

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

burosumab

**CRYSVITA 10 mg, 20 mg et
30 mg,****solution injectable**

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

- **Maladie osseuse**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement curatif et définitif est l'exérèse complète de la tumeur qui permet de normaliser les signes biologiques et cliniques. Cependant, certaines tumeurs demeurent indétectables ou ne sont pas résécables. Dans ces situations, il est possible d'envisager un traitement symptomatique par une supplémentation orale pluriquotidienne en phosphate et analogues de la vitamine D.

Place du médicament

CRYSVITA (burosumab) est un traitement de 1^{ère} intention des patients avec une ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques avec taux sériques élevés de FGF23 liés à une tumeur non opérable, ou partiellement opérée, ou non localisée, avec persistance des signes cliniques de l'hypophosphatémie chronique.

Après la période de titration, le suivi doit comporter une mesure régulière, tous les 6 mois, de la phosphatémie à jeun.

Chez les patients avec une insuffisance rénale chronique de stade 3 (DFG <60ml/min) et notamment chez les patients de plus de 60 ans, surtout ayant des facteurs de risque vasculaires, une surveillance de la phosphatémie doit être réalisée une fois la période de titration terminée. La phosphatémie doit être mesurée à mi-distance entre 2 injections, au minimum deux fois par an, pour détecter une hyperphosphatémie. En cas de survenue d'hyperphosphatémie, une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale une fois par an chez les patients sans insuffisance rénale lors de l'instauration du traitement (DFG \geq 60ml/min).

Pour monitorer l'évolution de l'ostéomalacie, une mesure de densité minérale osseuse (DMO) devrait être réalisée un an après la mise en traitement puis tous les deux ans jusqu'à obtention d'un plateau. Cette notion de plateau ne concerne pas les femmes en période de post ménopause pour lesquelles une baisse de la DMO peut avoir d'autres causes que l'ostéomalacie. Les phosphatases alcalines totales doivent être mesurées deux fois par an tant qu'elles sont supérieures à la normale.

Un suivi à long terme du traitement par burosumab est indispensable pour évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés au traitement au long cours.

En l'absence d'étude comparative versus les traitements symptomatiques recommandés à base de phosphate et d'analogues de la vitamine D, il n'est pas possible de hiérarchiser les traitements entre eux. Toutefois, ce traitement symptomatique, contrairement à CRYSVITA (burosumab), ne cible pas le mécanisme sous-jacent de la maladie, à savoir la surproduction de FGF23, responsable de l'hypophosphatémie, et nécessite de multiples prises quotidiennes avec une prise nocturne souvent nécessaire. De plus, ce traitement symptomatique n'est pas dénué d'événements indésirables.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	Traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'observation de l'efficacité du burosumab, qui inhibe l'activité du FGF23, dans une étude non comparative après 48 semaines de traitement sur un critère de jugement principal biologique jugé acceptable dans cette maladie (proportion de patients atteignant des taux moyens de phosphate sérique supérieurs à 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l) évalué au milieu des cycles d'administration de 50% (7 patients) (IC95% [26,8 ; 73,2]) ainsi que des effets sur la variation depuis l'inclusion de l'excès d'ostéoïde, basée sur l'analyse des biopsies osseuses de la crête iliaque chez des patients adultes précédemment traités depuis environ 10 ans par un traitement symptomatique recommandé mais sans AMM dans cette maladie, avec des contraintes de prise et des effets indésirables limitant son utilisation, – du profil de tolérance du burosumab, anticorps monoclonal, qui apparaît acceptable, avec néanmoins un recul limité dans les études cliniques et une absence de données cliniques chez l'enfant dans cette indication ; des résultats d'études cliniques chez l'enfant étant toutefois disponibles dans l'hypophosphatémie liée à l'X, autre indication du burosumab, – du besoin médical de disposer de traitement dans cette maladie, et malgré : – des incertitudes sur l'efficacité du burosumab notamment sur l'ostéomalacie, compte tenu des données cliniques disponibles et du recul d'utilisation limité, <p>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 au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.</p>
ISP	CRYSVITA (burosumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>CRYSVITA (burosumab) est un traitement de 1^{ère} intention des patients avec une ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques avec taux sériques élevés de FGF23 liés à une tumeur non opérable, ou partiellement opérée, ou non localisée, avec persistance des signes cliniques de l'hypophosphatémie chronique.</p> <p>Après la période de titration, le suivi doit comporter une mesure régulière, tous les 6 mois, de la phosphatémie à jeun.</p> <p>Chez les patients avec une insuffisance rénale chronique de stade 3 (DFG <60ml/min) et notamment chez les patients de plus de 60 ans, surtout ayant des facteurs de risque vasculaires, une surveillance de la phosphatémie doit être réalisée une fois la période de titration terminée. La phosphatémie doit être mesurée à mi-distance entre 2 injections, au minimum deux fois par an, pour détecter une hyperphosphatémie. En cas de survenue d'hyperphosphatémie, une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale une fois par</p>

an chez les patients sans insuffisance rénale lors de l'instauration du traitement (DFG \geq 60ml/min).

Pour monitorer l'évolution de l'ostéomalacie, une mesure de densité minérale osseuse (DMO) devrait être réalisée un an après la mise en traitement puis tous les deux ans jusqu'à obtention d'un plateau. Cette notion de plateau ne concerne pas les femmes en période de post ménopause pour lesquelles une baisse de la DMO peut avoir d'autres causes que l'ostéomalacie. Les phosphatases alcalines totales doivent être mesurées deux fois par an tant qu'elles sont supérieures à la normale.

Un suivi à long terme du traitement par burosumab est indispensable pour évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés au traitement au long cours.

En l'absence d'étude comparative versus les traitements symptomatiques recommandés à base de phosphate et d'analogues de la vitamine D, il n'est pas possible de hiérarchiser les traitements entre eux. Toutefois, le traitement symptomatique, contrairement à CRYSVITA (burosumab), ne cible pas le mécanisme sous-jacent de la maladie, à savoir la surproduction de FGF23 responsable de l'hypophosphatémie, et nécessite de multiples prises quotidiennes avec une prise nocturne souvent nécessaire. De plus, ce traitement symptomatique n'est pas dénué d'événements indésirables.

Population cible

La population cible de CRYSVITA (burosumab) dans l'indication concernée par le présent avis serait estimée à un maximum de 140 patients.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Rappel des précédentes évaluations	10
8. Analyse des données disponibles	11
8.1 Efficacité	11
8.2 Tolérance	16
8.3 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT	18
8.4 Données d'utilisation	18
8.5 Résumé & discussion	18
8.6 Programme d'études	20
9. Place dans la stratégie thérapeutique	20
10. Conclusions de la Commission	21
10.1 Service Médical Rendu	21
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	22
10.3 Population cible	23
11. Autres Recommandations de la Commission	23
12. Informations administratives et réglementaires	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'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 dans l'indication « *traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées* ».

Une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée dans cette indication en date du 21 juillet 2022¹.

CRYSVITA (burosumab) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'extension d'indication le 25 juillet 2022.

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

2. Indications

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

CRYSVITA est indiqué pour le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical

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

¹ Décision n°2022.0274/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité CRYSVITA.

² FGF : Fibroblast Growth-Factor

altération de la synthèse de 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol), la forme hormonale active de la vitamine D.

Les déficits combinés en phosphate et en 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol) entraînent une déminéralisation de la matrice osseuse et une ostéomalacie sévère. Cliniquement, la maladie se traduit par une faiblesse/fatigue musculaire, des douleurs osseuses, une déformation du squelette, une diminution de la taille et la survenue de fractures (côtes, vertèbres, col du fémur)³.

Ces symptômes impactent significativement les capacités physiques des patients⁴. Entre sa première description et 2019, 400 cas d'ostéomalacie oncogénique ont été rapportés⁵. La maladie survient habituellement chez l'adulte, à l'âge moyen de 40 - 45 ans⁶, et concerne autant d'hommes que de femmes. Cependant, des cas chez l'enfant sont décrits dans la littérature^{7,8,9}.

Lorsque la maladie se développe avant la fermeture du cartilage de croissance chez les enfants, elle est responsable d'un rachitisme. Les signes et symptômes cliniques peuvent également inclure un ralentissement de la croissance, des douleurs et faiblesses musculaires progressives, des signes de fatigue, une perte d'appétit, des plaies buccales douloureuses, une congestion nasale, une perte de poids et la chute des cheveux, cils et sourcils. Dans la population pédiatrique cette maladie a un impact d'autant plus significatif et invalidant. Cette maladie a un retentissement psychologique^{10,11} et impacte les activités de la vie quotidienne^{12,13,14,15,16} (difficultés pour marcher, s'habiller, ...), le travail et la vie sociale¹⁷.

Les symptômes cliniques de l'hypophosphatémie liée au FGF23 induite par une ostéomalacie oncogénique sont peu spécifiques¹⁸, rendant le diagnostic complexe. Les taux de phosphate n'étant pas systématiquement évalués en routine, l'hypophosphatémie est souvent négligée et conduit à un diagnostic erroné. En 2022, une analyse des données individuelles portant sur 1 725 patients dont 1 493 patients chez qui la tumeur a été identifiée, a notamment démontré que le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 4-5 ans¹⁹.

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

⁴ Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep.* 2017;7:90-97.

⁵ Orphanet. Ostéomalacie oncogénique. Dernière mise à jour Mai 2019.

⁶ Endo I et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr (2015) J62(9):811–816*

⁷ Jung GH et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop B (2010) 19(1):127–13*

⁸ Crossen SS et al. Tumor-induced osteomalacia in a 3-year-old with unresectable central giant cell lesions. *J Pediatr Hematol Oncol (2017) 39(1):e21–e24*

⁹ Prader A et al. Rickets following bone tumor. *Helv Paediatr Acta (1959) 14:554–565*

¹⁰ Seemann L et al. Tumor-Induced Osteomalacia and the Importance of Plasma Fibroblast Growth Factor 23 as an Indicator: Diagnostic Delay Leads to a Suicide Attempt. *J Investig Med High Impact Case Rep.* (2019) ;7 : 2324709619895162.

¹¹ De Beur J. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA (2005) 294 (10), 1260-1267.*

¹² Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53-77.

¹³ Kobayashi K, Nakao K, Kawai K, et al. Tumor-induced osteomalacia originating from the temporal bone: a case report. *Head Neck.* 2011;33(7):1072-1075.

¹⁴ Yoshioka K, Nagata R, Ueda M, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor with symptoms related to osteomalacia that appeared one year after tumorectomy. *Intern Med.* 2006;45(20):1157-1160.

¹⁵ Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, et al. Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):158-162.

¹⁶ Marshall AE, Martin SE, Agaram NP, et al. A 61-year-old woman with osteomalacia and a thoracic spine lesion. *Brain Pathol.* 2010;20(2):499-502.

¹⁷ Seemann L et al. Tumor-Induced Osteomalacia and the Importance of Plasma Fibroblast Growth Factor 23 as an Indicator: Diagnostic Delay Leads to a Suicide Attempt. *J Investig Med High Impact Case Rep.* (2019) ;7 : 2324709619895162.

¹⁸ De Beur J. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA (2005) 294 (10), 1260-1267.*

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

Le traitement curatif et définitif est l'exérèse complète de la tumeur qui permet de normaliser les signes biologiques et cliniques²⁰. Cependant, certaines tumeurs demeurent indétectables^{21,22,23} ou ne sont pas résécables.

Dans ces situations, les traitements recommandés sont la supplémentation orale pluriquotidienne en phosphate et analogues de la vitamine D²⁰. Toutefois, ce traitement symptomatique ne cible pas le mécanisme sous-jacent de la maladie, à savoir la surproduction de FGF23, responsable de l'hypophosphatémie, et nécessite 4 à 6 prises par jour, avec une prise nocturne souvent nécessaire²⁴. Ce traitement symptomatique peut entraîner des pics d'hyperphosphatémie et comporte le risque d'induire des épisodes d'hypercalcémie et d'hypercalciurie, liées à l'augmentation de l'absorption digestive du calcium alimentaire avec comme conséquence de potentielles lithiases urinaires ou une néphrocalcinose (40%) pouvant conduire à une insuffisance rénale. Ce traitement peut aggraver une hyperparathyroïdie secondaire préexistante qui amplifie la fuite phosphatée urinaire²⁵, et qui peut se tertiariser²⁶, nécessitant alors une chirurgie parathyroïdienne^{27,28}. Des troubles digestifs à type de nausées, vomissements et douleurs abdominales directement liés à la prise orale de phosphate peuvent survenir de façon variable d'un patient à l'autre, mais représentent un frein majeur à une observance optimale chez l'adulte. Des complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose peuvent survenir chez l'enfant^{29,30,31,32,33,34}.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (phosphate et analogues de la vitamine D). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de CRYSVITA (burosumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les patients

²⁰ Jiang Y, et al. Consensus on clinical management of tumor-induced osteomalacia. *Chin Med J*. 2021.

²¹ Andreopoulou P et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res* (2011) 26(6):1295–1302.

²² Minisola S et al. Tumor-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*. (2017) 13;3:17044.

²³ Collins MT et al. Tumor-induced osteomalacia. (2020) Chapter 64 Academic, New York, pp 1539–1552.

²⁴ Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hypophosphatémies héréditaires à FGF23 élevé. Mars 2018.

²⁵ Blydt-Hansen TD et al. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in Xlinked hypophosphatemia *Pediatr Nephrol* . 1999;13(7):607-11.

²⁶ Rafaelsen SH, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway; a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes and treatment complications. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):125–36.

²⁷ Firth RG, et al. Development of hypercalcemic hyperparathyroidism after long-term phosphate supplementation in hypophosphatemic osteomalacia. Report of two cases. *Am J Med*, 1985. 78(4): 669–73.

²⁸ Carpenter TO et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *J Clin Endocrinol Metab* . 2014 ;99(9):3103-11

²⁹ 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.

³⁰ Chesher D, Oddy M et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis* 2018.

³¹ Paul R. Goodyer et al. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *The Journal of pediatrics* 1987; 111 (15) : 700-4.

³² Verge CF et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *NEJM* 1991; 325 (126): 1843-8.

³³ 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.

³⁴ Yavropoulou MP. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010; 9 : 274-8.

âgés d'un an et plus atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

5.1 Médicaments

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Spécialité à base de phosphate						
PHOSPHONEUROS (phosphate monocalcique monohydraté, acide phosphorique concentré, glycérophosphate de magnésium, phosphate disodique) Bouchara Recordati	Non	Rachitisme hypophosphorémique ³⁵	Renouvellement inscription 13/12/2017	Important	-	Oui
Spécialités à base d'analogues actifs de la vitamine D						
ROCALTROL (calcitriol) Roche	Non	Ostéomalacies vitamino-résistantes Rachitismes vitaminorésistants	Renouvellement inscription 5/10/2016	Important	-	Oui
UN-ALFA (alfacalcidol) Léo Pharma	Non	Rachitismes pseudocarentiels Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de P0 4 [et de 24,25 (OH) 2 vitamine D3]	Renouvellement inscription 08/01/2020	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.2 Comparsateurs non médicamenteux

L'ablation par radiofréquence et la cryoablation peuvent être envisagées chez les patients qui ne sont pas éligibles à une résection complète de la tumeur²⁰.

Conclusion

Les comparsateurs cliniquement pertinents de CRYSVITA (burosumab) dans l'indication de l'AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

³⁵ Correspond au rachitisme hypophosphatémique.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité CRYSVITA (burosumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans le traitement de :

- L'hypophosphatémie liée à l'X (XLH) chez l'enfant âgé de 6 mois ou plus et chez l'adulte,
- L'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés de 2 ans à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, une demande de prise en charge est en cours au Royaume-Uni, en Allemagne, au Pays-Bas, en Belgique, en Espagne, en Italie.

7. Rappel des précédentes évaluations

Dans son avis d'inscription en date du 23 janvier 2019³⁶, dans l'indication du 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, la Commission de la Transparence (CT) a conclu à un service médical rendu (SMR) :

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

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

Un arrêté de prise en charge précoce avait été publié au JO du 12 mai 2021 suite à un avis de la Commission du 3 février 2021³⁷, relatif à une demande de prise en charge temporaire dans l'indication du traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes :

- chez les patients actuellement traités par burosumab dans le cadre de l'indication pédiatrique et pour lesquels une interruption de traitement n'est pas envisageable,

³⁶ Avis de la Commission de la Transparence relatif à CRYSVITA du 23 janvier 2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/crysvita_pic_ins_avis3_ct16912.pdf

³⁷ Avis de la Commission de la Transparence relatif à CRYSVITA du 3 février 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/crysvita_pect_avisdef_ct19065.pdf

- 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,

Dans un avis du 2 juin 2021³⁸, dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents³⁹ âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes, la Commission de la Transparence a estimé que :

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

Dans un avis du 11 juillet 2022, la Commission avait octroyé un avis favorable à l'accès précoce pré-AMM dans la même indication que celle faisant l'objet du présent avis.

8. Analyse des données disponibles

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

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

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

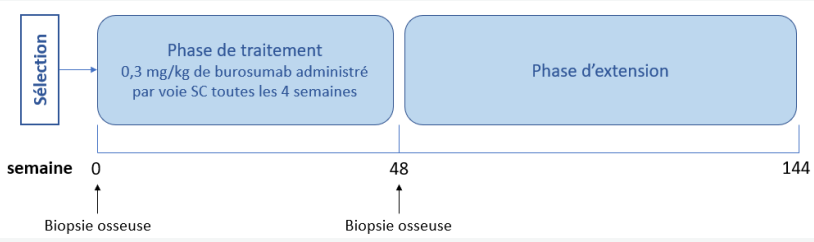
8.1 Efficacité

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

Référence	Etude UX023T-CL201
Objectif principal de l'étude	Etudier l'efficacité et la tolérance du burosumab chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique ou du syndrome du naevus épidermique.
Type de l'étude	Étude de phase II, multicentrique, non comparative, en ouvert.
Schéma de l'étude	L'étude a été divisée en 4 périodes : <ul style="list-style-type: none"> – période de sélection,

³⁸ Avis de la Commission de la Transparence relatif à CRYSVITA du 2 juin 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19067_CRYSVITA_PIC_EI_AvisDef_CT19067.pdf

³⁹ Le libellé initial de l'indication AMM de CRYSVITA (burosumab) limitait l'indication aux adolescents en phase de croissance osseuse.

Référence	Etude UX023T-CL201
	<p>– période de traitement de 48 semaines : tous les patients inclus débutaient le traitement par burosumab à une dose initiale de 0,3 mg/kg (semaine 0) toutes les 4 semaines (Q4W). Les doses de burosumab étaient ensuite ajustées afin d'atteindre une fourchette cible de phosphate sérique à jeun de 2,5 à 4,0 mg/dl. L'administration des doses pouvait être interrompue et être rétablie en cas de traitement de la tumeur sous-jacente (une radiothérapie ou une excision) à tout moment de l'étude.</p> <p>– période d'extension du traitement jusqu'à 252 semaines,</p> <p>– période de suivi jusqu'à 12 semaines :</p> <p>Figure 1 : Etude UX023T-CL201– Schéma de l'étude</p>  <p>Le schéma de l'étude est représenté sur un axe temporel allant de la semaine 0 à la semaine 144. À la semaine 0, il y a une phase de 'Sélection' et une 'Biopsie osseuse'. La 'Phase de traitement' s'étend de la semaine 0 à la semaine 48, avec l'administration de burosumab à 0,3 mg/kg toutes les 4 semaines. Une autre 'Biopsie osseuse' est effectuée à la semaine 48. La 'Phase d'extension' s'étend de la semaine 48 à la semaine 144.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été inclus pour recevoir le burosumab toutes les 4 semaines. La durée de traitement prévue était de 48 semaines. Les patients avaient la possibilité de continuer le traitement jusqu'à 300 semaines (48 semaines pendant la période de traitement principal et 252 semaines pendant la période d'extension du traitement).</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Les co-critères de jugement principaux étaient :</p> <p>La proportion de patients atteignant des taux moyens de phosphate sérique supérieurs à 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L) évalué au milieu des cycles d'administration (c'est-à-dire 2 semaines après l'administration) et défini par la moyenne sur l'ensemble des cycles posologiques entre l'inclusion et la semaine 24 (c'est-à-dire les taux de phosphate sérique aux semaines 2, 6, 10, 14 et 22).</p> <p>La variation depuis l'inclusion de l'excès d'ostéoïde, basée sur l'analyse des biopsies osseuses de la crête iliaque après 48 semaines de traitement par burosumab définie par les indices histomorphométriques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Épaisseur de l'ostéoïde – Rapport surface de l'ostéoïde / surface de l'os – Rapport volume de l'ostéoïde / volume de l'os – Temps de latence de la minéralisation
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>La proportion de patients atteignant un taux moyen de phosphate supérieur à 2,5 mg/dl (0,81 mmol/L) évalué à la fin du cycle d'administration (4 semaines après l'administration) et définie par la moyenne sur l'ensemble des cycles d'administration entre l'inclusion et la semaine 24.</p> <p>La variation moyenne par rapport à l'inclusion et pourcentage de variation par rapport à l'inclusion évalué au milieu du cycle d'administration (c'est-à-dire 2 semaines après l'administration), selon la moyenne des cycles d'administration entre l'inclusion et la semaine 24.</p>

Référence	Etude UX023T-CL201
	<p>La variation moyenne par rapport à l'inclusion et pourcentage de variation par rapport à l'inclusion évalué à la fin du cycle d'administration (4 semaines après l'administration) selon la moyenne des cycles de dose entre l'inclusion et la semaine 24.</p> <p>L'exposition cumulée définie par l'aire sous la courbe (AUC) ajustée en fonction du temps entre l'inclusion et la semaine 24.</p> <p>La variation au cours du temps par rapport à l'inclusion des taux sériques de FGF23, de phosphatase alcaline (ALP), de calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D, du phosphate urinaire, réabsorption tubulaire du phosphate, du ratio du taux de réabsorption tubulaire du phosphate sur le débit de filtration glomérulaire (Tmp/DFG), et de l'excrétion fractionnelle du phosphate.</p> <p>La variation et le pourcentage de variation au cours du temps par rapport à l'inclusion des marqueurs biochimiques sériques du renouvellement des os comme la phosphatase alcaline osseuse, télopeptide C-terminal réticulé du collagène I, propeptide N-terminal du procollagène de type 1 et ostéocalcine.</p> <p>Variation de la force musculaire par rapport à l'inclusion évaluée par dynamométrie manuelle, le test du lever de chaise (assis-debout), le test du lever de bras lesté, et le test de marche de 6 minutes.</p> <p>Variation au cours du temps par rapport à l'inclusion de l'inventaire abrégé de la douleur (BPI : Brief pain inventory), de l'inventaire abrégé de la fatigue (BFI : Brief fatigue inventory) et du SF-36 (36-item short form health survey)</p>

Résultats :

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

→ Effectifs

Un total de 17 patients a été inclus dans l'étude dont 14 patients avec une ostéomalacie oncogénique et 1 patient avec une ostéomalacie associée à un syndrome du naevus épidermique. Deux patients ont été inclus avec des diagnostics d'ostéomalacies oncogéniques qui se sont révélés être des hypophosphatémies liées à l'X. Parmi ces 17 patients, 16 patients (dont 13 ostéomalacies oncogéniques, 1 ostéomalacie associée à un syndrome du naevus épidermique et 2 hypophosphatémies liées à l'X) ont terminé les 48 semaines de traitement, 15 patients ont terminé les 72 semaines de traitement et 11 patients ont terminé les 144 semaines de traitement. Un patient avec une ostéomalacie oncogénique toujours dans l'étude à la date du cut-off n'avait pas terminé les 144 semaines de traitement.

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

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

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 14 patients avec une ostéomalacie oncogénique, l'âge moyen à l'inclusion était de 57 ans (min-max : 33-68) dont 4 patients étaient âgés de plus de 65 ans. La proportion de patients de sexe masculin était de 57 %. La localisation de la tumeur était connue pour 10 patients (71%), dont 9 patients (90%) pour lesquels une résection tumorale avait été tentée. A l'inclusion, le délai moyen depuis l'apparition des premiers symptômes de l'ostéomalacie oncogénique était de 18 ans (min- max : 6,1 - 25,2) et depuis le diagnostic de 13,7 ans (min – max : 2 - 23). Les premiers symptômes ou maladie apparus étaient la douleur osseuse pour 13 patients (93%), les fractures pour 10 patients (71%), la douleur musculaire pour 9 patients (64%) et la faiblesse musculaire et l'ostéomalacie pour 7 patients (50%). Parmi les 14 patients avec une ostéomalacie oncogénique, la totalité des patients (100%) avait reçu un traitement antérieur à base de vitamine D active et 13 patients (93%) avaient reçu des phosphates. Les patients avaient reçu de la vitamine D active pendant une durée moyenne de 10,4 ans et des phosphates pour une durée moyenne de 10,5 ans. Deux (2) patients (14%) avaient reçu de l'octréotide. Deux (2) patients avaient des calculs rénaux et un (1) patient avait une néphrolithiase avant l'inclusion dans l'étude.

→ Co-critères de jugement principaux

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

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

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

Population d'analyse (n)	Patients avec une ostéomalacie oncogénique (n=14)
	Population d'analyse de la biopsie TIO (11)
Épaisseur de l'ostéoïde (µm)	
Moyenne à l'inclusion	16,5 (3,6)
Moyenne à la semaine 48	11,3 (2,8)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-5,1 [-10,0 ; -0,2]
p	0,0428
Rapport surface de l'ostéoïde / surface de l'os (%)	
Moyenne à l'inclusion	56,8 (9,3)
Moyenne à la semaine 48	56,6 (7,9)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-0,2 [-13,9 ; 13,5]
p	NS
Rapport volume de l'ostéoïde / volume de l'os (%)	
Moyenne à l'inclusion	17,6 (5,9)
Moyenne à la semaine 48	12,1 (4,6)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-5,5 [-11,9 ; 0,9]
p	NS

Temps de latence de la minéralisation (jours)

Population d'analyse (n)	Patients avec une ostéomalacie oncogénique (n=14)
	Population d'analyse de la biopsie TIO (11)
Moyenne à l'inclusion	1598 (420)
Moyenne à la semaine 48	940 (650)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-565 [-2037 ; 907]
p	NS

→ Critères de jugement secondaires

S'agissant d'une étude non comparative, les résultats qui suggèrent une amélioration sous traitement par burosumab sur certains critères de jugement secondaires exploratoires ne sont pas présentés.

→ Qualité de vie

Le SF-36 est un auto-questionnaire de santé permettant d'évaluer la qualité de vie physique et mentale⁴⁰. A l'inclusion, les scores totaux de la composante physique et mentale étaient de 32,8 points et de 48,7 points, respectivement. A la semaine 144, la variation de la moyenne des moindres carrés a été de 8,6 points ($p=0,0011$) pour le score total de la composante physique et de 2,9 points ($p=0,22$) pour le score total de la composante mentale. La proportion de patients ayant atteint la différence minimale cliniquement significative a été de 55,6% (5 patients) pour le score total de la composante physique et de 44% (4 patients) pour le score total de la composante mentale.

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

La méthodologie de l'étude KRN23-002, toujours en cours, est identique à celle de l'étude UX023T-CL201. Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, multicentrique (7 centres répartis entre le Japon et la Corée du Sud), portant sur des patients âgés de plus de 18 ans atteints de TIO pour laquelle une exérèse à visée curative n'était pas possible. Les données disponibles à ce jour sont ceux d'une analyse intermédiaire des résultats, à la 112^{ème} semaine.

→ Effectifs

Un total de 14 patients a été inclus dans l'étude, parmi lesquels 1 patient (7%) est sorti d'étude avant la première administration du burosumab en raison du retrait du consentement. Un autre patient (7%) est sorti d'étude entre les semaines 12 et 23 en raison d'une progression de la maladie. Au total, 12 patients (86%) ont été évalués à la semaine 88.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 60,5 ans (ET 10,8) dont 5 patients (38,5%) âgés de ≥ 65 ans. La proportion de patients de sexe féminin était de 54%. La majorité des patients (54%) avait une tumeur identifiée au moment de l'inclusion.

⁴⁰ Les scores dans 8 domaines de santé physique et mentale sont utilisés pour calculer les scores totaux de la composante physique et mentale. Les scores individuels des domaines et les scores totaux de la composante physique et mentale ont été transformés afin de pouvoir être comparés au score moyen normalisé à la population générale des États-Unis (moyenne [SD] = 50 [10]). La différence minimale cliniquement significative est définie par une augmentation $\geq 3,1$ points pour le score total de la composante physique et $\geq 3,8$ points pour le score total de la composante mentale.

→ Critère de jugement principal

La phosphatémie moyenne a augmenté par rapport à l'inclusion ($1,62 \pm 0,49$ mg/dL) avec :

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

→ Critères de jugement secondaires

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

→ Qualité de vie

Le Worst Pain Score a diminué entre l'inclusion (score moyen : $4,4 \pm 2,6$) et la 72^{ème} semaine (score moyen : $2,9 \pm 2,7$). Le score de « douleur corporelle » du SF-36 a augmenté entre l'inclusion (score moyen : $35,89 \pm 7,71$) et la 72^{ème} semaine (score moyen : $43,30 \pm 11,17$). Le score de « fonctionnement social » du SF-36 a également augmenté entre l'inclusion (score moyen : $32,30 \pm 11,43$) et la 72^{ème} semaine (score moyen : $42,30 \pm 14,86$).

8.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

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

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

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

Au total, 9 patients (64%) ont rapporté 16 EI considérés par l'investigateur comme liés au burosumab. Un patient est décédé en raison d'un EI (arrêt cardiaque) considéré comme non lié au médicament à l'étude par l'investigateur. Aucun patient n'a arrêté l'étude en raison d'un EI et un patient (7%) a interrompu le traitement par le burosumab en raison d'un EI lié à la progression d'un néoplasme et est resté dans l'étude pour un suivi supplémentaire ; finalement, le patient a interrompu l'étude en raison d'une absence de réponse du phosphate sérique et pour recevoir une chimiothérapie.

Les symptômes typiques de l'ostéomalacie oncogénique, tels que la douleur aux extrémités, l'arthralgie, les douleurs dorsales, les spasmes musculaires, les douleurs musculosquelettiques, la myalgie, les douleurs liées à une procédure et les chutes figuraient parmi les EI les plus fréquents. Cinq patients ont rapporté 8 EI liés à la progression du néoplasme dont 5 étaient des EI graves. Tous les EI liés à la progression d'un néoplasme ont été considérés par l'investigateur comme n'étant pas lié au traitement par le burosumab.

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

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

À la date de cut-off du 3 mai 2018, la durée moyenne de prescription du burosumab était de $81,9 \pm 21$ semaines et la dose cumulée de $17,45 \pm 11,27$ mg/kg. Au cours du traitement, des EI ont été rapportés chez 12 des 13 patients (92 %). Des EI considérés comme liés au traitement sont survenus chez 5 patients (38,5%). Aucun EI ayant conduit au décès n'a été rapporté. Des EIG ont été rapportés chez 3 patients (23%) dont 2 patients (15%) ayant rapporté un choc septique et 1 patient (8%) ayant rapporté une gastroentérite et un herpès zoster. Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient la rhinopharyngite, la fatigue, les contusions, l'arthralgie, la constipation, les cystites, l'eczéma, les maux de tête, zona, les myalgies, les nausées, le prurit, les éruptions cutanées, les chocs septiques et les fractures dentaires.

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

Le résumé des risques du PGR de CRYSVITA (burosumab) (version 6.0 du 23 mars 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Sans objet
Risques importants potentiels	– Hyperphosphatémie – Minéralisation ectopique – Réactions graves d'hypersensibilité – Toxicité sur la reproduction de la femme – Augmentation des taux d'hormones parathyroïdes
Informations manquantes	– Patients âgés ≥ 65 ans – Patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée – Utilisation au long terme

8.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 19 février 2021 au 18 février 2022 qui n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

8.2.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents ($> 10\%$) rapportés chez les enfants et adolescents atteints d'HLX au cours des études cliniques, sur la base des études à long terme achevées représentant une exposition maximale au burosumab de 214 semaines (avec une durée d'exposition variable dans la population d'analyse de la sécurité) étaient : toux (55 %), réactions au site d'injection (54 %), fièvre (50 %), céphalées (48 %), vomissements (46 %), extrémités douloureuses (42 %), abcès dentaire (40 %), vitamine D diminuée (28 %), diarrhée (27 %), nausées (21 %), rash (20 %), constipation (12 %) et caries dentaires (11 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (>10%) rapportés lors des études cliniques chez les patients adultes atteints d'HLX ou les patients adultes atteints de TIO, sur la base des études à long terme achevées représentant une exposition maximale au burosomab de 300 semaines (avec une durée d'exposition variable dans la population d'analyse de la sécurité) étaient : dorsalgies (30%), réaction au site d'injection (29%), céphalées (28%), infection dentaire (28%), vitamine D diminuée (28%), contractures musculaires (18 %), syndrome des jambes sans repos (16%), sensations vertigineuses (16%) et constipation (13%). »

8.2.5 Autres informations

Sans objet.

8.3 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT

Sans objet.

8.4 Données d'utilisation

Selon le laboratoire, 8 patients atteints d'ostéomalacie oncogénique sont traités par CRYSVITA (burosumab) dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM autorisé dans cette indication depuis le 21 juillet 2022¹.

8.5 Résumé & discussion

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'extension d'indication repose sur les résultats de l'étude UX023T-CL201 de phase II, non comparative, ayant étudié l'efficacité et la tolérance du burosomab chez 14 patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique. A l'inclusion, la localisation de la tumeur était connue pour 10 patients (71%), dont 9 patients (90%) pour lesquels une résection tumorale avait été tentée. La totalité des 14 patients (100%) avait reçu un traitement antérieur à base de vitamine D active et 13 patients (93%) avaient reçu des phosphates. Il s'agissait de patients diagnostiqués depuis longtemps (délai moyen depuis le diagnostic de 13,7 ans (min – max : 2 - 23)).

Les co-critères de jugement principaux ont montré une proportion de patients atteignant des taux moyens de phosphate sérique supérieurs à 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l) évalué au milieu des cycles d'administration (c'est-à-dire 2 semaines après l'administration) de 50% (7 patients) (IC95% [26,8 ; 73,2]) (critère de jugement principal biologique) ainsi que des effets sur la variation depuis l'inclusion de l'excès d'ostéoïde, basée sur l'analyse des biopsies osseuses de la crête iliaque après 48 semaines de traitement par burosomab définie par les indices histomorphométriques pour 11 patients avec une biopsie réalisée à l'inclusion et à 48 semaines sur les 14 patients de la population TIO.

Des résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude réalisée au Japon et en Corée du Sud, en cours, non comparative, ont montré une augmentation de la phosphatémie par rapport à l'inclusion jusqu'à la 88^{ème} semaine de traitement (critère de jugement principal biologique).

Compte tenu de la méthodologie des 2 études non comparatives, les résultats sur les critères de qualité de vie sont exploratoires.

→ Tolérance

Les données de tolérance ne mettent pas en évidence de signal particulier dans cette population de patients adultes atteints de TIO.

→ Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Les données cliniques sont limitées à deux études non comparatives, totalisant un faible effectif de patients adultes, à savoir 27 patients atteints de TIO, qui est une maladie très rare.
- Les patients inclus dans l'étude américaine UX023T-CL201 étaient précédemment traités par le traitement symptomatique à base de phosphate et dérivés de la vitamine D depuis environ 10 ans, sans bénéfice clinique flagrant.
- Les deux études ont évalué l'efficacité du burosumab sur un critère de jugement principal biologique, l'évolution du taux de phosphate sérique, critère considéré comme acceptable dans cette maladie.
- Dans l'étude américaine UX023T-CL201, la moitié des patients n'ont pas répondu au traitement notamment sur le critère de jugement biologique, sans que l'on puisse identifier clairement la cause de cette non-réponse.
- Dans l'étude américaine UX023T-CL201, on dispose, de plus, de résultats d'analyses de biopsies osseuses de la crête iliaque pour 11 patients, avec une diminution significative de l'épaisseur de l'ostéoïde qui est un des signes cardinaux de l'ostéomalacie, sans différence significative sur les 3 autres paramètres. Les données cliniques disponibles et le recul limité des études ne permettent pas d'affirmer la disparition de l'ostéomalacie sous traitement par CRYSVITA (burosumab).
- L'absence d'étude comparative versus le traitement symptomatique recommandé ne permet pas d'apprécier le bénéfice clinique du burosumab versus le traitement symptomatique sur les différents critères évalués.
- Toutefois, le traitement symptomatique, contrairement à CRYSVITA (burosumab) ne cible pas le mécanisme sous-jacent de la maladie, à savoir la surproduction de FGF23, responsable de l'hypophosphatémie.
- CRYSVITA (burosumab) a l'indication dans la TIO dès l'âge de 1 an, mais on ne dispose d'aucune donnée clinique d'efficacité ou de tolérance dans la population pédiatrique. Toutefois, même si des cas chez l'enfant sont décrits dans la littérature, cette maladie atteint majoritairement les adultes.
- On ne dispose pas de résultats robustes sur les critères de qualité de vie en raison de la méthodologie non comparative, en ouvert des études ce qui est regrettable pour cette maladie caractérisée par un impact significatif sur la qualité de vie des patients.
- Les données disponibles sur le profil de tolérance du burosumab dans la TIO ne mettent pas en évidence de signal particulier, avec toutefois des limites liées au faible effectif de patients traités par burosumab, à l'absence de données pédiatriques, au recul d'utilisation limité dans la TIO.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance reposant sur des études non comparatives, suggérant une efficacité sur un critère de jugement biologique cliniquement pertinent et sur la structure osseuse, il est attendu un impact supplémentaire de CRYSVITA (burosumab) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, CRYSVITA (burosumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

Il n'a pas été fourni de données évaluant l'impact sur l'organisation des soins de CRYSVITA (burosumab). Néanmoins, il est attendu une diminution du recours aux soins en lien avec la normalisation de la phosphatémie et le moindre recours au traitement conventionnel.

8.6 Programme d'études

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

Sans objet.

8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication : XLH		
XLH registry	An international, multicentre, prospective, non-interventional, observational Registry of patients with X-Linked hypophosphatemia (XLH). The main objective of this XLH Registry is to collect data to characterise the treatment, progression and long-term outcomes of XLH in both adult and paediatric settings.	2029
BUR-CL207	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Paediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	mi-2024
MyXLH	An observational, prospective, mixed-methods study involving the integration of quantitative and qualitative data exploring the lived experience of burosumab-treated adolescents with XLH at the end of skeletal growth.	début 2024

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Un comité multidisciplinaire d'experts a établi un consensus pour la stratégie thérapeutique dans la TIO⁴¹. Le traitement curatif et définitif est l'exérèse complète de la tumeur qui permet de normaliser les signes biologiques et cliniques. Cependant, certaines tumeurs demeurent indétectables^{42,43,44} ou ne sont pas résécables. Diverses thérapies alternatives ou adjuvantes à la chirurgie peuvent être tentées incluant : les analogues de la somatostatine chez les patients ayant un Octreo-Scan positif, toutefois cette stratégie n'est pas efficace dans tous les cas⁴⁵, une radiothérapie ciblée par ¹⁷⁷lutetium-DOTATATE pour les patients ayant un TEP scan au ⁶⁸Ga-DOTATOC positif, la radiothérapie ou une chimiothérapie anti cancéreuse chez les patients atteints de tumeurs ou d'hémopathie malignes, le cinacalcet, un agoniste des récepteurs du calcium peut être proposé dans certains cas.

Dans les situations où la tumeur reste indétectable ou ne peut être totalement excisée chirurgicalement, il est possible d'envisager une supplémentation orale pluriquotidienne en phosphate et analogues de la vitamine D²⁰.

⁴¹ Jiang Y, et al. Consensus on clinical management of tumor-induced osteomalacia. Chin Med J. 2021.

⁴² Andreopoulou P et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. J Bone Miner Res (2011) 26(6):1295–1302.

⁴³ Minisola S et al. Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers. (2017) 13;3:17044.

⁴⁴ Collins MT et al. Tumour-induced osteomalacia. (2020) Chapter 64 Academic, New York, pp 1539–1552.

⁴⁵ Lebek-Szatańska A, et al. Positive somatostatin receptor imaging does not predict somatostatin analogue efficacy in tumor-induced osteomalacia. Pol Arch Intern Med. 2018 28;128(9):554-555

Place de CRYSVITA (burosumab) dans la stratégie thérapeutique :

CRYSVITA (burosumab) est un traitement de 1^{ère} intention des patients avec une ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques avec taux sériques élevés de FGF23 liés à une tumeur non opérable, ou partiellement opérée, ou non localisée, avec persistance des signes cliniques de l'hypophosphatémie chronique.

Après la période de titration, le suivi doit comporter une mesure régulière, tous les 6 mois, de la phosphatémie à jeun.

Chez les patients avec une insuffisance rénale chronique de stade 3 (DFG <60ml/min) et notamment chez les patients de plus de 60 ans, surtout ayant des facteurs de risque vasculaires, une surveillance de la phosphatémie doit être réalisée une fois la période de titration terminée. La phosphatémie doit être mesurée à mi-distance entre 2 injections, au minimum deux fois par an, pour détecter une hyperphosphatémie. En cas de survenue d'hyperphosphatémie, une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale une fois par an chez les patients sans insuffisance rénale lors de l'instauration du traitement (DFG ≥ 60ml/min).

Pour monitorer l'évolution de l'ostéomalacie, une mesure de densité minérale osseuse (DMO) devrait être réalisée un an après la mise en traitement puis tous les deux ans jusqu'à obtention d'un plateau. Cette notion de plateau ne concerne pas les femmes en période de post ménopause pour lesquelles une baisse de la DMO peut avoir d'autres causes que l'ostéomalacie. Les phosphatases alcalines totales doivent être mesurées deux fois par an tant qu'elles sont supérieures à la normale.

Un suivi à long terme du traitement par burosumab est indispensable pour évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés au traitement au long cours.

En l'absence d'étude comparative versus les traitements symptomatiques recommandés à base de phosphate et d'analogues de la vitamine D, il n'est pas possible de hiérarchiser les traitements entre eux. Toutefois, ce traitement symptomatique, contrairement à CRYSVITA (burosumab), ne cible pas le mécanisme sous-jacent de la maladie, à savoir la surproduction de FGF23, responsable de l'hypophosphatémie, et nécessite de multiples prises quotidiennes avec une prise nocturne souvent nécessaire. De plus, ce traitement symptomatique n'est pas dénué d'événements indésirables.

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/>).

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ L'ostéomalacie oncogénique à facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) élevé, est une maladie rare caractérisée par une hypophosphatémie due à un trouble de la réabsorption rénale du phosphate. Dans la TIO, une tumeur mésoenchymateuse, le plus souvent bénigne et de petite taille, sécrète massivement du FGF23. Les déficits combinés en phosphate et en 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol) entraînent une déminéralisation de la matrice osseuse et une ostéomalacie sévère, avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients.
- ➔ 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 médicamenteuses (cf. paragraphe 5).
- CRYSVITA (burosumab) est un traitement de 1^{ère} intention des patients avec une ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésenchymateuses phosphaturiques avec taux sériques élevés de FGF23 liés à une tumeur non opérable, ou partiellement opérée, ou non localisée, avec persistance des signes cliniques de l'hypophosphatémie chronique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- du fait que CRYSVITA (burosumab) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin identifié :
 - avec un impact supplémentaire attendu mais non démontré sur la morbidité, la qualité de vie et le parcours de soins et de vie, avec une amélioration observée sur la phosphatémie et l'excès d'ostéoïdes reposant sur des données non comparatives, avec un profil de tolérance favorable,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité en l'absence de données fournies,

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 l'extension d'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'observation de l'efficacité du burosumab, qui inhibe l'activité du FGF23, dans une étude non comparative après 48 semaines de traitement sur un critère de jugement principal biologique jugé acceptable dans cette maladie (proportion de patients atteignant des taux moyens de phosphate sérique supérieurs à 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l) évalué au milieu des cycles d'administration de 50% (7 patients) (IC95% [26,8 ; 73,2]) ainsi que des effets sur la variation depuis l'inclusion de l'excès d'ostéoïde, basée sur l'analyse des biopsies osseuses de la crête iliaque chez des patients adultes précédemment traités depuis environ 10 ans par un traitement symptomatique recommandé mais sans AMM dans cette maladie, avec des contraintes de prise et des effets indésirables limitant son utilisation,
- du profil de tolérance du burosumab, anticorps monoclonal, qui apparaît acceptable, avec néanmoins un recul limité dans les études cliniques et une absence de données cliniques

chez l'enfant dans cette indication ; des résultats d'études cliniques chez l'enfant étant toutefois disponibles dans l'hypophosphatémie liée à l'X, autre indication du burosumab,

- du besoin médical de disposer de traitement dans cette maladie,

et malgré :

- des incertitudes sur l'efficacité du burosumab notamment sur l'ostéomalacie, compte tenu des données cliniques disponibles et du recul d'utilisation limité,

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 au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

10.3 Population cible

La population cible de CRYSVITA (burosumab) correspond aux patients ayant une hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

L'incidence moyenne de la TIO entre 2008 et 2018 a été évaluée à environ 0,13 par an pour 100 000 individus, tandis que la prévalence sur la même période a été évaluée à 0,46 pour 100 000 individus⁴⁶. En appliquant ces données à la population totale en France au 1^{er} janvier 2022, cela correspondrait à une incidence d'environ 100 nouveaux patients par an, et à une prévalence de 340 patients en France.

Les patients dont la tumeur est non identifiée ou non résécable représenteraient environ 40% des cas de TIO⁴⁷.

La population cible de CRYSVITA (burosumab) dans l'indication concernée par le présent avis serait estimée à un maximum de 140 patients.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

⁴⁶ Abrahamsen B., et al. Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark. *Calcified Tissue International* volume 109, pages 147–156 (2021).

⁴⁷ Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-77.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 août 2022. Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	CRYSVITA 10 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 1 0) CRYSVITA 20 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 2 7) CRYSVITA 30 mg, solution injectable – 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 du rectificatif (extension d'indication) : 25 juillet 2022 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (16/04/2018) Accès précoce en cours Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en endocrinologie, diabète et nutrition, en néphrologie, en rhumatologie, en médecine interne, en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	M05BX05

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