), - ou sévère compliquée (en 1ère ligne de traitement), pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait a priori pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient. Les

	<p>complications pouvant justifier un traitement d'emblée par burosumab sont notamment un abcès dentaire, une craniosténose, un retard de croissance de plus de 2 déviations standard, une néphrocalcinose.</p> <p>La place chez les patients qui seraient répondeurs aux traitements conventionnels n'est pas connue, faute de donnée.</p> <p>La Commission rappelle que conformément au RCP, le phosphate oral et les analogues de la vitamine D doivent être arrêtés une semaine avant le début du traitement. La phosphatémie à jeun doit être inférieure aux valeurs de référence pour l'âge lors de l'instauration du traitement.</p> <p>Compte tenu du recul limité à 40 semaines de l'étude de phase III, des incertitudes subsistent sur l'efficacité et la tolérance au long terme de CRYSVITA. La durée optimale de traitement par CRYSVITA ne peut être déterminée. En tout état de cause, conformément à l'AMM, le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance.</p> <p>L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement CRYSVITA devront être prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore.</p>
ASMR (libellé)	La Commission considère que CRYSVITA (burosumab) apporte une 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 osseuse, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée.
Études demandées	La Commission souligne l'importance de la mise en place d'un registre de cette maladie. La Commission souhaite avoir connaissance des résultats à plus long terme des études de phase II et de phase III également demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle ainsi que d'une analyse des patients traités par burosumab inclus dans le registre : caractéristiques des patients, données d'efficacité et de tolérance avec le burosumab. La Commission réévaluera CRYSVITA dès que les résultats de l'étude de phase III et du registre seront disponibles, et dans le délai maximal de 5 ans.
Date de l'avis (motif de la demande)	12 juin 2019 (Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux)
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par CRYSVITA est : <ul style="list-style-type: none"> - <u>IMPORTANT</u> 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. - <u>INSUFFISANT</u> 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR (libellé)	La présente demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ne modifie pas l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu de CRYSVITA par la Commission dans son avis du 23/01/2019 dans le cadre de la demande d'inscription sur la seule liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.
Études demandées	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	3 février 2021 (Prise en charge temporaire)
Indication	Traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes : <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Conclusions de la Commission	La spécialité CRYSVITA (burosumab) est destinée à traiter une maladie handicapante et rare. Il n'existe pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité, dans les indications considérées. Dans la mesure où la maladie est handicapante et qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à CRYSVITA (burosumab), il existe un risque grave et immédiat pour la santé du patient de différer le traitement. CRYSVITA (burosumab), dans les indications considérées, est susceptible d'être innovant. CRYSVITA (burosumab), dans les indications considérées, est susceptible de présenter, au vu des résultats des études cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de CRYSVITA (burosumab) chez les adultes ou adolescents ayant terminé leur croissance, repose principalement sur les résultats d'une étude de phase III de supériorité versus placebo et sur 2 autres études de phase III non comparatives réalisées chez l'adulte :

- l'étude UX023-CL303^{25,26}, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance du burosumab pendant 48 semaines (24 semaines en double-aveugle puis 24 semaines en ouvert) chez **134 patients adultes** symptomatiques atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. Cette étude a été suivie de 2 phases d'extension en ouvert de 48 semaines et 53 semaines (patients US et EU uniquement).
- l'étude UX023-CL304 internationale, multicentrique, non comparative, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du burosumab sur l'ostéomalacie chez **14 patients adultes** symptomatiques atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. Cette étude comportait une phase principale de traitement de 48 semaines et 2 phases d'extension.
- l'étude BUR02 de phase IIIb, internationale, multicentrique, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la tolérance **au long cours** et l'efficacité du burosumab. Les résultats portant sur **31 patients adultes** atteints d'hypophosphatémie liée à l'X ayant participé à l'étude UX023-CL303 ont été fournis.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude (UX023-CL203) de phase IIIb, de suivi à long terme, non comparative, en ouvert portant sur 20 patients adultes avec une hypophosphatémie

²⁵ Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Metab.* 2018;33(8):1383-93.

²⁶ Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019;10.1007/s00223-019-00568-3.

liée à l'X ayant participé aux études KRN23-INT-001 ou KRN23-INT-002 avait pour objectif d'évaluer la tolérance et la pharmacodynamie du burosumab, Cette étude ne permettant d'apprécier la quantité d'effet du burosumab, elle ne sera pas décrite pour la partie efficacité mais prise en compte pour l'évaluation de la tolérance.

A noter que les études fournies ont toutes inclus des patients âgés de plus de 18 ans et qu'aucune étude évaluant l'efficacité et la tolérance de CRYSVITA (burosumab) chez l'adolescent ayant terminé sa croissance n'a été versée au dossier.

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance de CRYSVITA (burosumab) sont résumées dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Résumé des données cliniques disponibles pour la spécialité CRYSVITA (burosumab) chez l'adulte

Étude	Méthodologie	Population	Groupes de traitement	Objectif Principal	Critère de jugement principal d'efficacité	Nombre de patients inclus (N)
Étude UX023-CL303 Phase III (2015-2018)	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, chez des patients adultes avec une hypophosphatémie liée à l'X	Adultes âgés de 18 à 65 ans	Phase de traitement contrôlée contre placebo de 24 semaines : - Groupe burosumab : 1 mg/kg burosumab par voie sous-cutanée Q4S - Groupe placebo Phase de poursuite de traitement (S24-S48) et phases d'extension (S48-S96 et S96-S149) : La totalité des patients recevait 1,0 mg/kg de burosumab par jour SC toutes les 4 semaines (Q4S).	Évaluer l'efficacité et la tolérance du burosumab	Normalisation de la phosphatémie pendant la période en double aveugle de 24 semaines	N=134
Étude UX023-CL304 Phase III (2015-2018 en cours)	Étude de phase III, internationale, multicentrique, non comparative, en ouvert, chez des patients adultes avec une hypophosphatémie liée à l'X	Adultes âgés de 18 à 65 ans	Groupe unique de traitement : tous les patients recevaient du burosumab à une dose initiale de 1 mg/kg Q4S	Évaluer l'efficacité du burosumab sur l'ostéomalacie chez 14 patients adultes symptomatiques atteints d'hypophosphatémie liée à l'X	Pourcentage de variation du volume ostéoïde (OV/BV) de l'inclusion à la semaine 48	N=14
Étude BUR02 Phase IIIb (2019-en cours)	Étude de phase IIIb, internationale, multicentrique, en ouvert chez des patients adultes avec une hypophosphatémie liée à l'X (XLH)	Adultes âgés de 18 à 70 ans ayant participé aux études CL303 et CL304	Groupe unique de traitement : tous les patients recevaient du burosumab à une dose initiale de 1 mg/kg Q4S	Évaluer la tolérance au long cours et l'efficacité du burosumab chez les patients atteints d'hypophosphatémie liée à l'X ayant participé aux études UX023-CL303 et UX023-CL304	Normalisation de la phosphatémie	N=38
Étude UX023-CL203 Phase IIb (2015-2018)	Étude de phase IIb, de suivi à long terme, monobras, en ouvert, réalisée chez des adultes avec une hypophosphatémie liée à l'X	Adultes ayant participé à l'étude KRN23-INT-001 ou KRN23-INT-002	Groupe unique de traitement : tous les patients recevaient du burosumab à une dose initiale de 0,3 à 1 mg/kg Q4S	Évaluer la tolérance et la PD de burosumab	Critères de tolérance	N=20

08.1 Rappel des données chez l'enfant et l'adolescent en phase de croissance

Pour rappel, les données évaluées dans l'avis d'inscription en date du 23/01/2019 étaient :

- L'étude UX023-CL201 de phase II, randomisée, en ouvert, de recherche de doses dont l'objectif était d'évaluer principalement la pharmacodynamie et la tolérance de burosumab, ainsi que l'efficacité chez 52 **patients âgés de 5 à 12 ans** atteints de XLH ;
- L'étude UX023-CL205 de phase II, randomisée, en ouvert, non comparative dont l'objectif était d'évaluer la pharmacodynamie, la tolérance et l'efficacité chez 13 **patients âgés de 1 à 4 ans** atteints de XLH ;
- L'étude UX023-CL301 de phase III, randomisée, en ouvert, comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de burosumab par rapport au traitement médical conventionnel (supplémentation orale en phosphate et analogues actifs de la vitamine D) chez 61 **patients âgés de 1 à 12 ans** et atteints de XLH. La totalité des patients avait reçu un traitement à base de phosphate oral et dérivés actifs de la vitamine D avant d'être inclus dans l'étude, dont la durée moyenne était de 3,8 ans (3,09). Les patients du groupe burosumab arrêtaient le traitement conventionnel, lors de la randomisation. Après 40 semaines de traitement, la moyenne du score RGI-C total (critère de jugement principal) a été de 1,92 (0,110) dans le groupe burosumab versus 0,77 (0,107) dans le groupe contrôle actif, soit une différence statistiquement significative de +1,14 IC95% [+0,83, +1,45] en faveur du groupe burosumab, $p < 0,0001$. L'effet du burosumab sur la croissance staturale et l'état dentaire n'a pu être mesuré dans l'étude en raison du recul limité à 40 semaines de traitement. Les résultats sur la capacité de marche mesurée par le 6MWT n'étaient pas exploitables. La Commission avait relevé l'existence d'incertitudes sur la tolérance au long cours de cet anticorps monoclonal.

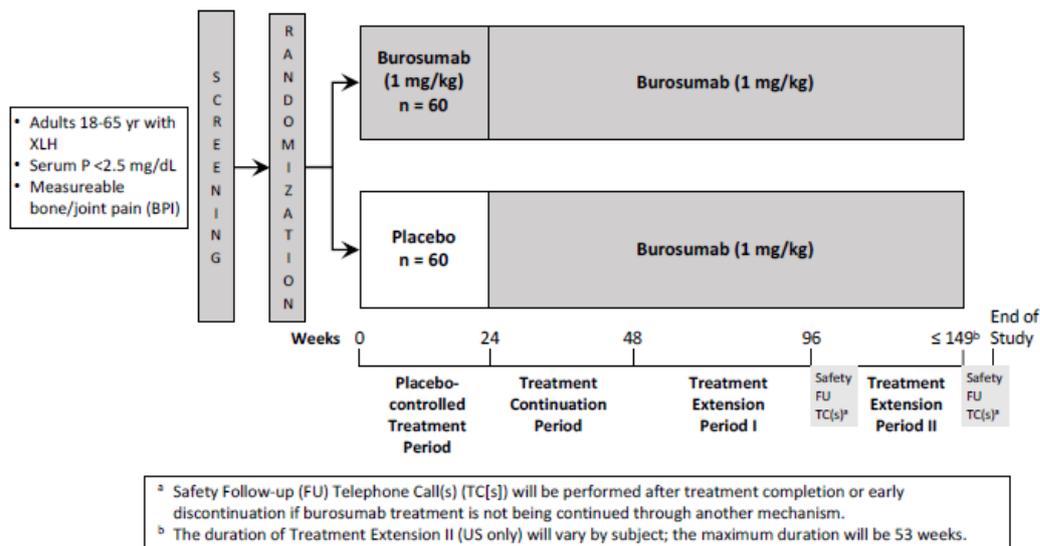
08.2 Efficacité

8.2.1 Étude clinique versus placebo chez l'adulte (UX023-CL303)

Références	Etude UX023-CL303 ^{25,26}
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement: NCT02526160
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité sur la phosphorémie sérique et la tolérance du burosumab par rapport au placebo chez des patients adultes symptomatiques atteints d'XLH
Type de l'étude	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée (1 :1), contrôlée <i>versus</i> placebo, en double aveugle. La randomisation était stratifiée sur les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - l'intensité de la douleur mesurée à l'aide du questionnaire BPI (score > 6,0 ou ≤ 6,0) dans les 7 jours précédents la visite d'inclusion. Toutefois, en raison d'une erreur dans le système web interactif de randomisation (IWRS), la question 5 du questionnaire BPI, « Douleur moyenne » a été utilisée à la place pour la stratification de la randomisation. - la région géographique (Amérique du Nord/Union Européenne, Japon et Corée du Sud).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 22/10/2015 Dernier patient ayant réalisé la dernière visite : 06/12/2018 Durée totale de l'étude : 96 semaines pour les patients hors USA et EU et jusqu'à 149 semaines pour les patients américains et européens. Étude conduite dans 25 centres dans 7 pays (8 centres aux États-Unis, 5 centres au Royaume-Uni, 5 centres au Japon, 3 centres en France (25 patients français), 2 centres en Corée du Sud, 1 centre en Irlande et 1 centre en Italie).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans à 65 ans inclus ; - Diagnostic d'XLH défini selon les caractéristiques cliniques classiques des XLH adultes (déformations osseuses, y compris une petite taille et un <i>genu varum</i>

	<p>(déformation de type jambes arquées)) et avec au moins un des critères suivants lors de la sélection :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutation <i>PHEX</i> chez le patient ou chez un membre de la famille directement lié, avec une transmission liée à l’X ○ Taux de facteur de croissance des fibroblastes 23 (iFGF23) > 30 pg/mL selon le test de Kainos <p>- Résultats d’analyses biochimiques associées à l’XLH, à la 2^{ème} visite de sélection (SV2), après une nuit de jeûne (≥8h) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Phosphatémie ≤ 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L), ○ Ratio entre taux de réabsorption tubulaire rénale maximale de phosphate et taux de filtration glomérulaire Tmp/GFR < 2,5 mg/dL, <p>- Présence d’une douleur squelettique associée à l’XLH/ostéomalacie, définie par un score de douleur la plus intense (≥ 4) mesurée à l’aide du questionnaire BPI (Brief Pain Inventory) à la 1^{ère} visite de sélection (SV1) ;</p> <p>- Taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) ≥ 60 mL/min selon l’équation du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ou eGFR compris entre 45 mL/min et 60 mL/min (valeurs exclues) à la SV2 avec insuffisance rénale confirmée comme étant non liée à une néphrocalcinose ;</p> <p>- En cas de traitements antalgiques chroniques (y compris narcotiques/opioïdes), le patient devait avoir suivi un schéma de prise régulier pendant au moins 21 jours avant la SV1 et devait être disposé à maintenir la même posologie (≤ dose équivalent à morphine orale 60 mg/24h) tout au long de la période de traitement de l’étude ;</p> <p>- Calendrier du patient rempli au moins pour 4 des 7 jours précédents la visite d’inclusion.</p>
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de dérivés actifs de la vitamine D ou analogues (calcitriol, doxercalciferol et paricalcitol) dans les 14 jours précédents la SV2 ; - Utilisation de phosphate oral dans les 14 jours précédents la SV2 ; - Utilisation chronique (définie comme > 10 jours) de corticostéroïdes par voie systémique dans les 2 mois précédents la SV1 ; - Calcémie corrigée ≥ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L) à la SV2 ; - Diagnostic d’hyperparathyroïdie sévère (concentration en parathormones supérieure à 2,5 fois la borne supérieure de la normale) à la SV1 ; - Utilisation de traitement pour supprimer la PTH (cinacalcet par exemple) dans les 2 mois précédents la SV1 ; - Utilisation de biphosphonates dans les 2 ans avant la SV1, de denosumab dans les 6 mois avant la SV1, de tériparatide dans les 2 mois avant la SV1 ; - Chirurgie orthopédique planifiée ou recommandée, durant les 24 premières semaines de la période de l’essai clinique ; - Antécédents de fractures ou de chirurgie orthopédique dans les 6 mois précédents la SV1
<p>Schéma de l’étude</p>	<p>L’étude comportait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une période de traitement contrôlée versus placebo de 24 semaines - Une période de poursuite de traitement en ouvert de 24 semaines - Une première période d’extension de traitement de 48 semaines - Une seconde période d’extension de traitement d’une durée maximale de 53 semaines (USA et EU uniquement)

Figure 1 : Schéma de l'étude



Traitements étudiés

Durant la phase de traitement contrôlée versus placebo :

Les patients étaient randomisés (ratio 1:1) pour recevoir 1 fois par jour toutes les 4 semaines (Q4S) durant 24 semaines :

- **Groupe burosumab :** burosumab par voie sous-cutanée (SC) à la dose initiale de 1,0 mg/kg (arrondie aux 10 mg les plus proches)
 La dose était calculée en tenant compte du poids du patient à l'inclusion (avec une dose maximale de 90 mg) et pouvait être recalculée si le poids avait changé de plus de 20%. La dose était réduite de moitié en cas d'augmentation de la phosphatémie > 5,0 mg/dL (1,61 mmol/L) à n'importe quel moment de l'étude (la levée de l'aveugle était requise si cela survenait au cours de la période contrôlée versus placebo).
 Si la phosphatémie était comprise entre 4,5 et 5,0 mg/dl, la levée de l'aveugle était réalisée et la dose était diminuée de moitié si la phosphatémie était toujours supérieure à la borne supérieure de la normale (>4,5 mg/dL)
 Un patient pouvait ensuite reprendre le traitement à la dose complète après décision de l'investigateur et du coordinateur médical.
- **Groupe placebo :** placebo par voie sous-cutanée

Durant la phase de poursuite de traitement et les phases d'extension de traitement :

La totalité des patients recevait 1,0 mg/kg de burosumab par jour par voie SC toutes les 4 semaines (Q4S).

Traitements concomitants : les traitements jugés nécessaires, notamment pour contrôler la douleur associée à l'XLH, pouvaient être dispensés à l'exception des analogues de la vitamine D actifs, du phosphate oral, de biphosphonates, du denosumab, du téraparatide, de corticostéroïdes par voie systémique, des traitements pour supprimer la PTH, d'antiacides d'hydroxyde d'aluminium, de thiazidiques, d'acétazolamide ou d'anticorps monoclonaux.

Critère de jugement principal

Proportion de patients avec une phosphatémie moyenne supérieure à la borne inférieure de la normale (2,5 mg/dL [0,81 mmol/L]) sur l'ensemble des cycles, de l'inclusion à la semaine 24, mesurée au milieu de chaque cycle d'administration (2 semaines après l'administration du traitement, équivalant au pic de l'effet pharmacodynamique)

Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

- Critères de jugement secondaires clés hiérarchisés**
- Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de douleur la plus intense mesurée à l'aide du questionnaire BPI (Brief Pain Inventory) à la semaine 24 ;
 - Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de fonction physique évalué à l'aide du questionnaire WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) à la semaine 24 ;
 - Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de raideur évalué à l'aide du questionnaire WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) à la semaine 24.

	<p><u>Autres critères secondaires exploratoires</u> (dont les résultats ne seront pas décrits en raison de leur caractère exploratoire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation par rapport à la valeur d'inclusion de la phosphatémie, de la concentration en 1,25(OH)2D, de phosphates urinaires, du ratio entre le taux de réabsorption tubulaire rénale maximale de phosphate et le taux de filtration glomérulaire (TmP/GFR), de réabsorption tubulaire du phosphate (TRP) ; - Variation par rapport à la valeur d'inclusion des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (propeptide N-Terminal du procollagène de type 1 (P1NP), télopeptide C-terminal libéré par le collagène de Type I (CTx) et phosphatase alcaline osseuse spécifique sérique (BALP)) ; - Variations entre la valeur d'inclusion et les visites ultérieures du score de douleur la plus intense, du score de sévérité de la douleur, du score d'interférence de la douleur obtenu au questionnaire d'évaluation BPI ; - Variations entre la valeur d'inclusion et les visites ultérieures du score de fatigue la plus intense, du score global de fatigue obtenu au questionnaire d'évaluation Brief Fatigue Inventory (BFI) ; - Des mesures supplémentaires ont été considérées pour évaluer les niveaux de phosphore sérique entre l'inclusion et la semaine 24 : <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de patients avec une phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale, sur l'ensemble des cycles, mesurée à la fin du cycle d'administration (4 semaines après l'administration du traitement) ; • Variation moyenne et pourcentage de variation par rapport à l'inclusion de la phosphatémie, sur l'ensemble des cycles, mesurés au milieu du cycle d'administration ; • Variation moyenne et pourcentage de variation par rapport à l'inclusion de la phosphatémie, sur l'ensemble des cycles, mesurés à la fin du cycle d'administration ; • Aire sous la courbe ajustée en fonction du temps (AUC)
<p>Autres critères exploratoires</p>	<p><u>Critères de jugement exploratoires</u> (dont les résultats ne seront pas décrits en raison de leur caractère exploratoire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de fractures et pseudo-fractures actives à l'inclusion et nombre de fractures et pseudo-fractures consolidées, partiellement consolidées, inchangées ou aggravées lors des visites suivants l'inclusion ; - Nombre de patients avec des fractures et pseudo-fractures actives à l'inclusion et nombre de patients avec des fractures et pseudo-fractures consolidées, partiellement consolidées, inchangées ou aggravées lors des visites suivants l'inclusion ; - Évolution du poids représenté par les enthésopathies calcanéennes mesurées par radiographies latérales du pied entre l'inclusion et les visites ultérieures ; - Évolution de l'évaluation rendue par le patient sur la sévérité de sa condition par le questionnaire PGI-I (Patient Global Impression of Improvement) entre l'inclusion et les visites ultérieures ; - Évolution de la capacité à la marche par le test de marche de 6 minutes entre l'inclusion et les visites ultérieures. <p><u>Critères pharmacocinétiques</u> : concentrations sériques de burosumab à des moments précis représentant les niveaux d'exposition maximale et minimale</p> <p><u>Tolérance</u></p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Les hypothèses utilisées pour le calcul de la taille de la population étaient un taux de succès du critère principal de respectivement 60% et 10% chez les patients traités par burosumab et sous placebo.</p> <p>Un effectif de 60 patients par groupe (soit un total de 120 patients) permettait d'obtenir une puissance de 95% avec un risque α bilatéral de 5%.</p> <p>Avec un nombre total de 120 patients, l'étude permettait de mettre en évidence, avec une puissance de 80%, une différence moyenne inter-groupe par rapport à la valeur d'inclusion de 1,0 sur le score de la douleur la plus intense en considérant que la variation intra-groupe du score était de 2,0 dans le groupe burosumab et de 1,0 dans le groupe placebo, un écart-type de 1,8 et un taux de perdu de vue de 10%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population PAS (Primary Analysis Set)</u> : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement durant la phase de traitement contrôlée versus placebo. Les

patients étaient analysés en fonction du groupe de traitement assigné lors de la randomisation.

- **Population SAS (Safety Analysis Set)** : tous les patients ayant reçu au moins une administration du traitement. Les patients étaient analysés en fonction du traitement réellement reçu.

Analyse du critère principal

Pour permettre une évaluation longitudinale des critères d'efficacité mesurée en fonction du temps, un modèle de mesure répétée (General Estimating Equations, GEE) a été utilisé. Le modèle GEE comprenait des facteurs fixes avec le traitement, le facteur de stratification sur la douleur moyenne du score BPI (> 6,0 ou ≤ 6,0) et le cas échéant, la région, la visite et l'interaction du traitement par visite. La structure de covariance utilisée pour le modèle était la symétrie, qui spécifiait une variance constante pour les paramètres d'évaluation et une covariance constante entre les évaluations en fonction du temps.

L'hypothèse nulle était testée en utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) avec un risque α bilatéral de 5%.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en utilisant le facteur de stratification spécifié dans le protocole pour la douleur la plus intense (> 6,0 ou ≤ 6,0)

Analyse des critères secondaires clés et multiplicité des tests

Pour les 3 critères de jugement secondaires clés, la multiplicité était ajustée de manière séquentielle fixe. L'analyse du critère primaire était réalisée dans un premier temps. En cas de significativité du test sur ce 1^{er} critère selon un risque α bilatéral de 5%, les 3 critères secondaires clés (score de douleur la plus intense mesurée à l'aide du questionnaire BPI et scores de raideur et de fonction physique évaluées à l'aide du questionnaire WOMAC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion) étaient évalués selon un risque α bilatéral de 5%. Ces analyses étaient réalisées en utilisant l'analyse des mesures répétées de l'équation d'estimation généralisée (GEE) avec l'ajustement selon la procédure de Hochberg pour les tests multiples.

	p-value	Signif	p-value	Signif	p-value	Signif	p-value	Signif
1 ^{er} critère secondaire	≤0,05	Y	>0,05	N	>0,05	N	0,05	N
2 ^{ème} critère secondaire		Y	≤0,025	Y	>0,025	N	0,025	N
3 ^{ème} critère secondaire		Y		Y	≤0,0167	Y	>0,0167	N

Des analyses de sensibilité étaient prévues pour les critères de jugement secondaires clés pour évaluer l'impact d'une erreur de stratification pour la randomisation.

L'évaluation du 1^{er} critère de jugement secondaire clé (variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de douleur la plus intense mesurée à l'aide du questionnaire BPI) a été faite de la manière suivante :

- Nombre de patients avec une diminution d'au moins 15 % par rapport à la valeur de référence
- Nombre de patients avec une diminution d'au moins 30 % par rapport à la base de référence
- Concernant les critères deux autres critères secondaires clés, les variations minimales cliniquement pertinentes ont été définis comme suit (Bellamy 2012) :
- Raideur du WOMAC : 10.0 NU (normalised units)
- Fonctionnement physique du WOMAC : 9,3 NU

La validation psychométrique du WOMAC chez les patients atteints d'XLH a trouvé des valeurs similaires pour des changements d'importance minime. Pour chacun des domaines WOMAC, les répondants ont été définis comme des patients dont la diminution par rapport aux valeurs de base était supérieure ou égale à la valeur minimale correspondante changement important.

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes sur le critère principal et les critères secondaires clés ont été pré-spécifiées : score de douleur la plus intense à l'inclusion (>6,0 ou ≤ 6,0), score de douleur moyen (>60, ou ≤6,0), la région, le sexe, la race. Les comparaisons ont été possibles en utilisant un test exact de Fischer pour comparer les 2 groupes.

Principaux amendements au protocole :

- 1) 21 juillet 2016 : intégration des commentaires des autorités réglementaires, suppression de formulations redondantes, ajout d'une période d'extension de 48 semaines
- 2) 08 septembre 2016 : corrections d'incohérences et d'imprécisions dans les termes utilisés
- 3) 31 mars 2017 : modification de la catégorisation des objectifs secondaires et des critères secondaires correspondants (critères secondaires clés et autres critères secondaires), mise à jour des critères exploratoires, clarification de la stratification de la randomisation, mise à jour des exigences en matière de contraception
- 4) 29 septembre 2017 : mise à jour de la durée d'étude pour les patients européens, suppression des évaluations des douleurs brèves et fatigues brèves après la semaine 96 et autres corrections mineures
- 5) 26 janvier 2018 : Intégration d'une sous-étude visant à mesurer le phosphore et le calcium sériques en pré- et postprandiale

Résultats :**Effectifs**

Parmi les 163 patients sélectionnés, 134 ont été randomisés (1 :1) : 68 dans le groupe burosumab et 66 dans le groupe placebo.

Au cours de la période de traitement contrôlée versus placebo (semaines 0 à 24), un patient (1/134 patients) a retiré son consentement après environ 6 mois de traitement.

Durant la période de poursuite du traitement par burosumab en ouvert (semaines 24 à 48), 126/133 patients (94%) ont terminé cette phase.

Durant la période d'extension de traitement I (semaines 48 à 96), 7/126 patients (5,2 %) ont abandonné l'étude pour diverses raisons et 119/126 patients (88,8 %) ont terminé cette phase.

Durant la période d'extension de traitement II après la semaine 96, 1/101 patients (0,7 %) a retiré son consentement.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La quasi-totalité des patients (95,5%) avait des mutations *PHEX*.

L'âge moyen des patients était de 40,0 ans [min 18,5, max 65,5] et 64,9% étaient des femmes. Le poids moyen était de 70,65 kg.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (population PAS)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)	Total (N = 134)
Age, ans			
Moyenne	38,65	41,29	39,99
Écart-type	12,756	11,582	12,201
Min, Max	18,5, 65,5	20,0, 63,4	18,5, 65,5
Sexe – n (%)			
Homme	23 (34,8)	24 (35,3)	47 (35,1)
Femme	43 (65,2)	44 (64,7)	87 (64,9)
Poids (kg)			
Moyenne	71,27	70,06	70,65
Écart-type	18,892	19,004	18,887
Min, Max	36,1, 126,6	37,1, 139,6	36,1, 139,6
IMC (kg/m²)^a			
Moyenne	30,60	29,98	30,28
Écart-type	7,789	7,485	7,614
Min, Max	17,4, 58,6	19,7, 64,6	17,4, 64,6

^an = 65 placebo, 67 burosumab

Les patients ont été diagnostiqués en moyenne à l'âge de 9 ans. Les premiers symptômes étaient apparus en moyenne à l'âge de 3 ans.

Plus de la moitié des patients (63,4 %) avait des antécédents d'arthrose, avec une proportion plus importante de patients dans le groupe burosumab (69,1% vs. 57,6 %).

La majorité des patients (85,8 %) avait des antécédents d'affections dentaires/orales. Près d'un quart des patients (23,1%) avait des affections rénales ; avec une proportion plus importante de patients avec des affections rénales (27,9% vs. 18,2%) dans le groupe burosumab.

Un taux de 68,7 % des patients avaient un antécédent de chirurgie orthopédique, le plus souvent une ostéotomie.

À l'inclusion, 67,9 % des patients étaient traités par des analgésiques. La majorité des patients (67,2 %) recevaient des analgésiques non opiacés et 22,4 % des patients recevaient des opioïdes.

La majorité des patients (90,3 %) avait reçu un traitement antérieur par phosphate oral et vitamine D (métabolites actifs ou analogues). La durée moyenne de traitement par phosphate oral était de 16,5 années (ET =10,39) et la durée moyenne de traitement par vitamine D était de 18,2 années (ET=11). Ces traitements conventionnels avaient débuté avant l'âge de 18 ans pour la majorité des patients (81,3%).

À l'inclusion, la phosphatémie moyenne était de 1,98 (0,314) mg/dL (0,64 [1,10] mmol/L)²⁷. Le ratio entre le taux de réabsorption tubulaire rénale maximale de phosphate et le taux de filtration glomérulaire (TmP/GFR) était de 1,64 (0,386) mg/dL²⁸.

La majorité des patients (94,0%) avaient un *genu varum*. La quasi-totalité des patients avait une enthésopathie (99,3 %).

Une proportion importante de patients avait des signes de fractures antérieures consolidées (c'est-à-dire non actives) (59,0 %) et 47,0 % des patients avait des pseudo-fractures non-consolidées. Ces fractures et pseudo-fractures concernaient principalement les os des membres inférieurs.

À l'inclusion, le score moyen (ET) de la douleur était de 5,1 (1,52), soit une douleur d'intensité modérée sur une échelle de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur la plus horrible imaginable). La majorité des patients (70,9 %) considérait leur douleur moyenne d'intensité légère ou modérée (score obtenu ≤ 6,0 lors de l'évaluation de la douleur par le questionnaire).

À l'inclusion, le score moyen (ET) de la douleur la plus intense était de 6,7 (1,37). La majorité des patients (71,6%) considérait leur douleur la plus intense comme sévère (score obtenu > 6,0 lors de l'évaluation de la douleur la plus intense par le questionnaire).

► Critère de jugement principal, population PAS

Après 24 semaines de traitement, la proportion de patients avec une phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale (*Lower Limit of Normal*, LLN), mesurée au milieu de chaque cycle d'administration était de 92,6 % pour le groupe burosumab *versus* 7,6 % des patients du groupe placebo (p < 0,0001).

Tableau 3. Résultats sur le critère de jugement principal (population PAS)

	Placebo (N=66)	Burosumab (N=68)
Phosphatémie moyenne > LLN, au milieu de chaque cycle d'administration – n (%)	5 (7,6)	63 (92,6)
IC95% ^a	(3,3 ; 16,5)	(83,9 ; 96,8)
p-value ^b (test de la somme de rangs de Wilcoxon)	< 0,0001	

^aIC95% pour la proportion de patients atteignant une phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale (LLN) calculé à l'aide de la méthode du score de Wilson.

^bTest de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) en ajustant la stratification de randomisation réelle de la douleur moyenne et de la région

Dans le groupe placebo→burosumab entre la semaine 24 et 48, une proportion importante de patients (89,4 %) a atteint une phosphatémie moyenne supérieure à la LLN au milieu de chaque cycle d'administration. La phosphatémie moyenne a augmenté au-dessus de la LLN après la première administration de burosumab (semaine 26) et est restée proche ou supérieure à la LLN jusqu'à la fin de l'étude.

²⁷ en cohérence avec le critère d'inclusion de l'étude exigeant une phosphatémie moyenne inférieure à la limite inférieure de la normale (2,5 mg/dL [0,81 mmol/L])

²⁸ en cohérence avec le critère d'inclusion de l'étude exigeant un niveau < 2,5 mg/dL

Les analyses de sensibilité ont montré des résultats comparables.

8.2.2 Étude clinique non comparative chez l'adulte (UX023-CL304)

Référence	UX023-CL304
Clinicaltrials.gov	-
Objectif principal de l'étude	Évaluer les effets du burosumab sur la régression de l'ostéomalacie, au moyen d'examen histologique et histomorphométrique d'échantillons de biopsie osseuse de la crête iliaque.
Type de l'étude	Étude de phase III multicentrique, non comparative, menée en ouvert
Date et durée de l'étude	Étude 6 centres (2 sites aux États-Unis, 3 sites au Japon et 1 site en France) de décembre 2015 à décembre 2018.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 18 à 65 ans, - Avec des signes cliniques et biologiques de la maladie osseuse due à l'XLH et : <ul style="list-style-type: none"> o la mutation <i>PHEX</i> chez le patient ou un membre de la famille directement lié, avec transmission liée à l'X et/ou o un taux de facteur de croissance des fibroblastes 23 (iFGF23) > 30 pg/mL selon le test de Kainos. - Avec des paramètres biochimiques cohérents avec le diagnostic de la maladie XLH après une nuit de jeûne (minimum 8 heures) : - Phosphatémie ≤ 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L), - Ratio entre taux de réabsorption tubulaire rénale maximale de phosphate et taux de filtration glomérulaire TmP/GFR < 2,5 mg/dL. - Une douleur squelettique associée à l'XLH/ostéomalacie, définie par un score de douleur la plus intense (≥ 4) mesurée à l'aide du questionnaire BPI (Brief Pain Inventory) à la visite de sélection ; - Taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) ≥ 60 mL/min selon l'équation du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ou eGFR compris entre 45 mL/min et 60 mL/min (valeurs exclues) à la visite de sélection avec insuffisance rénale confirmée comme étant non liée à une néphrocalcinose, - En cas de traitements antalgiques chroniques (y compris narcotiques/opioïdes), le patient devait avoir suivi un schéma de prise régulier pendant au moins 21 jours avant la SV1 et devait être disposé à maintenir la même posologie (≤ dose équivalent à morphine orale 60 mg/24h) tout au long de la période de traitement de l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	Sans objet
Schéma de l'étude	L'étude comportait 3 périodes : une période de traitement en ouvert de 48 semaines, suivie d'une période de prolongation de traitement I de 48 semaines et d'une période de prolongation de traitement II de 45 semaines uniquement pour les patients américains.
Traitements étudiés	Burosumab : 1 mg/kg toutes les quatre semaines. Le burosumab a été évalué pendant 48 semaines. Traitements concomitants : Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D actifs n'étaient pas autorisés pendant l'étude et leur dernière prise devait dater de plus de 2 ans. L'utilisation de biphosphonates et de traitement pour déprimer la PTH n'étaient pas autorisés.
Critère de jugement principal	Pourcentage de variation du volume ostéoïde (volume ostéoïde/volume osseux OV/BV) de l'inclusion à la semaine 48 déterminé par des examens histologique et histomorphométrique d'échantillons de biopsie osseuse de la crête iliaque.
Critères de jugement secondaires	Le critère de jugement secondaire clé était la proportion de patients avec une phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale (LLN) (2,5 mg/dL [0,81 mmol/L]) sur l'ensemble des cycles, de l'inclusion à la semaine 24, mesurée au milieu de chaque cycle d'administration (2 semaines après l'administration du traitement, équivalant au pic de l'effet pharmacodynamique) Les principaux autres critères de jugement secondaires d'efficacité étaient :

- le pourcentage de variation depuis l'inclusion de paramètres histomorphométriques tels que, l'épaisseur du tissu ostéoïde (O.Th), les surfaces ostéoïdes (OS/BS), le délai de minéralisation (MLT) ;
- le pourcentage de variation depuis l'inclusion de paramètres dynamiques tels que, la vitesse de minéralisation (MAR), les surfaces en cours de minéralisation (MS/BS), le taux de formation osseuse (BFR) ;
- la variation depuis l'inclusion de la concentration en 1,25(OH)₂D, de phosphates urinaires, du ratio entre le taux de réabsorption tubulaire rénale maximale de phosphate et le taux de filtration glomérulaire (TmP/GFR), de réabsorption tubulaire du phosphate (TRP) ;
- la variation depuis l'inclusion des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (P1NP, CTx et BALP). Les résultats exploratoires sur ces critères ne seront pas décrits.

Résultats :

Effectifs

Parmi les 25 patients sélectionnés, 14 patients ont été inclus dans l'étude dont 93% (13/14 patients) ont poursuivi la période de prolongation de traitement I. Le motif d'arrêt prématuré de l'étude a été le retrait du consentement du patient. Cinq patients des sites hors Etats-Unis ont terminé l'étude à la phase d'extension I de 48 semaines et 8 patients inclus dans des sites américains ont terminé la période prolongation de traitement II de 45 semaines supplémentaires.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian \pm ET (min – max) des patients était de 40,1 \pm 8,7 (24,6 – 51,7) ans et 57 % (8/14 patients) était des femmes.

La majorité des patients (12/14 patients, 86 %) avaient reçu un traitement par phosphates oraux et métabolites ou analogues actifs de la vitamine D dont la date de la dernière prise était de plus de 2 ans. Les durées moyennes de traitement \pm ET étaient respectivement de 13,3 \pm 6,7 années et 14,8 \pm 5,1 années.

À l'inclusion, la phosphatémie moyenne \pm ET était de 2,24 \pm 0,396 mg/dL (0,72 [0,131] mmol/L) et la TmP/GFR moyenne \pm ET était de 1,87 \pm 0,307 mg/dL²⁹.

Tableau 4. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques démographiques	Total (N = 14)
Âge médian (années) \pm ET (min – max)	40,1 \pm 8,7 (24,6 – 51,7)
Femme, n (%)	8 (57%)
Traitement antérieur (plus de 2 ans) par phosphates oraux et métabolites ou analogues actifs de la vitamine D, n (%)	12 (86%)
Durée moyenne de traitement par phosphates oraux (années) \pm ET	13,3 \pm 6,7
Durée moyenne de traitement par métabolites ou analogues de la vitamine D (années) \pm ET	14,8 \pm 5,1
Paramètres biologiques	
Phosphatémie moyenne (mg/dL) \pm ET	2,24 \pm 0,396 mg/dL (0,72 [0,131] mmol/L)
TmP/GFR moyen (mg/dL) \pm ET	1,87 \pm 0,307 mg/dL
Paramètres histomorphométriques	
Volume ostéoïde moyen OV/BV (%) \pm ET	26 % \pm 12,4 %
Épaisseur moyenne du tissu ostéoïde O. Th (μ m) \pm ET	17,2 μ m \pm 4,1
Surface ostéoïdes moyennes OS/BS (%) \pm ET	92 % \pm 3,4 %
Délai de minéralisation MLT (jours) \pm ET	594 \pm 675 jours

Critère de jugement principal

Après 48 semaines de traitement, des biopsies appariées étaient disponibles chez 11 patients. Pour les 10 patients évaluable, il a été suggéré une résolution de l'ostéomalacie objectivée par une

²⁹ conformément aux critères d'inclusion exigeant une phosphatémie moyenne à l'inclusion inférieure à la LLN (2,5 mg/dL [0,81 mmol/L]) et une TmP/GFP < 2,5 mg/dL

diminution du rapport volume de tissu ostéoïde/volume osseux avec un score moyen \pm ET de 26,1 % \pm 12,4% à l'inclusion à 11,9 % \pm 6,6%.

L'épaisseur du tissu ostéoïde a diminué chez les 11 patients évaluable passant d'une valeur moyenne \pm ET de 17,2 \pm 4,1 μ m à 11,6 \pm 3,1 μ m.

Tableau 5 : critère de jugement principal

Statistique	OV/BV (%)	
	Inclusion	Semaine 48
N	10	11
Moyenne \pm ET	26,1 \pm 12,4	11,9 \pm 6,6
Médiane	24,1	9,2
Min, Max	8,8 ; 49,9	3,2 ; 25,6
Variation (%) moyenne \pm ET depuis l'inclusion (valeurs absolues)	-14,9 \pm 11,0 points de pourcentage	
Variation (%) médiane (min-max) depuis l'inclusion	-14,6 (-41,7 ; -3,7)	

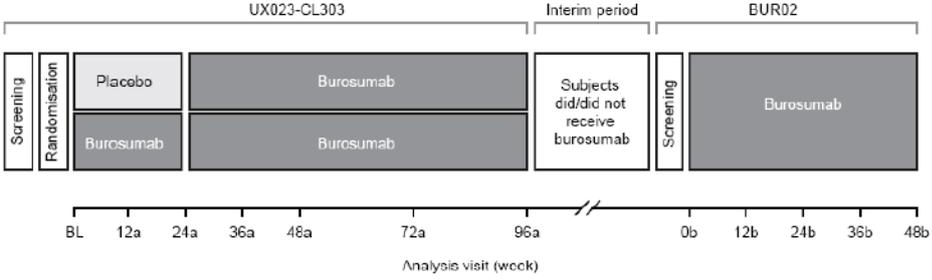
► Critère de jugement secondaire clé

Une majorité (93 %) des patients (13/14 patients) ont atteint une phosphatémie moyenne supérieure à la LLN, mesurée au milieu de chaque cycle d'administration, de l'inclusion à la semaine 24 (IC95 % [68,5% ; 98,7%]).

La majorité des patients (79 %, 11/14 patients) avait atteint une phosphatémie moyenne supérieure à la LLN, mesurée à la fin de chaque cycle d'administration, de l'inclusion à la semaine 24 (IC95 % [52,4 ; 92,4]).

8.2.3 Étude clinique non comparative chez l'adulte (BUR02)

Références	A Pre-specified Analysis of the Maintenance of Effect of Burosumab Treatment Across all Time Points Collected from the 96-week Phase 3 UX023-CL303 Study through to Week 48 of the Phase 3b BUR02 Study in 31 Adults with X-linked Hypophosphataemia (XLH)
Objectifs de l'étude	Évaluer l'effet de la poursuite du traitement par burosumab sur le maintien de la phosphorémie sérique, les mesures des PRO et la capacité physique fonctionnelle. Evaluer l'impact de l'interruption du traitement par burosumab lors du passage de l'étude UX023-CL303 à l'étude BUR02 sur la phosphorémie sérique, les mesures des PRO et la capacité physique fonctionnelle.
Type de l'étude	Étude de phase 3, multicentrique, internationale, menée en ouvert chez les patients adultes symptomatiques atteints d'XLH ayant précédemment participé à l'étude UX023-CL303.
Durée et cadre de l'étude	Durée totale de l'étude : 48 semaines 10 sites européens en France, Italie, Irlande et Angleterre (3 sites en France)
Principaux critères d'inclusion	Principaux critères d'inclusion de l'étude UX023-CL303 : <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans à 65 ans inclus ; - Diagnostic confirmé de XLH étayé par les caractéristiques cliniques classiques de l'XLH adulte, - Résultats d'analyses biochimiques associées à l'XLH, à la 2^{ème} visite de sélection (SV2), après une nuit de jeûne (\geq8h) : <ul style="list-style-type: none"> o Phosphatémie \leq 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L), o Ratio entre taux de réabsorption tubulaire rénale maximale de phosphate et taux de filtration glomérulaire TmP/GFR $<$ 2,5 mg/dL, - Présence d'une douleur squelettique associée à l'XLH/ostéomalacie, définie par un score de douleur la plus intense (\geq 4) mesurée à l'aide du questionnaire BPI (Brief Pain Inventory) à la 1^{ère} visite de sélection (SV1) ; - En cas de traitements antalgiques chroniques (y compris narcotiques/opioïdes), le patient devait avoir suivi un schéma de prise régulier pendant au moins 21 jours avant la SV1 et devait être disposé à maintenir la même posologie (\leq dose équivalent à morphine orale 60 mg/24h) tout au long de la période de traitement de l'étude.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Certains patients inclus dans l'étude BUR02 ont continué de recevoir le même traitement par burosumab que celui qu'ils avaient reçu à la fin de l'étude UX023-CL303 tandis que d'autres patients avaient interrompu le traitement avant de le reprendre dans le cadre de l'étude BUR02. Cela a donc permis d'analyser l'effet de l'interruption du traitement par burosumab chez ces patients.</p> <p>Figure 1 : Traitement et randomisation dans les études UX023-CL303 et BUR02</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline. UX023-CL303 starts with screening at BL, followed by randomization to either placebo or burosumab. Both groups receive burosumab treatment. Analysis visits occur at 12a, 24a, 36a, 48a, 72a, and 96a. An interim period follows, during which some subjects did not receive burosumab. BUR02 begins with screening at 0b and continues with burosumab treatment. Analysis visits in BUR02 are at 12b, 24b, 36b, and 48b. The study continues until 2021 or until burosumab becomes commercially available.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Population d'analyse : Tous les patients inclus dans l'étude UX023-CL303 et BUR02 ayant reçu au moins une dose du traitement durant l'étude BUR02 (FAS, full analysis set).</p> <p>Co-variables : Le facteur de stratification de la randomisation dans l'étude UX023-CL303 (la douleur moyenne évaluée par le questionnaire BPI) a été inclus comme variable indépendante dans les modèles (à l'exception des critères de jugements évalués par le BPI). Pour les analyses des mesures répétées de l'équation d'estimation généralisée (GEE), la valeur de référence de la variable de réponse dans l'étude UX023-CL303 a été utilisée comme co-variable.</p>

Résultats :

Effectifs

Parmi les 47 patients européens ayant participé à l'étude UX023-CL303, 34 patients ont été sélectionnés dans l'étude BUR02³⁰. Deux patients ont retiré leur consentement après la sélection mais sont inclus dans l'analyse actuelle. L'étude prévoit d'inclure 40 patients jusqu'au 31 décembre 2021 ou jusqu'à la commercialisation du traitement.

Trente et un patients ont été sélectionnés et inclus dans la population d'analyse complète (population FAS).

La période intermédiaire, définie comme la période entre la dernière administration de burosumab dans l'étude UX023-CL303 et la 1^{ère} administration de burosumab dans l'étude BUR02, variait de 6 à 26 mois.

Pendant cette période intermédiaire :

- 23 patients ont reçu au moins une administration de burosumab,
- 8 patients ont reçu entre 6 à 16 administrations de burosumab sans interruption,
- 11 patients ont reçu entre 6 à 11 administrations, ne manquant que 1 ou 2 administrations immédiatement après l'étude UX023-CL303 et/ou juste avant BUR02,
- 4 patients ont eu des périodes importantes sans traitement par burosumab (6-11 administrations manquantes au début de la période intermédiaire),
- 8 patients n'ont reçu aucune administration intermédiaire de burosumab, pendant 8 à 26 mois.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Deux tiers des patients étaient des femmes (21 patients, 68 %). L'âge au moment de l'inclusion dans l'étude UX023-CL303 variait entre 18,5 à 59,9 ans. À la semaine 0b de l'étude BUR02, les patients avaient environ 3 ans de plus (46,0 ans [22,0-63,0]).

La proportion de patients nécessitant des analgésiques a diminué, variant de 25 patients (81 %) au début de l'étude UX023-CL303 à 16 patients (52 %) à la semaine 0b de BUR02 avec une proportion

³⁰ dont 23 patients français

plus importante chez les patients pour lesquels une administration intermédiaire de burosumab avait été réalisée.

La proportion de patients nécessitant des opioïdes a diminué, passant de 8 patients (26 %) à 6 patients (19 %).

Tableau 6. Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion dans l'étude UX023-CL303 et BUR02

	Absence d'administration intermédiaire de burosumab(n=8)		Administration intermédiaire de burosumab(n=23)	
	UX023-CL303 inclusion	BUR02 semaine 0b	UX023-CL303 inclusion	BUR02 semaine 0b
Femme (%)	6 (75,0%)		15 (65,2%)	
Origine caucasien	8 (100%)		22 (95,7)	
Présence de la mutation PHEX	8 (100%)		22 (95,7%)	
Mutation pathogénique	7 (87,5%)		20 (87,0%)	
Antécédent de chirurgie orthopédique	4 (50%)		16 (69,6%)	
Antécédent d'arthrose	3 (37,5%)		17 (73,9%)	
Présence d'enthésopathies	100%		100%	
Néphrocalcinose niveau 0/1/2 (%)	3/4/1 (37,5/50,0/12,5%)		11/9/3 (47,8/39,1/13,0%)	
Age, années	28,3 (18,5–57,9)	31,5 (22,0–61,0)	44,8 (24-9–59,9)	48,0 (28,0–63,0)
Taille, cm	154,3 (139,0–172,0)	157,0 (137,0–172,0)	149,0 (132,5–176,0)	149,0 (134,0–176,0)
IMC, kg/m ²	27,7 (22,3–32,6)	26,1 (22,9–36,0)	26,5 (19,5–41,8)	28,0 (20,6–41,8)
Analgésiques	7 (87,5%)	5 (62,5%)	18 (78,3)	11 (47,8%)
Opioïdes	3 (37,5%)	1 (12,5%)	5 (21,7%)	5 (21,7%)

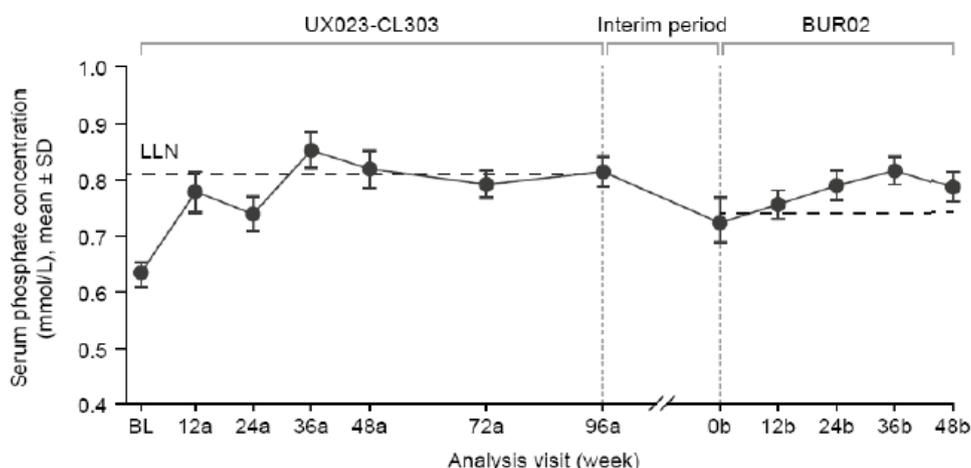
3 patients (37,5%) dans le groupe sans burosumab intermédiaire et 12 patients (52,2 %) dans le groupe avec burosumab intermédiaire ont été randomisés pour recevoir le burosumab dès le début de l'étude UX023-CL303 (c'est-à-dire pendant la période de 24 semaines contrôlée par placebo).

Valeurs exprimées en n (%) ou médiane (intervalle)

► Effet du burosumab sur la concentration minimale de phosphate sérique

A la semaine 0b de l'étude BUR02, la concentration minimale moyenne de phosphate sérique était proche de la borne inférieure de la normale (Lower Limit of Normal, LLN) (0,73 [0,04] mmol/L [LLN 0,74 mmol/L³¹]), et était plus élevée qu'à l'inclusion dans l'étude UX023-CL303. Elle est ensuite restée supérieure à la LLN jusqu'à la semaine 48b.

Figure 2. Effet du burosumab sur la concentration minimale de phosphate sérique chez tous les patients (n=31)



³¹ Cette valeur était celle du laboratoire central sélectionné pour l'étude BUR02

Les échantillons des deux études ont été mesurés dans des laboratoires centraux différents, avec des valeurs différentes de la borne inférieure de la normale (LLN) : 0,81 mmol/L dans UX023-CL303 et 0,74 mmol/L dans BUR02. La variation moyenne des moindres carrés était significative à chaque point de contrôle par rapport à l'inclusion dans UX023-CL303 ($p < 0,001$).

► Effet de l'arrêt du traitement par burosumab sur la concentration minimale de phosphate sérique

Au début l'étude UX023-CL303, la concentration minimale moyenne de phosphate sérique était inférieure à la LLN (0,81 mmol/L³²) dans les 2 groupes, mais a augmenté et est restée proche de la LLN à chaque point de contrôle jusqu'à la semaine 96a.

À la semaine 0b de l'étude BUR02, la concentration minimale moyenne de phosphate sérique était supérieure à la LLN (0,74 mmol/L) dans le groupe ayant reçu le burosumab intermédiaire (0,78 [0,05] mmol/L) et est restée à un niveau similaire jusqu'à la semaine 48b.

Chez les patients n'ayant pas reçu de burosumab intermédiaire, la concentration minimale moyenne de phosphate sérique avait diminuée vers un niveau similaire à celui de l'inclusion dans UX023-CL303 (0,58 [0,03] mmol/L).

Les taux de phosphate sérique se sont améliorés avec la reprise du traitement par burosumab, augmentant la valeur du phosphatémie jusqu'à un niveau juste supérieur à celui de la LLN à la semaine 24b et aux visites suivantes jusqu'à la semaine 48b.

De plus, l'étude comportait l'évaluation de l'effet du traitement et l'effet de l'arrêt du traitement par burosumab sur de nombreux critères cliniques tels que la rigidité, sur le score moyen de la douleur la plus intense, sur la fonction physique, sur la distance parcourue au test de marche de 6 minutes dont les résultats qui suggèrent une efficacité du burosumab ne sont pas décrits dans le présent avis compte tenu de la méthodologie non comparative de cette étude.

08.3 Qualité de vie

8.3.1 Données de l'étude versus placebo chez l'adulte (UX023-CL303)

L'étude UX023-CL303 versus placebo comportait une évaluation de la qualité de vie en tant que critères de jugement secondaires clés hiérarchisés.

Les résultats sur le score de la douleur la plus intense (BPI) et sur le score de fonction physique WOMAC étaient non significatifs. Seul le résultat sur le score de raideur WOMAC était statistiquement significatif.

Tableau 7 : Critères secondaires clés à la semaine 24 – population PAS (modèle GEE avec ajustement d'Hochberg)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Score de douleur la plus intense (0-10), BPI		
À l'inclusion, n	66	68
Moyenne (écart-type)	6,5 (1,4)	6,81(1,3)
Semaine 24, n	65	67
Moyenne (écart-type)	6,1 (2,0)	5,8 (1,9)
Variation des scores moyens (SE) par rapport à l'inclusion	-0,4 (0,2)	-1,0 (0,2)
Variation de la moyenne des moindres carrés (SE) par rapport à l'inclusion	-0,3 (0,2)	-0,8 (0,2)
Différence de la moyenne des MC (SE) (burosumab-placebo)	-0,5 (0,3)	
Valeur p	NS	
Score de fonction physique (0-100), WOMAC		
À l'inclusion, n	66	68
Moyenne (écart-type)	43,9 (19,94)	50,8 (19,66)
Semaine 24, n	65	66
Moyenne (écart-type)	42,7 (22,76)	43,4 (19,51)

³² Cette valeur était celle du laboratoire central sélectionné pour l'étude UX023-CL303.

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Variation des scores moyens (SE) par rapport à l'inclusion	-1,0 (1,83)	-6,9 (1,89)
Variation de la moyenne des moindres carrés (SE) par rapport à l'inclusion	+1,8 (2,72)	-3,1 (2,55)
Différence de la moyenne des MC (SE) (burosumab-placebo)	-4,9 (2,48)	
Valeur p	NS	
Score de raideur (0-100), WOMAC		
À l'inclusion, n	66	68
Moyenne (écart-type)	61,36 (20,770)	64,71 (20,253)
Semaine 24, n	65	67
Moyenne (écart-type)	60,4 (21,83)	53,7 (20,76)
Variation des scores moyens (SE) par rapport à l'inclusion	-0,8 (2,70)	-10,6 (2,99)
Variation de la moyenne des moindres carrés (SE) par rapport à l'inclusion	+0,5 (3,14)	-7,9 (3,03)
Différence de la moyenne des MC (SE) (burosumab-placebo)	-8,3 (3,25)	
Valeur p	0,0106	

SE = erreur standard, erreur type

D'autres critères de jugement secondaires évalués sans ajustement du risque alpha sont purement exploratoires et ne sont pas présentés dans le présent avis.

L'évolution du score douleur la plus intense évaluée à l'aide du questionnaire BPI a suggéré :

- **À la semaine 48**, le un score de $5,6 \pm 1,90$ pour les patients du groupe burosumab→burosumab et de $4,9 \pm 2,13$ pour les patients du groupe placebo→burosumab. La variation du score moyen par rapport à l'inclusion était de $-1,3 \pm 0,21$ pour le groupe burosumab→burosumab et de $-1,6 \pm 0,23$ pour le groupe placebo→burosumab. La variation de la moyenne des moindres carrés (SE) depuis l'inclusion, était de $-1,1 \pm 0,22$ (IC95% [-1,51 ; -0,66]) pour le groupe burosumab→burosumab et de $-1,5 \pm 0,23$ (IC95% [-1,98 ; -1,09]) pour le groupe placebo→burosumab.
- **À la semaine 96**, les scores des 2 groupes (burosumab→burosumab et placebo→burosumab) restaient inférieurs à ceux observés à l'inclusion. La variation du score moyen par rapport à l'inclusion était de $-1,7 \pm 0,28$ pour le groupe burosumab→burosumab et de $-1,1 \pm 0,24$ pour le groupe placebo→burosumab. La variation de la moyenne des moindres carrés (SE) depuis l'inclusion, était de $-1,5 \pm 0,30$ (IC95% [-2,07 ; -0,90]) pour le groupe burosumab→burosumab et de $-1,0 \pm 0,27$ (IC95% [-1,51 ; -0,47]) pour le groupe placebo→burosumab.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

8.4.1.1 Étude clinique versus placebo (UX023-CL303)

La durée moyenne d'exposition au burosumab, pour l'ensemble des phases de traitement y compris la phase d'extension de traitement II, était de $771,3 \pm 21,97$ jours dans le groupe burosumab→burosumab et de $625,7 \pm 19,40$ jours dans le groupe placebo→burosumab.

Le nombre total d'années-patients d'exposition au burosumab était de 143,6 années dans le groupe burosumab→burosumab et de 113,1 années dans le groupe placebo→burosumab.

Au cours de la phase de traitement contrôlée versus placebo (semaines 0-24), des effets indésirables émergents au cours du traitement (*treatment-emergent adverse event* ou TEAE) ont été rapportés chez 61 patients du groupe placebo (92,4 %) versus 64 patients du groupe burosumab (94,1 %). Aucun TEAE n'a conduit à une interruption de dose ou à l'arrêt du traitement ou à l'abandon de l'étude. Trente patients du groupe burosumab et 27 patients du groupe placebo ont eu au moins un TEAE considéré par l'investigateur comme lié au traitement de l'étude et 3 patients ont rapporté un EI grave dont 2 patients dans le groupe burosumab mais aucun n'était considéré par l'investigateur comme lié au traitement de l'étude.

Tableau 8. Données générales de tolérance (population SAS) au cours de la phase de traitement contrôlée

Catégorie	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Ensemble des TEAEs	61 (92,4)	64 (94,1)
TEAEs considérés comme liés au traitement	27 (40,9)	30 (44,1)
EI graves	1 (1,5)	2 (2,9)
EI graves considérés comme liés au traitement	0	0
EI de grade 3 et 4	8 (12,1)	8 (11,8)
EI conduisant à l'arrêt de l'étude	0	0 (0)
EI conduisant à l'arrêt du traitement de l'étude	0	0 (0)
EI conduisant au décès	0	0 (0)

EI = effets indésirables ; TEAE = treatment-emergent adverse event (effet indésirable émergent au cours du traitement)

Tableau 9. Événements indésirables survenus au cours du traitement (population SAS)

Événements indésirables survenus au cours du traitement (>10%)	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Patients rapportant un TEAE – semaines 0-24 n, (%)	61 (92,4)	64 (94,1)
Rhinopharyngites n, (%)	6 (9,1)	11 (16,2)
Douleurs lombaires n, (%)	6 (9,1)	10 (14,7)
Céphalées n, (%)	5 (7,6)	9 (13,2)
Abcès dentaire n, (%)	6 (9,1)	9 (13,2)
Vertiges n, (%)	4 (6,1)	8 (11,8)
Syndrome des jambes sans repos n, (%)	5 (7,6)	8 (11,8)
Nausées n, (%)	6 (9,1)	7 (10,3)

Lors des phases d'extension en ouvert, parmi les 134 patients du groupe burosumab total (patients du groupe burosumab→burosumab et patients du groupe placebo→burosumab), des EI émergents ont été rapportés chez 132 patients (98,5 %) (c'est-à-dire des EI étant survenus ou dont la sévérité s'est aggravée lors de la première administration de burosumab ou au cours de la période d'exposition au burosumab).

L'ajustement des TEAE selon la durée d'exposition au traitement sur la totalité des périodes de l'étude évaluant le groupe burosumab total (toute exposition au burosumab au cours de l'étude) *versus* le groupe placebo pendant la période de traitement contrôlée par placebo a montré un nombre de TEAE légèrement inférieur dans le groupe burosumab total (7,93 vs 9,53).

Tableau 10. Événements indésirables liés au traitement (population SAS)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
TEAE liés au traitement n, (%)	27 (40,9)	30 (44,1)
TEAE liés au traitement (>5%)		
Syndrome des jambes sans repos (%)	7,6%	11,8%

Tableau 11. Incidence des TEAE (population SAS)

	Groupe burosumab total (N=134)	Groupe placebo (N=66)
Incidence des TEAE liés au traitement n, (%)	92 (68,7)	27 (40,9)
Incidence des TEAE graves n, (%)	22 (16,4)	1 (1,5)
Incidence des TEAE de grade 3 n, (%)	40 (29,9)	8 (12,1)

Aucun **décès** n'est survenu au cours de la période de traitement contrôlée (semaine 0 – 24). Au cours des périodes de traitement suivant la semaine 24, un décès a été rapporté (0,7 %) dans le groupe burosumab→burosumab en raison d'un TEAE non lié au traitement de l'étude.

Événements indésirables par sévérité (grade 3 ou 4)

Durant la période de traitement contrôlée, 8 patients de chaque groupe (11,8% du groupe burosumab et 12,1% du groupe placebo) ont rapporté des TEAE sévères (grade 3). Aucun TEAE de grade 4 n'a été rapporté.

Sur la totalité des périodes de l'étude, 40 patients (29,9 %) ont rapporté des TEAE de grade 3 ou 4 (22 patients (32,4 %) dans le groupe burosumab→burosumab et 18 patients (27,3 %) dans le groupe placebo→burosumab).

Le taux d'EI de grade 3 ou 4 était de 0,30 événements/an (*versus* placebo : 0,43 événements/an).

Événements indésirables graves

Durant la période de traitement contrôlée, 3 patients ont rapporté des TEAE graves (2 patients dans le groupe burosumab et 1 patient dans le groupe placebo) dont aucun n'a été considéré par les investigateurs comme étant lié au traitement de l'étude.

Considérant la totalité des périodes de l'étude, 22 patients (16,4 %) ont rapporté des TEAE graves (12 patients (17,6 %) dans le groupe burosumab→burosumab et 10 patients (15,2 %) dans le groupe placebo→burosumab). Un patient du groupe burosumab→burosumab a rapporté un TEAE grave évalué par l'investigateur comme pouvant être lié au traitement de l'étude (sténose de la colonne vertébrale).

À la fin de l'étude, la quasi-totalité des TEAE graves ont été évalués comme résolus, à l'exception d'un cas de diminution de l'amplitude des mouvements.

Le taux d'EI graves était de 0,15 événements/an (*versus* placebo : 0,03 événements/an).

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Aucun patient n'a eu de TEAE ayant conduit à une interruption de dose ou à l'arrêt du traitement tout au long de l'étude.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Au cours de la période de traitement contrôlée versus placebo, des proportions similaires de TEAE de **réactions au site d'injection** ont été rapportées dans les deux groupes de traitement (8 patients (11,8%) du groupe burosumab et 8 patients (12,1%) du groupe placebo).

Tous les TEAE de réactions au site d'injection étaient d'intensité légère (grade 1) ou modérée (grade 2) ; aucun n'était considéré comme un TEAE grave.

À la fin de l'étude, 35 patients (26,1 %) ont eu des EI émergents liés au burosumab.

L'incidence des EI ajustés selon l'exposition pour les EI de réactions au site d'injection était de 0,64 événements/an dans le groupe burosumab total (périodes combinées à double insu/en ouvert) et de 0,30 événements/an dans le groupe placebo (période de traitement contrôlée par placebo uniquement).

Les réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportées étaient l'érythème au site d'injection et l'ecchymose au site d'injection.

Au cours de la période de traitement contrôlée versus placebo, des **TEAE d'hypersensibilité** ont été rapportés pour 4 patients dans chaque groupe de traitement (burosumab : 5,9% ; placebo : 6,1%).

La majorité des EI d'hypersensibilité ont été évalués comme n'étant probablement pas liés ou non liés au traitement de l'étude, seule une éruption au site d'injection a été considérée comme probablement liée au traitement de l'étude.

Jusqu'à la fin de l'étude, 23 patients (17,2 %) ont rapporté des EI d'hypersensibilité au burosumab.

L'incidence des événements ajustés selon l'exposition pour les EI d'hypersensibilité était de 0,19 événements/an dans le groupe burosumab total (périodes combinées à double insu/en ouvert) et de 0,13 événements/an dans le groupe placebo→burosumab (période de traitement contrôlée par placebo uniquement).

La majorité des réactions d'hypersensibilité étaient d'intensité légère (grade 1) /modérée (grade 2), se sont résolues rapidement (1 à 6 jours), ont disparu sans traitement et ne se sont pas reproduits lors d'un traitement ultérieur par burosumab.

Au cours de la période de traitement contrôlée versus placebo, des **EI d'hyperphosphatémie** ont été rapportés chez 4 patients (5,9 %) du groupe burosumab et chez aucun patient du groupe placebo.

Jusqu'à la fin de l'étude, 8 patients (6,0 %) ont rapporté des EI d'hyperphosphatémie liés au burosumab, dont les 4 patients du groupe burosumab pendant la période de traitement contrôlée par placebo, et 4 autres patients du groupe placebo→burosumab après administration de burosumab en ouvert.

L'incidence ajustée selon l'exposition pour les EI d'hyperphosphatémie émergents au burosumab était plus élevée (0,03 événements/an) dans le groupe burosumab total (périodes en double aveugle et en ouvert) *versus* 0 événement /an dans le groupe placebo→burosumab (période de traitement contrôlée par placebo uniquement).

La réduction de la dose de burosumab a permis de contrôler efficacement les cas d'hyperphosphatémie.

Tous les effets indésirables liés à l'hyperphosphatémie ont été évalués par l'investigateur comme étant d'intensité légère (grade 1) ; aucun n'a été considéré comme un TEAE grave ou n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Six patients (4,5 %) avec une **néphrocalcinose** (burosumab : 4 patients ; placebo : 2 patients) et un patient avec une **néphrolithiase** (groupe placebo) ont été inclus dans l'étude. Aucun cas de néphrocalcinose et de néphrolithiase n'a été rapporté pendant la période contrôlée.

À la semaine 24, des TEAE de type néphrocalcinose ont été rapportés chez 4 patients (groupe placebo, 3 ; groupe burosumab, 1), et des TEAE de type néphrolithiase ont été rapportés chez 3 patients (groupe placebo, 1 ; groupe burosumab, 2).

Au cours des périodes de poursuite et d'extension de traitement, des TEAE de néphrocalcinose ont été rapportés chez 6 patients (4 patients placebo→burosumab et 2 patients burosumab→burosumab) et une néphrolithiase a été rapportée chez 5 patients (3 patients placebo→burosumab et 2 patients burosumab→burosumab).

Pour 4 patients du groupe placebo, les TEAE de néphrocalcinose (3 patients) et de néphrolithiase (1 patient) sont survenus le même jour que la première administration de burosumab en ouvert à la semaine 24 et ont donc été considérés comme des EI émergents au burosumab. Bien que 3 de ces 4 événements aient été considérés comme pouvant être liés au traitement à l'étude, l'investigateur a estimé qu'une association causale avec le burosumab était très peu probable compte tenu d'une exposition de moins d'un jour.

Aucun TEAE de néphrocalcinose ou de néphrolithiase n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Aucun cas d'augmentation du score de néphrocalcinose n'a été associé à une augmentation du calcium urinaire, à des modifications cliniquement significatives de l'iPTH ou à une diminution de la fonction rénale (eGFR).

Quatre patients (3 %) (2 patients dans chaque groupe de traitement) avaient des antécédents médicaux documentés de **syndrome des jambes sans repos** (SJSR).

Au cours de la période de traitement contrôlée par placebo, 8 patients (11,8 %) dans le groupe burosumab versus 6 patients (9,1 %) dans le groupe placebo ont rapporté un TEAE de SJSR ou une gêne au niveau des membres.

Jusqu'à la fin de l'étude, 22 patients (16,4 %) ont rapporté des TEAE de SJSR liés au traitement par burosumab.

L'incidence ajustée selon l'exposition des TEAE du SJSR était plus importante dans le groupe placebo→burosumab (0,20 événements/an pendant l'exposition au placebo) que dans le groupe burosumab total (0,12 événements/an pendant l'exposition au burosumab).

Avant l'instauration d'un traitement par burosumab la majorité des patients n'avait pas **d'anticorps anti-burosumab** (114 patients soit 85,1%) versus 20 patients 14,9% qui avaient des anticorps anti-burosumab. Parmi les 114 patients n'ayant pas d'anticorps anti-burosumab, 106 patients étaient toujours négatifs à la fin de l'étude et 8 patients étaient positifs (titre $\leq 1 : 2$) à au moins une visite après le début du traitement. Il n'a pas été rapporté d'impact cliniquement pertinent chez ces patients. Parmi les 20 patients avec des anticorps anti-burosumab à l'inclusion, 3 avaient déjà reçu du burosumab antérieurement. Le titre le plus élevé était de 1 :16. Parmi ces 20 patients, 7 patients étaient négatifs sur la présence d'anticorps anti-burosumab après le début du traitement par burosumab. Chez les 13 patients restants, le taux d'anticorps anti-burosumab est resté inchangé ou a diminué au cours du traitement par burosumab.

8.4.1.2 Étude clinique non comparative UX023-CL304

La durée moyenne d'exposition au burosumab durant la période de traitement en ouvert était de 338 \pm 0,8 jours. La durée moyenne d'exposition au burosumab durant la phase d'extension de traitement I était de 649 \pm 24,1 jours. L'exposition totale au burosumab était de 27,43 années-patients.

Des TEAE ont été rapportés chez 100 % des patients. Aucun TEAE n'a conduit à une interruption de dose ou à l'arrêt du traitement ou à l'abandon de l'étude. Dix patients ont eu au moins un TEAE considéré par l'investigateur comme lié au traitement de l'étude correspondant à la survenue de 1,82 événements par année d'exposition et 4 patients ont eu un EI grave mais aucun n'était considéré par l'investigateur comme liés au traitement de l'étude.

Tableau 12 : Données générales de tolérance (population SAS)

Catégorie	Total (n=14)	
	Nombre de patients n (%)	Nombre d'événements ajustée en fonction de l'exposition Incidence par année
Ensemble des TEAEs	14 (100)	12,74
TEAEs considérés comme liés au traitement	10 (71)	1,82
EI graves	4 (29)	0,17
EI graves considérés comme liés au traitement	0	0
EI de grade 3 et 4	5 (36)	0,34
EI conduisant à l'arrêt de l'étude	0	0 (0)
EI conduisant à l'arrêt du traitement de l'étude	0	0 (0)
EI conduisant au décès	0	0 (0)

EI = effets indésirables ; TEAE = treatment-emergent adverse event (effet indésirable émergent au cours du traitement)

Les TEAE les plus fréquemment rapportés ($\geq 25\%$, c'est-à-dire ≥ 4 patients) étaient du type : douleurs liées aux procédures (50%), abcès dentaires (50%), dorsalgies (43%), arthralgie (36%), douleurs (36%), anxiété, syndrome grippal, contractures musculaires, rhinopharyngites, arthrose, douleurs aux extrémités, congestions des sinus, douleurs dentaires (29% chacun).

Dix patients (71%) ont rapporté au moins un TEAE lié au traitement. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$, c'est-à-dire ≥ 2 patients) comprenaient ceux associés à l'administration par voie sous-cutanée du traitement : urticaire au site d'injection (21%), douleurs abdominales, asthénie, douleurs au site d'injection, réactions au site d'injection, dorsalgies, diminution de la vitamine D et contractures musculaires (14 % chacun).

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

Événements indésirables par sévérité (grade 3 ou 4)

Quatre patients (29 %) ont présenté 7 TEAE sévères (grade 3) (arthralgie, migraine [TEAE grave] et céphalées ; paresthésie [TEAE grave] ; hémorragie utérine ; douleur abdominale et obstruction gastrique [TEAE grave]). Aucun TEAE de grade 3 ou 4 n'a été considéré comme étant lié au burosumab.

Événements indésirables graves

Quatre patients (29 %) ont présenté 5 TEAE graves (migraine, paresthésie, fibrillation auriculaire, obstruction gastrique et rupture splénique). Un patient (7 %) a rapporté un TEAE engageant le pronostic vital (rupture splénique, TEAE grave). Aucun TEAE grave n'a été considéré comme étant lié au burosumab, aucun TEAE grave n'a entraîné l'arrêt du traitement ou l'abandon de l'étude, et tous les TEAE graves ont été considérés comme résolus.

Aucun patient n'a eu de mesure élevée de phosphore sérique (> 4,5 mg/dL) à aucun moment de l'étude, et aucun ajustement de dose n'a été effectué en raison de l'hyperphosphatémie.

8.4.1.3 Étude clinique non comparative UX023-CL203

La durée moyenne d'exposition au burosumab était de 3,17 ans.

Des TEAE ont été rapportés chez 100 % des patients. Aucun TEAE n'a conduit à une interruption de dose ou à l'arrêt du traitement ou à l'abandon de l'étude. Un patient a eu une seule mesure du phosphore sérique (4,9 mg/dL) supérieure à la limite supérieure de la normale. Au total, 4 TEAE chez 3 patients (15%) ont été identifiés comme ayant un impact cliniquement significatifs sur des signes vitaux (une hypertension légère résolue considérée par l'investigateur comme liée au traitement, deux baisses légères résolues de la pression artérielle chez un patient ayant des antécédents d'hypotension considérées par l'investigateur comme non liées au traitement et une hypertension artérielle légère résolue dans un contexte de diabète et d'hypercholestérolémie considérée par l'investigateur comme non liée au traitement).

Tableau 13. Données générales de tolérance (population SAS)

Catégorie	Total (n=20)	
	Nombre d'événements (n)	Nombre de patients n (%)
Ensemble des EI	460	20 (100)
Ensemble des TEAE	445	20 (100)
TEAE considérés comme liés au traitement	51	12 (60)
EI graves	12	9 (45)
EI graves considérés comme liés au traitement	1	1 (5)
EI de grade 3 et 4	19	10 (50)
EI conduisant à l'arrêt de l'étude	0	0 (0)
EI conduisant au décès	0	0 (0)

EI = effets indésirables ; TEAE = treatment-emergent adverse event (effet indésirable émergent au cours du traitement)

Événements indésirables fréquents au cours du traitement

Les EI les plus fréquents ($\geq 30\%$) ont été une arthralgie (12/20 patients, 60%), douleurs lombaires (8/20 patients, 40%), douleurs aux extrémités (8/20 patients, 40%), rhinopharyngite (7/20 patients, 35%), chutes (6/20 patients, 30%), céphalées (6/20 patients, 30%) et des nausées (6/20 patients, 30%).

Événements indésirables liés au traitement

Les investigateurs ont considéré que 51 TEAE chez 12 patients (60%) étaient liés au burosumab. Les événements indésirables liés au traitement qui ont été rapportés chez plus d'un patient étaient du type : réaction au site d'injection (20 %), érythème au site d'injection (15 %), augmentation de l'amylase (10 %), arthralgie (10 %), néphrolithiase (10 %) et syndrome des jambes sans repos (SJSR) (10 %).

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

Événements indésirables graves

Au total, 12 EI graves ont été rapportés chez 9 patients (45 %). Sur les 12 EI graves, 11 ont été considérés par les investigateurs comme n'étant pas liés ou probablement pas liés au burosumab. Un TEAE grave d'angioœdème engageant le pronostic vital a été considéré par l'investigateur comme pouvant être lié au traitement au burosumab. Le patient s'est remis de l'événement le jour même. Du lisinopril était également administré au patient et le lisinopril a été arrêté alors que le patient a continué de recevoir du burosumab sans que l'événement ne se reproduise jusqu'à la fin de l'étude.

Événements indésirables d'intérêt spécifique

Aucun changement significatif de la minéralisation ectopique cardiaque, évaluée par l'ECHO, n'a été rapporté. Aucun patient n'a rapporté d'augmentation documentée de la néphrocalcinose à l'échographie rénale entre l'inclusion et la visite au centre de traitement. Cinq patients ont subi des TEAE de minéralisation ectopique, dont deux ont été considérés par l'investigateur comme pouvant être liés au burosumab (néphrolithiase légère [grade 1]). L'un de ces patients avait des antécédents médicaux de néphrolithiase. Pour ces deux patients, la néphrocalcinose n'était présente lors d'aucune évaluation et la dose de burosumab n'a pas été modifiée.

Anticorps anti-burosumab

Quatre patients, dont deux étaient positifs pour l'ADA à l'inclusion, ont été positifs pour l'ADA pendant au moins une visite après l'inclusion. Tous les échantillons positifs avaient des titres faibles ($\leq 1:4$), et aucun n'était positif pour les anticorps neutralisants. La présence d'ADA n'a pas eu d'impact discernable sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité du burosumab.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de CRYSVITA (burosumab) (version 2.1 –18/02/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1414. Résumé des risques de tolérance identifiés, potentiels ou pour lesquels des données restent manquantes présentés dans le Plan de Gestion des Risques de CRYSVITA (PGR de CRYSVITA – version 2.1 – DLP au 18/02/2019)

Risques importants identifiés	– Aucun risque important identifié
Risques importants potentiels	– Hyperphosphatémie
	– Minéralisation ectopique
	– Toxicité reproductive chez la femme
Informations manquantes	– Taux sérique d'hormone parathyroïdienne augmentés
	– Utilisation chez les patients ≥ 65 ans
	– Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée
	– Utilisation à long terme

8.4.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le cinquième PSUR couvrant la période du 19 février 2020 au 18 août 2020. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté au cours de la période et aucune action de tolérance n'a été jugée nécessaire.

8.4.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) rapportés **chez les enfants et adolescents** traités pendant une durée allant jusqu'à 64 semaines au cours des études cliniques étaient : réactions au site d'injection (56 %), toux (56 %), céphalées (50 %), pyrexie (43 %), extrémités

douloureuses (40 %), vomissements (39 %), abcès dentaire (35 %), vitamine D diminuée (32 %), diarrhée (25 %), rash (24 %), nausées (15 %), constipation (11 %), caries dentaires (11 %) et myalgies (11 %).

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés **chez les adultes** au cours des études cliniques étaient : dorsalgies (23 %), céphalées (21 %), infection dentaire (19 %), syndrome des jambes sans repos (13 %), contractures musculaires (12 %), vitamine D diminuée (15 %) et sensations vertigineuses (11 %). »

08.5 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Dans l'avis d'inscription de CRYSVITA (burosumab) en date du 23 janvier 2019, la Commission a souligné l'importance de la mise en place d'un registre de l'hypophosphatémie liée à l'X afin de pouvoir analyser les caractéristiques des patients inclus traités par burosumab ainsi que les données d'efficacité et de tolérance avec le burosumab. La Commission réévaluera CRYSVITA (burosumab) dès que les résultats à plus long terme des études de phase II et de phase III également demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle et du registre seront disponibles, et dans le délai maximal de 5 ans.

Dans son dossier le laboratoire présente les caractéristiques d'un registre et d'un programme prospectif, observationnel, multicentrique de suivi à long terme :

Le registre XLHRegistry³³ est un registre prospectif, observationnel, non interventionnel, multicentrique, international visant à inclure environ 1 200 patients pédiatriques et adultes avec une hypophosphatémie liée à l'X.

Aucune exigence de suivi préétablie ne s'applique. Les médecins sont invités à mettre à jour les données des patients dans le registre régulièrement à chaque visite. Il est rappelé aux médecins de mettre à jour le registre 12 mois après la saisie des informations relatives à la visite précédente d'un patient.

Les données collectées reposent sur l'histoire naturelle de l'XLH afin de caractériser le traitement, la progression et les résultats à long terme chez les patients adultes et pédiatriques. Un sous-ensemble des données du registre est utilisé pour réaliser une étude de sécurité post-autorisation (PASS) comme sollicité par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Le registre a débuté en septembre 2017. La France a commencé à inclure des patients en septembre 2018.

En septembre 2020, le registre incluait 525 patients dont 134 patients français (adultes et pédiatriques). La date de fin de l'étude est prévue en décembre 2027.

Le XLH-DMP (UX023-CL401)³⁴ est un programme prospectif, observationnel, multicentrique de suivi à long terme visant à inclure 500 patients (200 patients pédiatriques minimum) atteints d'hypophosphatémie liée à l'X traités avec ou sans burosumab afin de recueillir des informations sur la pathologie et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du burosumab durant 10 ans. Le programme de monitoring a débuté en juillet 2018 et la date de fin est prévue pour juillet 2028.

Le programme a pour objectif d'étudier de manière prospective les variations longitudinales dans le temps des biomarqueurs, des évaluations cliniques et des résultats rapportés par les patients/soignants dans une population représentative. Le XLH-DMP collectera des données démographiques, biochimiques, physiologiques, d'intensité et de progression de la maladie chez les patients traités par burosumab ou non traités par burosumab.

Dans le cadre de l'extension d'indication, la Commission demande à ce que les populations concernées par l'extension d'indication soient également incluses et analysées dans le registre³³, à savoir les adolescents ayant terminé leur croissance et les adultes, avec notamment une description des caractéristiques des patients intégrant les critères diagnostiques, la gravité de la maladie et les

³³ X-Linked Hypophosphatemia Registry Protocol (NCT03193476)

³⁴ XLH Disease Monitoring Programme (DMP) (NCT03651505)

complications éventuelles, les données d'efficacité et de tolérance avec le burosumab dans ces populations.

08.6 Données d'utilisation

Selon les informations transmises par le laboratoire, dans le cadre de son indication actuelle 130 patients sont traités en France par CRYSVITA (burosumab).

08.7 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de CRYSVITA (burosumab) chez l'adulte et l'adolescent hors phase de croissance présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse atteint de XLH repose principalement sur une étude (UX023-CL303) de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance du burosumab pendant 48 semaines (24 semaines en double-aveugle et 24 semaines en ouvert) chez 134 patients adultes symptomatiques atteints d'hypophosphatémie liée à l'X. Cette étude a été suivie de 2 phases d'extension en ouvert de 48 semaines et 53 semaines.

De plus, les résultats d'une étude non comparative (UX023-CL304) de phase III ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du burosumab sur l'ostéomalacie chez des patients adultes symptomatiques atteints d'hypophosphatémie liée à l'X a été fournie. Cette étude comportait une phase principale de traitement de 48 semaines et 2 phases d'extension. Après 48 semaines de traitement, des biopsies appariées étaient disponibles chez 11 patients, dont 10 évaluables.

Une étude (BUR02) de phase IIIb non comparative, en ouvert, avait pour objectif d'évaluer la tolérance au long cours et l'efficacité du burosumab chez 31 patients atteints d'hypophosphatémie liée à l'X ayant participé à l'étude UX023-CL303.

Le laboratoire a également fourni une étude de phase IIb (UX023-CL203) de suivi à long terme, portant sur 20 patients adultes atteints d'hypophosphatémie liée à l'X ayant participé aux études KRN23-INT-001 ou KRN23-INT-002 avait pour objectif d'évaluer la tolérance et la pharmacodynamie du burosumab et non l'efficacité.

Toutes ces études ont inclus des patients âgés de plus de 18 ans, aucune donnée spécifique à l'adolescent ayant terminé sa croissance osseuse n'a été fournie par le laboratoire dans le cadre de la présente évaluation. Dans le cadre de la demande d'inscription, les données disponibles concernaient la tranche d'âge de 1 à 12 ans (avis de la Commission du 23/01/2019).

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude (UX023-CL303) comparative versus placebo a randomisé 134 patients dont 68 dans le groupe burosumab et 66 dans le groupe placebo. La quasi-totalité des patients (95,5%) avait des mutations *PHEX*.

L'âge médian des patients était de 40,0 ans (18,5, 65,5). Les patients ont été diagnostiqués en moyenne à l'âge de 9 ans et leurs premiers symptômes étaient apparus en moyenne à l'âge de 3 ans.

Plus de la moitié des patients (63,4 %) avait des antécédents d'arthrose, avec une proportion plus importante de patients dans le groupe burosumab (69,1% vs. 57,6 %).

La majorité des patients (85,8 %) avait des antécédents d'affections dentaires/orales. Près d'un quart des patients (23,1%) avait des affections rénales, avec une proportion plus importante de patients avec des affections rénales dans le groupe burosumab (27,9% vs. 18,2%).

Un taux de 68,7 % des patients avaient un antécédent de chirurgie orthopédique, le plus souvent une ostéotomie.

La majorité des patients (90,3 %) avait été traitée par phosphate oral et vitamine D (métabolites actifs ou analogues). La durée moyenne de traitement par phosphate oral était de 16,5 années (ET =10,39) et la durée moyenne de traitement par vitamine D était de 18,2 années (ET=11). Ces traitements conventionnels avaient débuté avant l'âge de 18 ans pour la majorité des patients (81,3%).

La phosphatémie moyenne à l'inclusion était de 1,98 (0,314) mg/dL (0,64 [1,10] mmol/L). Le ratio entre le taux de réabsorption tubulaire rénale maximale de phosphate et le taux de filtration glomérulaire (TmP/GFR) était de 1,64 (0,386) mg/dL. La quasi-totalité des patients (95,5%) avait des mutations *PHEX*.

Après 24 semaines de traitement, la proportion de patients avec une phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale (LLN), (critère de jugement principal), mesurée au milieu de chaque cycle d'administration était de 92,6 % pour le groupe burosumab *versus* 7,6 % des patients du groupe placebo ($p < 0,0001$).

Les résultats sur le score de la douleur la plus intense (BPI) et sur le score de fonction physique WOMAC étaient non significatifs. Seul le résultat sur le score de raideur WOMAC était statistiquement significatif. Tous les résultats sur les autres critères de jugement secondaires sont exploratoires et ne permettent pas de tirer de conclusion formelle sur l'efficacité du burosumab.

Les résultats sur les critères de qualité de vie sont exploratoires.

L'étude BUR02 a suggéré que la correction de la concentration de phosphate sérique obtenue dans l'étude UX023-CL303 a été maintenue avec la poursuite du traitement par burosumab dans l'étude d'extension. Cette étude met également en évidence les effets de l'interruption puis de la reprise du traitement par le burosumab sur la variation de ce paramètre biologique. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution compte tenu de la méthodologie non comparative de cette étude.

L'étude CL304 non comparative a analysé en ouvert l'évolution de l'histologie osseuse sur des biopsies de crête iliaque appariées avant et après 48 semaines de traitement par burosumab (sans phosphate ni vitamine D) chez 14 patients adultes (d'âge moyen $40,1 \pm 8,7$ ans (24,6 – 51,7)) atteints d'XLH avec un score de douleur >4 , des signes d'ostéomalacie histologique sur la 1^{ère} biopsie (accumulation de tissu ostéoïde par défaut de minéralisation) et qui avaient arrêté leur traitement conventionnel depuis au moins 2 ans. Il a été suggéré que les paramètres définissant l'ostéomalacie ont diminué après 48 semaines de traitement, des biopsies appariées étaient disponibles chez 11 patients, dont 10 patients évaluable. Il a été suggéré :

- une résolution de l'ostéomalacie objectivée par une diminution du rapport volume de tissu ostéoïde/volume osseux avec un score moyen \pm ET de $26,1 \% \pm 12,4\%$ à l'inclusion à $11,9 \% \pm 6,6\%$,
- une diminution de l'épaisseur du tissu ostéoïde chez les 11 patients évaluable passant d'une valeur moyenne \pm ET de $17,2 \pm 4,1 \mu\text{m}$ à $11,6 \pm 3,1 \mu\text{m}$.
- Les surfaces ostéoïdes ont diminué de 92 à 26 %. Le délai de minéralisation (MLT) a diminué de 83% (médiane).

Un seul patient avait une ostéomalacie sévère à la fin de l'étude et 10 avaient une forme modérée. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux (P1NP et CTX sériques) ont augmenté (77 et 36%, respectivement) à 48 semaines.

► Tolérance

Dans l'étude UX023-CL303 versus placebo, la durée moyenne d'exposition au burosumab, pour l'ensemble des phases de traitement y compris la phase d'extension de traitement II, était de $771,3 \pm 21,97$ jours dans le groupe burosumab→burosumab et de $625,7 \pm 19,40$ jours dans le groupe placebo→burosumab.

Au cours de la phase de traitement contrôlée versus placebo (semaines 0-24), le taux de patients ayant rapporté des événements indésirables apparus en cours de traitement (TEAE) était similaire

entre les groupes de traitement (92,4 % dans le groupe placebo versus 94,1 dans le groupe burosumab). Les principaux événements indésirables dans le groupe burosumab étaient du type rhinopharyngites (16,2 versus 9,1), douleurs lombaires 14,7 % versus 9,1), céphalées (13,2 versus 7,6), abcès dentaire (13,2 % versus 9,1), vertiges (11,8% versus 6,1 %), syndrome des jambes sans repos (11,8 % versus 7,6 %), nausées (10,3 % versus 9,1 %).

Au cours de la période de traitement contrôlée versus placebo, des EI d'hyperphosphatémie ont été rapportés chez 4 patients (5,9 %) du groupe burosumab et chez aucun patient du groupe placebo. La réduction de la dose de burosumab a permis de contrôler efficacement les cas d'hyperphosphatémie.

L'incidence ajustée selon l'exposition des TEAE du syndrome des jambes sans repos était plus importante dans le groupe placebo→burosumab (0,20 événements/an pendant l'exposition au placebo) que dans le groupe burosumab total (0,12 événements/an pendant l'exposition au burosumab).

Jusqu'à la fin de l'étude, 23 patients (17,2 %) ont rapporté des EI d'hypersensibilité au burosumab.

Avant l'instauration d'un traitement par burosumab la majorité des patients n'avait pas d'anticorps anti-burosumab (114 patients soit 85,1%) versus 20 patients 14,9% qui avaient des anticorps anti-burosumab. Parmi les 114 patients n'ayant pas d'anticorps anti-burosumab, 106 patients étaient toujours négatifs à la fin de l'étude et 8 patients étaient positifs (titre $\leq 1 : 2$) à au moins une visite après le début du traitement. Il n'a pas été rapporté d'impact cliniquement pertinent chez ces patients.

Dans l'étude clinique non comparative UX023-CL203, la durée moyenne d'exposition au burosumab était de 3,17 ans. Le profil de tolérance du burosumab était cohérent avec celui de l'étude UX023-CL303 comparative versus placebo. Il n'a pas été mis en évidence d'autre signal de tolérance avec le burosumab.

Des réactions au point d'injection avec le burosumab ont été rapportées dans toutes les études.

■ Discussion

L'interprétation des résultats doit prendre en compte les points suivants :

- Dans l'étude UX023-CL303 de phase III versus placebo, le choix du placebo comme comparateur et non pas le traitement conventionnel (comparateur cliniquement pertinent) est acceptable compte tenu des limites du traitement conventionnel d'efficacité limitée qui n'a pas été évalué dans des études contrôlées, randomisées, n'est pas administré systématiquement à tous les adultes atteints de XLH à mutation *PHEX*, et induit des effets indésirables tels que la néphrocalcinose qui à long terme peut induire une insuffisance rénale, complication parmi les plus sévères décrites au cours de la maladie. La majorité des patients adultes inclus (90,3 %) dans l'étude avait été traitée par phosphate oral et vitamine D (métabolites actifs ou analogues) durant de nombreuses années, avant l'âge de 18 ans pour la majorité des patients (81,3%). **Lors de l'inclusion dans l'étude UX023-CL303, les patients adultes n'étaient plus sous traitement conventionnel, contrairement à l'étude pédiatrique dans laquelle pour être inclus les patients devaient être sous traitement conventionnel pour une durée ≥ 12 mois consécutifs (pour les enfants ≥ 3 ans) ou pour une durée ≥ 6 mois (pour les enfants < 3 ans) avant la visite d'inclusion. Dans l'étude pédiatrique, le burosumab a été comparé au traitement conventionnel chez des patients sévèrement atteints et en échec sous traitement conventionnel, sur un critère de jugement principal clinique le score RGI-C total.**
- La quasi-totalité (95,5%) des patients atteints de XLH inclus dans l'étude UX023-CL303 avait des mutations *PHEX*.
- Le critère de jugement principal de l'étude comparative versus placebo à savoir la correction de l'hypophosphatémie, critère de jugement biologique, était jugé pertinent, car reflétant les conséquences directes de l'excès de FGF23 circulant, bien que non nécessairement corrélé aux critères cliniques algo-fonctionnels subjectifs.

- Les critères algo-fonctionnels étaient évalués en tant que critères de jugement secondaires dans l'étude comparative versus placebo. Seul le résultat sur le score de raideur WOMAC était statistiquement significatif (critère de jugement secondaire hiérarchisé). Le niveau de preuve de l'efficacité du burosumab sur les symptômes algo-fonctionnels chez l'adulte n'apparaît donc pas optimal, d'autant que les deux groupes n'étaient pas équilibrés pour le paramètre « pire douleur » à J0 dans l'étude versus placebo. Par ailleurs, la durée de 24 semaines en double-aveugle de cette étude était probablement trop courte, eu égard à la lenteur de réponse de l'os au traitement. Cela est suggéré par la persistance d'une ostéomalacie histologique chez 10 patients à 48 semaines dans l'étude CL304 non comparative et par le fait que l'amélioration moyenne correspondant à la différence minimale importante sur le plan clinique (MCID) pour le score de raideur et pour la fonction physique (WOMAC) a été atteinte après les semaines 36 et 96, respectivement.
- Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur un effet du burosumab sur l'atteinte dentaire ou les conséquences cliniques des enthésopathies.
- Le profil de tolérance du burosumab chez l'adulte n'a pas mis en évidence d'événement particulier, par rapport au profil pédiatrique, hormis le syndrome des jambes sans repos ; avec un recul limité à un maximum de 3 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, à savoir un effet démontré sur la phosphatémie, des résultats non optimaux sur les symptômes algo-fonctionnels, des résultats exploratoires sur la diminution de l'ostéomalacie, avec un profil de tolérance qui apparaît satisfaisant pour cet anticorps monoclonal dans la limite du recul maximum de 3 ans dans les études cliniques, CRYSVITA (burosumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié. Toutefois, son impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients adultes et adolescents ayant terminé leur croissance n'est à ce jour pas démontré.

La Commission regrette que les données chez l'adulte atteint de XLH à mutation *PHEX* soient de niveau de preuve inférieures à celles disponibles chez l'enfant âgé de plus de 1 an et l'adolescent en phase de croissance qui reposaient sur un critère de jugement clinique et une comparaison au traitement conventionnel.

08.8 Programme d'études

8.8.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

8.8.2 Dans d'autres indications

Une extension d'indication pour « ostéomalacie oncogénique » (Tumor-Induced Osteomalacia, TIO) a été déposée en décembre 2020 auprès de l'EMA. Cette indication a déjà été approuvée par la FDA.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La supplémentation orale pluriquotidienne en phosphore et analogues de la vitamine D pour contrer les conséquences de l'hypophosphatémie est le traitement dit « conventionnel » recommandé de l'hypophosphatémie liée à l'X selon le PNDS établi en mars 2018. Les spécialités concernées sont utilisées hors AMM en 1^{ère} intention. Ce traitement est contraignant car nécessite de multiples prises, avec notamment une prise nocturne souvent nécessaire et expose à des complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose. Ce traitement est débuté le plus tôt possible dès le diagnostic de la maladie et poursuivi au minimum jusqu'à la fin de la croissance. Une durée de 1 an de traitement apparaît adaptée pour juger de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance du traitement conventionnel (avis d'expert). Ce traitement peut être poursuivi chez

l'adulte, mais la pertinence de la poursuite du traitement sera évaluée lors de la consultation de transition. En effet, chez l'adulte, le traitement conventionnel n'a pas été évalué dans des études contrôlées, randomisées, n'est pas administré systématiquement à tous les adultes atteints de XLH et induit des effets indésirables tels que la néphrocalcinose qui à long terme peut induire une insuffisance rénale, complication parmi les plus sévères décrites au cours de la maladie.

La spécialité CRYSVITA (burosumab), en monothérapie, disposait depuis 2018 d'une AMM 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. Dans son avis du 23 janvier 2019, la Commission de la Transparence avait considéré que sa place dans la stratégie thérapeutique concernait les patients atteints de forme :

- sévère réfractaire au traitement conventionnel (en 2^{ème} ligne de traitement),
- ou sévère compliquée (en 1^{ère} ligne de traitement), pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait a priori pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient. Les complications pouvant justifier un traitement d'emblée par burosumab sont notamment un abcès dentaire, une craniosténose, un retard de croissance de plus de 2 déviations standard, une néphrocalcinose.

Place de CRYSVITA (burosumab) dans la stratégie thérapeutique :

Prenant en compte :

- les résultats de l'étude UX023-CL303 de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, ayant démontré l'efficacité du burosumab en termes de normalisation de la phosphatémie (critère de jugement biologique) chez des patients adultes majoritairement antérieurement traités avant l'âge adulte par le traitement conventionnel durant de nombreuses années, le traitement conventionnel ayant été arrêté avant l'inclusion dans l'étude, et ayant majoritairement une mutation *PHEX* (95,5 % des patients),
- l'efficacité limitée du traitement conventionnel à base de dérivés du phosphate et de la vitamine D qui n'est pas systématiquement utilisé dans la population concernée par l'extension d'indication, avec des contraintes de prise et des effets indésirables limitant son utilisation,
- les données précédemment évaluées par la Commission ayant établi, avec un bon niveau de preuve, l'efficacité et la sécurité d'emploi du burosumab chez l'enfant âgé de plus d'un an et l'adolescent en phase de croissance osseuse (cf. avis de la Commission en date du 23/01/2019), la Commission de la Transparence considère que CRYSVITA (burosumab), en monothérapie est un traitement :
- de 1^{ère} intention des formes sévères compliquées, notamment chez les patients avec une mutation *PHEX*, pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait a priori pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient, chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes,
- de 2^{ème} intention chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes réfractaires au traitement conventionnel.

Enfin, lorsque le traitement est efficace et a été initié pendant l'enfance ou chez l'adolescent en phase de croissance osseuse, CRYSVITA doit être maintenu lorsque la poursuite de traitement est nécessaire au-delà de la fin de cette période.

Il subsiste toutefois des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance au long cours de CRYSVITA (burosumab). La durée optimale de traitement par CRYSVITA (burosumab) n'est à ce jour pas connue.

La Commission de la Transparence rappelle que l'administration du burosumab n'a pas été évaluée chez des patients asymptomatiques (ie score de douleur la plus intense <4), ni chez des patients âgés de plus de 66 ans, chez les femmes enceintes et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

Considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que :

- les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier, y compris pour les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse et les adultes
- les décisions d'instauration et d'arrêts de traitement par CRYSVITA (burosumab) soient prises après proposition documentée issue de réunion de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, ainsi que des maladies rénales rares.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X (XLH) est une maladie héréditaire rare, handicapante avec un fort retentissement social dans l'enfance, l'adolescence et pouvant se poursuivre à l'âge adulte.

► La spécialité CRYSVITA (burosumab) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de CRYSVITA (burosumab) est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, qui ont une efficacité non optimale et au profil de tolérance limitant leur utilisation dans les formes de XLH chez l'adolescent ayant terminé sa croissance et chez l'adultes atteints de forme sévère compliquée.

► CRYSVITA (burosumab), en monothérapie est un traitement :

- de 1^{ère} intention des formes sévères compliquées, notamment chez les patients avec une mutation *PHEX*, pour laquelle l'administration du traitement conventionnel par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate ne serait a priori pas optimale et serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient, chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes,
- de 2^{ème} intention chez les adolescents ayant terminé leur croissance osseuse ainsi que chez les adultes réfractaires au traitement conventionnel.

Enfin, lorsque le traitement est efficace et a été initié pendant l'enfance ou chez l'adolescent en phase de croissance osseuse, CRYSVITA doit être maintenu lorsque la poursuite de traitement est nécessaire au-delà de la fin de cette période.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical non couvert à disposer d'un traitement curatif efficace et bien toléré de l'hypophosphatémie liée à l'X,
- de la réponse partielle au besoin identifié (supériorité au placebo sur un critère biologique, résultat non démonstratif sur les critères algo-fonctionnels, résultat exploratoire sur l'ostéomalacie), avec une absence de démonstration d'impact supplémentaire sur la morbi-

- mortalité ou sur la qualité de vie, une tolérance qui apparaît acceptable avec un recul limité à 3 ans,
- de l'absence de données relatives à un impact supplémentaire sur l'organisation des soins, CRYSVITA (burosumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRYSVITA (burosumab) est :

- **important dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X des formes sévères réfractaires au traitement conventionnel ou des formes sévères compliquées**
 - o **chez les adolescents ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse ayant terminé leur croissance osseuse et chez les adultes,**
 - o **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.**

et

- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication, à savoir :

- **dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse ayant terminé leur croissance osseuse et chez les adultes atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée,**
- **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.**

et aux posologies de l'AMM.

Et un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **de la démonstration de la supériorité du burosumab dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo, après 24 semaines de traitement sur un critère de jugement principal biologique jugé acceptable dans cette maladie (phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale, mesurée au milieu de chaque cycle d'administration: 92,6 % versus 7,6 % des patients en faveur du groupe traité par burosumab, $p < 0,0001$), chez des patients adultes majoritairement avec mutation *PHEX* (95,5%),**
- **de la comparaison au placebo jugée acceptable compte tenu de l'efficacité limitée du traitement conventionnel à base de dérivés du phosphate et de la vitamine D qui n'est pas systématiquement utilisé dans la population concernée par l'extension d'indication, avec des contraintes de prise et des effets indésirables limitant son utilisation,**
- **des résultats d'une étude non comparative réalisée chez des patients adultes antérieurement traités par traitement conventionnel suggérant un effet du burosumab sur l'ostéomalacie chez les patients pour lesquels des biopsies osseuses ont été réalisées,**

- du profil de tolérance du burosumab, anticorps monoclonal, qui apparaît acceptable, avec néanmoins un recul limité de 3 ans maximum dans les études cliniques et,
 - du besoin médical de disposer de traitement dans cette maladie,
- et malgré :
- des résultats sur des critères de jugement secondaires cliniques algo-fonctionnels difficilement interprétables,
 - une démonstration d'efficacité du burosumab plus robuste chez l'enfant âgé d'un an à 12 ans,

la Commission de la Transparence considère que CRYSVITA (burosumab) apporte une amélioration du service médical rendu 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.

010.3 Population cible

La population cible de CRYSVITA (burosumab) correspond aux adolescents ayant terminé leur croissance et adultes ayant une hypophosphatémie liée à l'X.

Les données disponibles dans la littérature établissent la prévalence du XLH à environ 1 pour 20 000 individus¹⁰.

Le nombre de nouveaux cas (incidence) est difficile à estimer : il est à la fois lié aux nombres de cas familiaux (en diminution grâce au conseil génétique informant les familles du risque transmission de la maladie aux enfants) et aux atteintes de novo. L'incidence de la XLH serait inférieure à 30 par an³⁵ ou selon l'avis des principaux experts impliqués dans la prise en charge de XLH en France, de 40 naissances par an.

A titre d'information :

- le nombre d'adultes suivis régulièrement dans les centres experts est inférieur à 500 patients à ce jour,
- le nombre d'enfants suivis dans les centres experts se situe aux alentours de 300 patients,
- le nombre d'enfants actuellement traités par burosumab s'approche de 150.

En considérant ces différents éléments, il y aurait en France au maximum 1 900 patients adultes atteints d'XLH.

Selon avis d'experts, environ la moitié, soit 950 patients adultes, seraient éligibles au traitement par burosumab.

Estimation :

Dans son extension d'indication, la population cible de CRYSVITA (burosumab) est estimée à un maximum de 950 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

Dans son avis d'inscription du 23/01/2019, la Commission avait souligné l'importance de la mise en place d'un registre³³ de cette maladie. La Commission avait souhaité avoir connaissance des résultats à plus long terme des études de phase II et de phase III chez l'enfant âgé de 1 à 12 ans

³⁵ B. Nielsen. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. European Journal of Endocrinology 2009; 160: 491-7.

également demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle ainsi que d'une analyse des patients traités par burosumab inclus dans le registre : caractéristiques des patients, données d'efficacité et de tolérance avec le burosumab.

Dans le cadre de cette extension d'indication, la Commission demande à ce que les populations concernées par l'extension d'indication soient également incluses et analysées dans le registre³³, à savoir les adolescents ayant terminé leur croissance et les adultes, avec notamment une description des caractéristiques des patients intégrant les critères diagnostiques, la gravité de la maladie et les complications éventuelles, les données d'efficacité et de tolérance avec le burosumab dans ces populations.

La Commission réévaluera CRYSVITA (burosumab) dès que les résultats au long cours de l'étude de phase III chez l'enfant âgé de 1 à 12 ans et du registre seront disponibles, et dans le délai maximal de 5 ans.

► **Autres demandes**

Comme dans son avis d'inscription en date du 23/01/2019 chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse, considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que :

- les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier³⁶,
- les décisions d'instauration et d'arrêts de traitement par CRYSVITA (burosumab) soient prises après proposition documentée issue de réunion de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, ainsi que des maladies rénales rares.

³⁶ Une étude de phase III, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle par rapport au traitement assigné et au patient examiné, a comparé le burosumab (non associé au traitement conventionnel) par rapport au traitement conventionnel chez 61 patients âgés de 1 à 12 ans (dont 26 enfants âgés entre 1 et 5 ans). Les EI les plus fréquents dans le groupe burosumab étaient ceux associés à l'administration sous-cutanée du produit à l'étude avec des réactions au site d'administration chez 41,4% des patients versus 3,1%, principalement à type de réaction, érythème, prurit, rash, œdème. Neuf patients (31%) des patients du groupe burosumab et trois patients (9%) du groupe contrôle rapportaient des EIAT d'hypersensibilité, dont aucun n'a été considéré comme grave.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23 décembre 2020 Date d'examen : 19 mai 2021 Date d'adoption : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>CRYSVITA 10 mg, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 1 0) <u>CRYSVITA 20 mg, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 2 7) <u>CRYSVITA 30 mg, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 3 4)
Demandeur	KYOWA KIRIN PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 février 2018 Date des rectificatifs et teneur : 30 septembre 2020 (extension d'indication) AMM conditionnelle avec demande de soumission des résultats de 3 études UX023-CL201, UX023-CL301, UX023-CL205. Médicament orphelin (15 octobre 2014) Plan de gestion des risques avec étude de tolérance interventionnelle post AMM.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en pédiatrie, en endocrinologie, diabète et nutrition, en néphrologie ou en rhumatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	M05BX05 burosumab

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire