

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
23 janvier 2019***Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 décembre 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 9 janvier 2019.
L'avis définitif a été adopté le 23 janvier 2019.*

burosumab**CRYSVITA 10 mg, solution injectable**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 301 452 1 0)

CRYSVITA 20 mg, solution injectable

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 301 452 2 7)

CRYSVITA 30 mg, solution injectable

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 301 452 3 4)

Laboratoire KYOWA KIRIN PHARMA

Code ATC	M05BX05 (Autre médicament agissant sur la minéralisation)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>- 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.</p> <p>- 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.</p>
ASMR	<p><u>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></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de burosumab en monothérapie par rapport aux traitements conventionnels, comparateur cliniquement pertinent, après 40 semaines de traitement sur l'amélioration d'un critère radiologique, - de la quantité d'effet supplémentaire jugée cliniquement pertinente dans cette population de patients sévères et non répondeurs au traitement conventionnel, - de l'absence de donnée d'efficacité sur la croissance et l'évolution dentaire, compte tenu du recul limité de l'étude, et du temps nécessaire pour pouvoir observer un gain sur ces deux critères de jugement, - de l'absence de donnée de qualité de vie exploitable, - des incertitudes sur la tolérance au long cours de cet anticorps monoclonal, <p>la Commission considère que CRYSVITA (burosumab) apporte une amélioration du service médical rendu 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.</p> <p>Autres situations cliniques : sans objet</p>
ISP	CRYSVITA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <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</p>

	<p>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>
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des modalités d'administration en sous-cutanée toutes les 2 semaines, - de la durée optimale de traitement par CRYSVITA qui ne peut être déterminée, mais avec, conformément à l'AMM, une prescription possible jusqu'à l'adolescent en phase de croissance, <p>la Commission s'interroge sur la seule demande d'inscription aux collectivités et souhaiterait que la possibilité d'une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux soit étudiée, à la condition que les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>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 (cf paragraphe 09.5) 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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/02/2018 AMM conditionnelle avec demande de soumission des résultats de 3 études UX023-CL201, UX023-CL301, UX023-CL205 (cf. paragraphe 09.5). Médicament orphelin (15/10/2014) Plan de gestion des risques avec étude de tolérance interventionnelle post AMM.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	ATU nominatives à partir de janvier 2018 puis ATU de cohorte depuis le 13/02/2018. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en endocrinologie, diabète et nutrition, en néphrologie ou en rhumatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2019 M Système musculo-squelettique M05 Médicaments pour les maladies des os M05B Médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse M05BX Autres médicaments agissant sur la minéralisation M05BX05 Burosumab

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités CRYSVITA, solution injectable sous cutanée de burosumab, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants dès l'âge de un an et les adolescents en phase de croissance osseuse.

Le burosumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et inhibe son activité¹. 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 D¹.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies osseuses métaboliques.

Posologie

¹ Source RCP de CRYSVITA : paragraphe 5.1 propriétés pharmacodynamiques.

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.

La dose initiale recommandée est de 0,4 mg/kg de poids corporel et la dose d'entretien habituelle est de 0,8 mg/kg de burosumab administrée toutes les deux semaines. La dose maximale est de 90 mg. Toutes les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches.

Après le début du traitement par burosumab, la phosphatémie à jeun doit être mesurée toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement, toutes les 4 semaines pendant les deux mois suivants et comme approprié ensuite. La phosphatémie à jeun doit également être mesurée 4 semaines après un ajustement posologique. Si la phosphatémie à jeun est dans les valeurs de référence pour l'âge, la même dose doit être maintenue.

Pour diminuer le risque de minéralisation ectopique, il est recommandé de cibler une phosphatémie à jeun à la limite inférieure de l'intervalle de référence pour l'âge.

[...]

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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du burosumab chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée. »

05 BESOIN MEDICAL

Les hypophosphatémies héréditaires à facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) élevé sont des maladies génétiques, rares caractérisées par une hypophosphatémie due à un trouble de la réabsorption rénale du phosphate².

Le FGF23 est une hormone qui induit la perte urinaire de phosphate. La forme la plus fréquente est l'hypophosphatémie liée à l'X ou XLH (*X-linked hypophosphatemia*). Sa prévalence est d'environ 1/20 000 individus^{3,4,5}. Sur le plan biologique, cette maladie se caractérise par une hypophosphatémie avec fuite rénale de phosphate sélective, une calcémie normale, une concentration sanguine de FGF23 intacte normale (moitié supérieure de la normale) ou élevée, inadaptée à l'hypophosphatémie. Les enfants ont une concentration sanguine de phosphatases alcalines (PAL) augmentée, moins souvent observée chez l'adulte.

Le diagnostic peut être fait précocement lors d'un dépistage familial après la découverte d'un 1^{er} cas dans la famille. Chez l'enfant, le diagnostic sera évoqué devant les signes cliniques tels qu'une déformation des membres inférieurs, un retard d'acquisition de la marche avec une marche dandinante, un ralentissement et/ou un retard de croissance, des abcès dentaires à répétition ou la survenue de cellulite faciale d'origine dentaire sur une dent d'apparence extérieure normale, un élargissement des poignets et des chevilles, des douleurs osseuses (prédominant aux genoux et membres inférieurs), une limitation du périmètre de marche, une craniosténose.

² 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.

³ ORPHANET. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series 2018 (11).

⁴ B. Nielsen. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. European Journal of Endocrinology 2009; 160: 491-7.

⁵ 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.

La confirmation diagnostique est faite devant l'association de :

- hypophosphatémie par fuite rénale de phosphate sélective (phosphaturie mesurable ou élevée inadaptée à la phosphatémie sans glycosurie ou protéinurie et/ou taux de réabsorption du phosphate (TRP) bas : <85% de la charge filtrée),
- concentration de PAL augmentées,
- concentration de PTH normale ou à la limite supérieure de la normale,
- calcémie normale ou à la limite inférieure de la normale,
- calciurie basse, le plus souvent évaluée par le rapport calcium/créatinine sur une miction

A l'âge adulte, les patients présentent des douleurs diffuses musculo-squelettiques (osseuses et articulaires), des fractures/fissures liées à l'ostéomalacie, une arthrose précoce, des ossifications/calcifications et des enthésopathies (ossifications des enthèses) une faiblesse musculaire à prédominance proximale avec asthénie et des atteintes dentaires sévères.

Les patients doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire et régulière, en lien avec un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate. La prise en charge actuelle du XLH repose sur la supplémentation orale pluriquotidienne en phosphore et analogues de la vitamine D pour contrer les conséquences de l'hypophosphatémie et de l'absence de production de vitamine D, améliorer le rachitisme et la minéralisation du squelette et des dents⁶. Un début précoce du traitement permettrait d'optimiser la taille à l'âge adulte ainsi que les paramètres biologiques et radiologiques^{6,7}. Ce traitement par phosphore et analogues de la vitamine D nécessite 4 à 6 prises par jour, avec une prise nocturne souvent nécessaire². Ce traitement peut exposer les enfants à des complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose^{8,9,10,11,12,13}.

Avec une prise en charge par les moyens thérapeutiques actuels dès l'enfance et de façon optimale, moins de 40% des patients parviennent à corriger leur rachitisme, leurs déformations et leur douleur. Selon le PNDS², le traitement par burosumab constitue une alternative thérapeutique, en particulier dans les formes sévères.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par une supplémentation orale pluriquotidienne de phosphate et de vitamine D. Il existe un besoin médical non couvert à disposer d'un traitement curatif efficace et bien toléré de l'hypophosphatémie liée à l'X.

⁶ Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections* 2014; 3 : 13-30.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Chesher D, Oddy M et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inher Metab Dis* 2018.

¹⁰ Paul R. Goodyer et al. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *The Journal of pediatrics* 1987; 111 (15) : 700-4.

¹¹ Verge CF et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *NEJM* 1991; 325 (126): 1843-8.

¹² 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.

¹³ Yavropoulou MP. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010; 9 : 274-8.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'enfant âgé de 1 an et plus.

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 phosphate². 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	05/10/2016 (RI)	Important	-	Oui
UN-ALPHA (Alfacalcidol) <i>Léo Pharma</i>	Non	Rachitismes pseudo- carentiels Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de P0 4 [et de 24,25 (OH) 2 vitamine D3]	01/07/2015 (RI)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge des déformations osseuses résiduelles à la fin de la croissance de l'enfant peut être chirurgicale (craniectomie, chirurgie des complications orthopédiques, ...).

► 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.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours Avis positif du NICE (5/09/2018) ¹⁴	Indication de l'AMM
Allemagne, Espagne, Italie	En cours	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance de CRYSVITA reposent sur 2 essais de phase II et une étude de phase III :

- Etude 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 ;
- Etude 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 ;
- Etude 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 60 patients âgés de 1 à 12 ans et atteints de XLH.

Les résultats des études de phase II non comparatives, de niveau de preuve inférieur à l'étude comparative de phase III, ne sont pas présentés dans le présent avis.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude versus traitement médical conventionnel

Référence	Etude UX023-CL301
Type de l'étude	Etude multicentrique, randomisée, comparative, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : Septembre 2016. Fin du suivi : 12/02/2018 (analyse intermédiaire à la date de clôture de la base – Semaine 40 d'évaluation) Durée totale de l'étude : 17 mois
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de burosumab comparé au traitement conventionnel à base de phosphate oral des dérivés actifs de la vitamine D chez des patients pédiatriques atteints de XLH

¹⁴ NICE. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people Highly specialised technologies guidance [HST8] Published date: 10 October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10016>

METHODE

Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Garçon ou fille, âgés de 1 à ≤12 ans, avec des preuves radiographiques de rachitisme et un score de sévérité du rachitisme (RSS) minimal de 2.0, déterminé par un lecteur central ; - Mutation PHEX ou variant de signification incertaine chez le patient ou chez un membre de la famille directement lié, avec une transmission liée à l'X ; - Résultats d'analyses biochimiques associés au XLH : <ul style="list-style-type: none"> o Phosphatémie ≤ 2,8 mg/dL (0,904 mmol/L), o Créatininémie dans les limites de la normale pour l'âge, o Concentration sérique en vitamine D supérieure à la limite inférieure de la normale (≥16ng/mL) à la visite d'inclusion ; <p>-Traité par du phosphate et des dérivés actifs de la vitamine D 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.</p> <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Stade de Tanner 4 ou supérieur déterminé au cours de l'examen physique ; - Percentile de taille >50% sur la base des normes spécifiques aux pays ; -Chirurgie orthopédique planifiée ou recommandée, notamment broches, ostéotomies ou plaques à deux trous, durant la période de l'essai clinique ; - Hypo- ou hypercalcémie, définies par des calcémies en dehors des limites de la normale ajustées sur l'âge ; - Diagnostic d'hyperparathyroïdie sévère (concentration en parathormones supérieure à 2.5 fois la limite supérieure de la normale) ;
Cadre et lieu de l'étude	16 centres : Etats-Unis (4), Canada et Japon (3), Royaume-Uni (2), Australie, Corée et Suède (1).
Produits étudiés	<p>Randomisation (1:1) par un serveur web interactif, avec stratification par sévérité du rachitisme (score RSS total ≤2,5 vs >2,5) et l'âge (<5 ans et ≥5 ans) :</p> <p>Groupe burosumab : burosumab à la dose de 0,8mg/kg 1 fois toutes les 2 semaines (Q2S). La dose pouvait être augmentée à 1,2 mg/kg à n'importe quel moment de l'étude en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 mesures consécutives de la phosphatémie inférieures à la normale ; - Augmentation de la phosphatémie <0.5 mg/dL par rapport à la baseline ; - Le patient n'avait pas manqué de dose de traitement pouvant expliquer la diminution de la phosphatémie. <p>A n'importe quel moment de l'étude, si la phosphatémie augmentait au-delà de la limite supérieure de la normale pour l'âge, les administrations suivantes devaient être suspendues et le site devait contacter le coordinateur médical avant de reprendre le traitement. Une fois les autres causes d'hyperphosphatémie exclues, le traitement par burosumab était repris à la moitié de la dernière dose administrée. La phosphatémie était mesurée lors de bilans spontanés. Un patient pouvait reprendre à la dose complète s'il respectait les critères d'ajustements de doses ci-dessus.</p> <p>Groupe contrôle actif : traité par des doses pluriquotidiennes de phosphate oral et de dérivés actifs de la vitamine D. Les recommandations américaines sur le traitement du XLH recommandent généralement une dose de calcitriol de 20 à 30 µg/kg/jour en 2 prises, et une dose de supplémentation en phosphate de 20 à 40 µg/kg/jour en 3 à 5 prises, tout en reconnaissant que certains patients nécessitent des doses plus importantes ou plus faibles⁸. Les recommandations européennes sur le traitement du XLH recommandent une dose d'alfacalcidol de 1 à 2µg (1 prise) et une supplémentation en phosphate de 45 à 70 mg/kg/jour (en 3 à 4 prises)⁶.</p> <p>Durée du traitement 64 semaines (avec mesure du critère principal à 40 semaines) jusqu'à 140 semaines dans la phase d'extension en ouvert.</p>
Critère de jugement principal	Evolution du rachitisme à la semaine 40 mesurée par le score RGI-C global. L'outil RGI-C est une échelle de cotation relative destinée à comparer les signes de rachitisme d'un patient avant et après le traitement par une échelle ordinale en 7

	<p>points pour évaluer le changement au niveau des mêmes anomalies que celles cotées avec l'échelle RSS¹⁵. Les scores varient de -3 (aggravation sévère du rachitisme) à +3 (guérison complète du rachitisme). La variation positive du score RGI-C traduit la résolution des signes radiographiques du rachitisme. Les propriétés psychométriques du test RGI-C pour évaluer les modifications radiographiques des lésions osseuses dans le cadre des troubles du métabolisme phosphocalcique ont été validées¹⁶. Les trois radiologues évaluateurs étaient en aveugle par rapport au traitement assigné et au patient examiné.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de sujets avec un score RGI-C global $\geq +2$ (guérison substantielle) aux semaines 40 et 64 ; - Evolution du rachitisme à la semaine 64 mesurée par le score RGI-C global ; - Evolution depuis la randomisation du score de sévérité du rachitisme (score RSS) total aux semaines 40 et 64 ; - Evolution des déformations osseuses des extrémités inférieures, notamment genu varum, genu valgus, mesurée par le score RGI-C des os longs aux semaines 40 et 64 ; - Evolution de la taille mesurée debout (ou taille mesurée à l'horizontal chez les enfants < 2 ans) de la randomisation aux semaines 20, 40 et 64, en centimètres ; - Evolution des z-scores en taille pour âge, aux semaines 20, 40 et 64 ; - Evolution de la vitesse de croissance de la période pré traitement à la période après mise en place du traitement, aux semaines 40 et 64 en cm/an ; - Evaluation pharmacodynamique notamment : <ul style="list-style-type: none"> o Evolution depuis la randomisation de la phosphatémie, o Evolution depuis la randomisation de la concentration en 1,25(OH)₂D, phosphates urinaires, ratio entre taux de réabsorption tubulaire rénale maximale et taux de filtration glomérulaire (TmP/GFR), réabsorption tubulaire du phosphate (TRP), o Evolution depuis la randomisation des marqueurs du remodelage osseux qui reflètent la sévérité du rachitisme (phosphatases alcalines) ; - Douleur, asthénie et fonctionnement physique : évolution du score PROMIS (Système d'information et de mesure des critères rapportés par les patients), de l'interférence de la douleur pédiatrique, des scores dans les domaines Fatigue et Mobilité du fonctionnement physique (pour les patients ≥ 5 ans à la visite d'inclusion) aux semaines 24, 40 et 64 ; - Capacité à la marche: évolution de la distance totale du test de marche de 6 minutes (6MWT) et pourcentage de la distance théorique normale (chez les patients de ≥ 5 ans lors de la visite de sélection) aux semaines 24, 40 et 64. - Tolérance - Autres critères de jugement exploratoires : qualité de vie par l'évolution du score SF-10 pour les enfants (≥ 5 ans à la visite d'inclusion) aux semaines 24, 40 et 64. Evaluation dentaire.
<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>Avant la randomisation, les patients arrêtaient leur traitement par phosphate et dérivés de la vitamine D durant 7 jours. Les patients étaient randomisés dans l'un des 2 groupes burosumab ou groupe contrôle actif.</p> <p>Les patients étaient traités pour une durée d'au moins 64 semaines, avec des évaluations aux semaines 40 et 64.</p> <p>L'analyse principale d'efficacité était réalisée à la semaine 40, les analyses en semaine 64 évaluaient la durabilité de l'effet du traitement, les critères additionnels d'efficacité, et la tolérance.</p> <p>Les patients de chaque groupe qui avaient terminé la phase de traitement contrôlée (64 semaines) étaient éligibles à une phase d'extension en ouvert pour</p>

¹⁵ Score de sévérité du rachitisme. Méthode de cotation radiographique développée pour évaluer la sévérité du rachitisme carenciel dans les poignets et les genoux sur la base du degré de minéralisation et d'évasement métaphysaires et de la proportion de cartilage de conjugaison touché. La variation négative du score RSS traduit la résolution des signes radiographiques du rachitisme.

¹⁶ Whyte MP. et al. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. Journal of Bone and Mineral Research 2018, 33 (15): 868-74.

	recevoir un traitement par burosumab sur une période additionnelle de 96 semaines ou jusqu'à ce que le traitement soit disponible commercialement.
Taille de l'échantillon	Sur la base des hypothèses d'un score RGI-C global de 1,80 dans le groupe burosumab, de 1,40 dans le groupe de contrôle actif, et d'une déviation standard commune de 0,50, un effectif de 60 patients permettait de mettre en évidence une différence du score RGI-C global à la semaine 40 entre les 2 groupes avec une puissance de 80%, et un risque α bilatéral de 0,05. Un taux d'abandon de 10% était pris en compte dans le calcul de la taille d'échantillon.
Méthode d'analyse des résultats	Pour le critère de jugement principal, une analyse basée sur un modèle de covariance (ANCOVA) avec un ajustement des groupes de traitement sur la sévérité du rachitisme à l'inclusion et l'âge était utilisée, au risque α bilatéral de 0,05. En semaine 64, l'évolution du score RGI-C au cours du temps était analysée sur la base des mesures répétées qui incluaient le groupe de traitement, visites, groupe de traitement par interaction de visite, et ajusté sur la sévérité du rachitisme et l'âge (analyse secondaire). L'évolution du score RSS total était analysée en utilisant la même méthode que pour le score RGI-C global. Les résultats des analyses des autres mesures d'efficacité et de pharmacodynamie effectuées aux semaines 40 et 64, étaient résumés de façon descriptive pour chaque groupe. La comparaison des groupes de traitement était effectuée par un modèle à mesures répétées incluant le groupe de traitement, les visites, les groupes de traitement par interaction de visite, avec un ajustement sur l'âge à l'inclusion et la sévérité du rachitisme. D'autres covariables à l'inclusion pouvaient être utilisées pour ajustement.

Résultats :

Un total de 61 patients pédiatriques était inclus et randomisé dans le groupe burosumab (n=29) et dans le contrôle actif (n=32).

► Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires dans les 2 groupes, à l'exception du Z-score moyen de la taille debout qui était plus élevé dans le groupe contrôle (-2,05) que dans le groupe burosumab (-2,37).

L'âge moyen des patients était de 6,1 ans (ET=3,31) [min=10 mois; max=12,8 ans]. Un total de 26 patients âgés entre 1 et 5 ans ont été inclus dont 14 dans le groupe burosumab et 12 dans le groupe contrôle. Une proportion de 56% des patients étaient des garçons. Le poids moyen était de 20,6 kg (ET : 8,93).

La croissance des patients était négativement impactée, avec une taille moyenne mesurée debout exprimée en percentile pour l'âge et le genre de 5,8% (9,65%, plage : 0%-45%), un Z-score moyen de -2,17 (ET 1,02 ; plage : -5,0 à -0,1) et un Z-score médian de -2,18. La majorité des patients avait une petite taille (Z score < -2). Les scores mesurés à l'échographie rénale (échelle de 0 à 5) étaient de 0, 1, 2 et 3 pour 77%, 8%, 8% et 7% des patients respectivement. A l'inclusion, 95% des patients présentaient un stade de Tanner 1 et 5% un stade de Tanner 2.

Les patients avaient une déformation du tibia (83,6%), du fémur (80,3%), et/ou une démarche en dedans (57%). Il existait des antécédents d'abcès dentaires chez 34% des patients.

Tableau 1 : Symptomatologie liée XLH - Population FAS

Symptomatologie	Contrôle actif (N=32) n (%)	Burosumab (N=29) n (%)	Population totale (N=61) n (%)
Déformation jambe - tibia/fibula	27 (84,4)	24 (82,8)	51 (83,6)
Déformation jambe – fémur	26 (81,3)	23 (79,3)	49 (80,3)
Démarche en dedans	21 (65,6)	14 (48,3)	35 (57,4)
Abcès dentaires	11 (34,4)	10 (34,5)	21 (34,4)
Genu valgum	6 (18,8)	8 (27,6)	14 (23,0)

Symptomatologie	Contrôle actif (N=32) n (%)	Burosumab (N=29) n (%)	Population totale (N=61) n (%)
Raideurs articulaires	5 (15,6)	8 (27,6)	13 (21,3)
Craniosynostoses	6 (18,8)	4 (13,8)	10 (16,4)
Caries excessives	4 (12,5)	2 (6,9)	6 (9,8)
Malformation de Chiari	1 (3,1)	1 (3,4)	2 (3,3)

Le diagnostic de XLH était basé sur le profil clinique ou biochimique (84% des patients), les antécédents familiaux (84%), les tests génétiques (48%), et/ou autres moyens (21%). La majorité des patients (55/61 [90%]) présentait une mutation pathogène du gène PHEX.

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. Tous les patients avaient un rachitisme à l'inclusion (défini par un score RSS total ≥ 2).

Tableau 2 : Sévérité du rachitisme à l'inclusion - Population FAS

	Contrôle actif (N=32) n (%)	Burosumab (N=29) n (%)	Population totale (N=61) n (%)
Score RSS total			
Moyenne	3,19	3,17	3,18
Ecart-type	1,141	0,975	1,057
Min, Max	2,0 ; 6,5	2,0 ; 6,5	2,0 ; 6,5
Score RSS au genou			
Moyenne	1,73	1,69	1,71
Ecart-type	0,595	0,507	0,551
Min, Max	1,0 ; 4,0	1,0 ; 3,0	1,0 ; 4,0
Concentration sérique phosphatases alcalines (PAL) (U/L)			
Moyenne	523,4	510,8	517,4
Ecart-type	154,42	124,90	140,15
Min, Max	365 ; 1179	295 ; 768	295 ; 1179

► Résultat sur le critère de jugement principal : évolution du score RGI-C total à la semaine 40

Après 40 semaines de traitement, une différence statistiquement significative du score RGI-C total de +1,14 IC95% [+0,83, +1,45] a été mise en évidence en faveur du groupe burosumab ($p < 0,0001$).

Tableau 3 : Scores RGI-C par groupe de traitement - Population FAS

Score RGI-C total	Contrôle actif (N=32)	Burosumab (N=29)
Semaine 40, (ET)	0,77 (0,107)	1,92 (0,110)
Différence [burosumab/contrôle actif] [IC95%]	1,14 [0,83, 1,45]	
p	< 0,0001	

► Résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés

- Proportion de patients répondeurs RGI-C total

Après 40 semaines de traitement, 72% des patients du groupe burosumab et 6% du groupe contrôle étaient répondeurs RGI-C soit un score RGI-C total $\geq +2,0$ (Odd-Ratio = 39, IC95% [7 ; 211] $p < 0,0001$).

Dans le groupe burosumab, 100% des patients présentaient un score RGI-C total $\geq +1,0$ versus 17/32 patients (53%) dans le groupe contrôle. Un score RGI-C total compris entre 0 et 1 concernait 4/32 patients (13%) et un score RGI-C total entre 0 et -1 (aggravation minimale du rachitisme) pour 4/32 patients (13%) dans le groupe contrôle.

- Amélioration clinique du rachitisme au niveau du membre inférieur mesurée par le score RGI-C

Après 40 semaines de traitement, une amélioration a été observée chez 83 à 100% des patients du groupe burosumab versus 31% à 72% des patients du groupe contrôle présentant des anomalies aux 3 sites étudiés au niveau du genou et pour les 4 types d'anomalies constatées. Le site avec la plus grande proportion d'anomalies à l'inclusion était le fémur distal.

Dans le groupe burosumab, des améliorations des anomalies ont été notées chez 97% des patients pour la clarté, 97% pour la séparation, 90% pour les contours irréguliers, 93% pour la concavité. Dans le groupe contrôle, des améliorations des anomalies étaient présentes chez 56% des patients pour la clarté, 31% pour la séparation, 50% pour les contours irréguliers, 36% pour la concavité. Une plus grande proportion de patients du groupe burosumab a présenté des améliorations pour chacun des 4 types d'anomalies aux autres sites par rapport aux patients du groupe contrôle.

- Amélioration clinique du rachitisme mesurée par le score RSS

La diminution du score RSS total et du score RSS au genou était plus importante dans le groupe burosumab que dans le groupe contrôle, avec une différence entre les 2 groupes statistiquement significative en faveur du burosumab ($p < 0,0001$).

Tableau 4 : Score RSS total et score RSS genou par groupe de traitement - Population FAS

Score RSS	Contrôle actif (N=32) n/m (%)	Burosumab (N=29) n/m (%)
Score RSS total		
Inclusion, moyenne (ET)	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)
Semaine 40, moyenne (ET) ^a	2,47 (1,092)	1,13 (0,715)
Variation de l'inclusion à la semaine 40 (ET)	-0,71 (0,138)	-2,04 (0,145)
Différence [burosumab – contrôle actif] (IC95%)	-1,34 (-1,74, -0,94)	
p	< 0,0001	
Score RSS genou		
Inclusion, moyenne (ET)	1,73 (0,595)	1,69 (0,507)
Semaine 40, moyenne (ET) ^a	1,31 (0,504)	0,63 (0,376)
Variation de l'inclusion à la semaine 40 (ET)	-0,41 (0,078)	-1,10 (0,082)
Différence [burosumab – contrôle actif] (IC95%)	-0,69 (-0,91, -0,46)	
p	< 0,0001	

a : N=28 à la semaine 40 pour le groupe burosumab pour les scores RSS total et RSS genou

- Déformations du membre inférieur mesurées par le score RGI-C

A la semaine 40, le score RGI-C des déformations du membre inférieur a mis en évidence une amélioration dans les 2 groupes de traitement avec une moyenne de +0,62 (0,123) dans le groupe burosumab et +0,21 (0,119) dans le groupe contrôle, soit une différence de +0,41 IC95% [+0,07 ; +0,75], $p = 0,0204$.

Chez 14/29 (48%) des patients du groupe burosumab et 4/32 (13%) des patients du groupe contrôle, il était rapporté un score RGI-C de déformation du membre inférieur $\geq 1,0$ (soit une amélioration minimale). Un score RGI-C de déformation du membre inférieur < 0 (soit une aggravation des déformations) a été rapporté chez 3 patients (10%) du groupe burosumab et 7 (22%) patients du groupe contrôle. Les 3 patients du groupe burosumab avec un score RGI-C < 0 ont présenté des améliorations du rachitisme (score RGI-C global positif et diminution du score RSS total). Parmi les 7 patients du groupe contrôle avec un score RGI-C < 0 :

- 4 patients avaient une amélioration de leur rachitisme (score RGI-C global positif et diminution du score RSS total) ;
 - 2 patients avaient un score global RGI-C ≤ 0 et une diminution du score RSS total ;
 - 1 patient avait un score RGI-C global positif et pas de modification du score RSS total.
- Evolution de la phosphatémie

A la semaine 40, les concentrations sériques moyennes (ET) de phosphore ont augmenté dans le groupe burosumab, passant de 2,42 (0,244) mg/dL (0,78 [0,077] mmol/L) à l'inclusion à 3,30 (0,426) mg/dL (1,07 [0,138] mmol/L). Les enfants traités par traitement conventionnel ont rapporté une augmentation des concentrations sériques moyennes de phosphore, mais inférieure par rapport au groupe burosumab. Les concentrations sériques moyennes (ET) de phosphore dans le groupe contrôle ont augmenté de 2,30 (0,257) mg/dL (0,74 [0,082] mmol/L) à l'inclusion à 2,53 (0,339) mg/dL (0,82 [0,111] mmol/L) à la semaine 40. Les variations du taux de phosphore sérique par rapport aux valeurs initiales étaient statistiquement plus importantes dans le groupe burosumab que dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$).

- Réabsorption rénale du phosphate (rapport TmP/GFR)

Dans le groupe burosumab, le seuil rénal du phosphate augmentait de 2,19 (0,389) mg/dL au début de l'étude à 3,31 (0,658) mg/dL à la semaine 40, soit une différence moyenne de 1,16 (0,115) mg/dL. Dans le groupe contrôle, le seuil rénal du phosphate diminuait de 2,30 (0,257) mg/dL au début de l'étude à 1,79 (0,320) mg/dL à la semaine 40, soit une différence moyenne de 0,51 (0,261) mg/dL. L'évolution moyenne du seuil rénal du phosphate était significativement plus importante dans le groupe burosumab que dans le groupe contrôle à tous les points d'observation ($p < 0,0001$). A la semaine 40 de l'étude, l'évolution moyenne du rapport TmP/GFR était de +54% dans le groupe burosumab et de -8% dans le groupe contrôle.

- Concentration sérique en phosphatases alcalines (PAL)

A l'inclusion, l'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne (PAL) (ET) dans le groupe burosumab et dans le groupe contrôle était de 511 U/L (125) et 523 U/L (154) respectivement. Ces valeurs étaient supérieures aux valeurs supérieures de la normale pour les âges des enfants de cette étude (297 à 385 U/L en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant). L'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne dans le groupe burosumab a diminué rapidement. Après 16 semaines de traitement, l'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne dans le groupe burosumab était de 414 U/L (108), soit une diminution de 18%. En comparaison, l'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne des PAL après 16 semaines de traitement dans le groupe contrôle variait peu (+0,4%) par rapport à la valeur l'inclusion avec 521 U/L (144), soit une différence moyenne de l'activité phosphatase alcaline sérique totale de -97 IC95% [-138,-56] U/L, $p < 0,0001$).

- Croissance

La croissance a été évaluée par plusieurs analyses : Z-score, percentile par âge et genre, vitesse de croissance (cm/an) et Z-score de la vitesse de croissance. Les 4 analyses ont montré une croissance dans les 2 groupes de traitement, et des augmentations plus importantes dans le groupe burosumab que dans le groupe contrôle, sans mise en évidence de différence significative.

- Capacité de marche mesurée par le 6MWT (patients âgés de 5 ans ou plus à l'inclusion)

Les mesures effectuées par le test de marche de 6 minutes (6MWT) ont mis en évidence une amélioration de la capacité de marche plus importante chez les patients traités par burosumab par rapport aux patients traités par thérapie conventionnelle, sans mise en évidence de différence

significative. L'analyse de la capacité de marche à l'inclusion mettait en évidence un important déséquilibre entre les groupes de traitement. La distance moyenne parcourue au 6MWT (ET) à l'inclusion était de 385 (86) mètres dans le groupe burosumab et 451 (106) mètres dans le groupe contrôle. La distance moyenne parcourue au 6MWT exprimée en pourcentage de la valeur prédite était de 65,1% (12,1) et 76,2% (14,8) respectivement. Les causes de ce déséquilibre n'ont pas été identifiées.

9.1.2 Qualité de vie

Il s'agissait d'un critère de jugement exploratoire dans l'étude clinique. Les questionnaires PROMIS d'évaluation de la mobilité fonctionnelle physique, de la fatigue et de la douleur étaient administrés aux patients d'âge ≥ 5 ans.

A l'inclusion, il a été mis en évidence une altération de la qualité de vie dans les 3 domaines évalués. Après 40 semaines de traitement, il a été mis en évidence une augmentation significativement plus importante du score de l'inférence de la douleur par rapport à l'inclusion dans le groupe burosumab que dans le groupe contrôle (différence : -5,02 ; IC95% [-9,29 ; 0,75] ; $p=0,0212$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant la mobilité fonctionnelle et la fatigue.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude clinique burosumab versus contrôle actif

Les données de tolérance disponibles correspondaient à l'analyse intermédiaire à la date de clôture de la base au 12/02/2018. La durée moyenne d'exposition dans le groupe burosumab a été de 11,98 mois (2,020) avec une durée d'exposition de 9,5 à 15,8 mois versus une durée moyenne d'exposition de 11,63 mois (2,06) avec une durée d'exposition de 9,2 à 15,7 mois dans le groupe contrôle.

Un taux de 96,6% [28/29] des patients du groupe burosumab versus 81,3% [26/32] des patients du groupe contrôle présentait au moins 1 événement indésirable apparu en cours en traitement (EIAT). Quatre patients ont présenté des EI graves, dont aucun n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs. Six patients rapportaient des EIAT sévères non graves. Les autres EIAT étaient d'intensité modérée ou faible.

Les EI les plus fréquents (fréquence $\geq 20\%$) étaient : fièvre (15/29, 52% dans le groupe burosumab et 6/32 [19%] dans le groupe contrôle), toux (12 [41%], 6 [19%]), arthralgies (11 [38%], 7 [22%]), vomissements (11 [38%], 8 [25%]), nasopharyngite (10 [35%], 13 [41%]), douleur des extrémités (10 [35%], 9 [28%]), céphalées (8 [28%], 5 [16%]), diarrhées (7 [24%], 2 [6%]), réaction au site d'injection (7 [24%], 0 [0%]), abcès dentaires (7 [24%], 3 [9%]), érythème au site d'injection (6 [21%], 0 [0%]), diminution de la vitamine D (6 [21%], 1 [3%]).

L'analyse des données de tolérance concernant les abcès dentaires dans le groupe burosumab mettait en évidence la survenue de trois EI de type abcès dentaire chez un même patient. Les autres abcès dentaires constatés dans le groupe burosumab sont tous survenus chez des patients du même site d'étude en Australie.

Au total, 59% des patients du groupe burosumab (17/29) et 13% des patients du groupe contrôle (4/32) ont rapporté des EI considérés par les investigateurs comme étant au moins possiblement liés au traitement. Les EI les plus fréquents dans le groupe burosumab étaient ceux associés à l'administration sous-cutanée du produit à l'étude : réaction au site d'administration chez 41,4% (12/29) des patients versus 3,1% (1/32). Il s'agissait principalement de réaction, érythème, prurit, rash, œdème.

Au total, 4 patients ont rapporté des EI graves (EIG) : 3/29 patients (10%) dans le groupe burosumab (craniosynostose, infection virale, migraine) et 1/32 patients (3%) dans le groupe contrôle (hématurie). Ces événements étaient de sévérité faible (grade 1) ou modéré (grade 2) et nécessitaient une hospitalisation. Aucun de ces événements n'était considéré comme lié au

traitement par les investigateurs. Aucune modification ni arrêt du traitement par burosumab n'était effectué.

Neuf patients (31%) des patients du groupe burosumab et trois patients (9%) du groupe contrôle rapportaient des EI d'hypersensibilité, dont aucun n'a été considéré comme grave.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 19/2/2018 au 18/8/2018 qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

9.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents rapportés chez les enfants et adolescents traités pendant une durée allant jusqu'à 64 semaines étaient : réactions au site d'injection (57%), céphalées (54%), extrémités douloureuses (42%), vitamine D diminuée (28%), rash (23%), douleur dentaire (19%), abcès dentaire (14%), myalgies (14%) et sensations vertigineuses (11%). »

9.2.4 Plan de gestion des risques

Risques potentiels importants : hyperphosphatémie, minéralisation ectopique, hypersensibilité grave, toxicité reproductive chez la femme, niveaux de PTH augmentés.

Informations manquantes : patients âgés \geq 65 ans, patients avec insuffisance rénale sévère, utilisation à long terme.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Un total de 75 patients a fait l'objet d'une demande d'ATU (n=53 ATU de cohorte d'emblée et n=22 ATU nominatives antérieure).

Tableau 5 : Age des patients lors de la 1^{ère} injection [N=71 patients]

N	71
Age \leq 12 ans	31 (43,7%)
Age > 12 ans	10 (14,1%)
Date de 1 ^{ère} injection non renseignée	30 (42,3%)

Une première analyse sur l'évolution de la phosphatémie médiane entre J0 et jusqu'au 3^{ème} mois a pu être réalisée sur les 39 premiers patients traités (la fin de l'ATU ayant été fixée au 05/11/2018).

	ATU de cohorte d'emblée		ATU nominative préalable	
	Phosphatémie (mmol/l)	Nombre de patients	Phosphatémie (mmol/l)	Nombre de patients
J0	0,74	19	1,19	20
M1	1,17	12	1,29	18
M2	1,20	11	1,19	12
M3	1,13	10	1,16	5

Il n'a pas été mis en évidence de signal particulier de tolérance chez les patients traités dans le cadre des ATU.

09.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle par rapport au traitement assigné et au patient examiné, a comparé l'efficacité et la tolérance du burosumab (non associé au traitement conventionnel) par rapport au traitement médical conventionnel, à savoir une supplémentation orale en phosphate et analogues actifs de la vitamine D, chez 61 patients âgés de 1 à 12 ans (dont 26 enfants âgés entre 1 et 5 ans).

L'âge moyen des patients inclus était de 6,1 ans (ET=3,31) [min=0,8 ans ; max=12,8 ans]. La croissance des patients était négativement impactée, avec une taille moyenne mesurée debout exprimée en percentile pour l'âge et le genre de 5,8% (9,65%, plage : 0%-45%), un Z-score moyen de -2,17 (ET= 1,02 ; [min -5,0 ; max -0,1] et un Z-score médian de -2,18. La majorité des patients avait une petite taille (Z score <-2). Les patients avaient une déformation du tibia (83,6%), du fémur (80,3%), et/ou une démarche en dedans (57%). Il existait des antécédents d'abcès dentaires chez 34% des patients.

Tous les patients avaient été traités par phosphate oral et dérivés actifs de la vitamine D avant l'inclusion dans l'étude, en moyenne 3,8 ans (3,09). Tous les patients avaient un rachitisme à l'inclusion (défini par un score RSS total ≥ 2), avec un score RSS total moyen de 3,18 [2,0-6,5]. Les patients inclus étaient sévèrement atteints et en échec sous traitement conventionnel.

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, $p < 0,0001$. Les résultats ont été en faveur du burosumab sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés incluant notamment :

- la proportion de patients répondeurs RGI-C total (score RGI-C total $\geq +2,0$) avec 72% des patients du groupe burosumab versus 6% du groupe contrôle (Odd-Ratio = 39 IC95% [7 ; 211] $p < 0,0001$).
- le score RSS total avec une différence burosumab versus contrôle actif -1,34 (-1,74, -0,94), $p < 0,0001$ et le score RSS au genou avec une différence burosumab versus contrôle actif -0,69 (-0,91, -0,46), $p < 0,0001$,
- à la semaine 40, les concentrations sériques moyennes (ET) de phosphore ont augmenté dans le groupe burosumab, passant de 2,42 (0,244) mg/dL (0,78 [0,077] mmol/L) à l'inclusion à 3,30 (0,426) mg/dL (1,07 [0,138] mmol/L). L'augmentation dans le groupe contrôle était de moindre ampleur par rapport au groupe burosumab,
- après 16 semaines de traitement, l'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne dans le groupe burosumab était de 414 U/L (108), soit une diminution de 18%. En comparaison, l'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne des PAL après 16 semaines de traitement dans le groupe contrôle variait peu (+0,4%) par rapport à la valeur l'inclusion,

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 ne sont pas exploitables.

Les résultats en termes de qualité de vie, uniquement exploratoires, donc non exploitables, montrent après 40 semaines de traitement, une augmentation significativement plus importante du score de l'inférence de la douleur par rapport à l'inclusion dans le groupe burosumab que dans le groupe contrôle (différence : -5,02 ; IC95% [-9,29 ; 0,75] ; $p = 0,0212$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant la mobilité fonctionnelle et la fatigue.

La durée moyenne d'exposition dans les 2 groupes a été d'un peu plus de 11 mois.

Un taux de 96,6% [28/29] des patients du groupe burosumab versus 81,3% [26/32] des patients du groupe contrôle présentait au moins 1 événement indésirable apparu en cours en traitement (EI). Les EI les plus fréquents (fréquence $\geq 20\%$) étaient : fièvre (52% dans le groupe burosumab versus 19% dans le groupe contrôle), toux (41% versus 19%), arthralgies (38% versus 22%), vomissements (38% versus 25%), nasopharyngite (35% versus 41%), douleur des extrémités (35% versus 28%), céphalées (28% versus 16%), diarrhées (24% versus 6%), réaction au site

d'injection (24% versus 0%), abcès dentaires (24% versus 9%), érythème au site d'injection (21% versus 0%), diminution de la vitamine D (21% versus 3%).

Au total, 59% des patients du groupe burosumab versus 13% des patients du groupe contrôle ont rapporté des EI considérés par les investigateurs comme étant au moins possiblement liés au traitement. 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. Les enfants inclus dans l'étude ne semblent pas avoir développé d'anticorps anti-burosumab.

Discussion :

Compte tenu :

- de la qualité de la démonstration : avec des données d'efficacité et de tolérance reposant sur une étude comparative burosumab (non associé au traitement conventionnel) par rapport au traitement conventionnel, dans cette maladie rare et grave,
- des caractéristiques des patients inclus dans l'étude de phase III : patients sévèrement atteints et ne répondant pas au traitement conventionnel,
- de l'incertitude sur la transposabilité des résultats compte tenu du faible recul de l'étude,
- de l'impact non démontré de CRYSVITA sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

CRYSVITA apporte une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert identifié dans l'XLH sévère chez des patients qui ne répondent pas au traitement conventionnel.

Faute de donnée chez les patients répondeurs au traitement conventionnel, CRYSVITA n'apporte pas de réponse au besoin médical dans cette situation.

09.5 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire doit fournir les résultats de 3 études :

- soumission des résultats actualisés de l'étude UX023-CL201, de phase II de recherche de dose, randomisée, en ouvert, visant à évaluer la pharmacodynamie et la sécurité d'emploi de l'anticorps anti-FGF23 KRN23 chez des enfants âgés de 5 à 12 ans atteints d'hypophosphatémie liée à l'X (juillet 2019).
- soumission des résultats actualisés de l'étude UX023-CL205, de phase II, en ouvert, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la pharmacodynamie et l'efficacité chez des enfants âgés de 1 à 4 ans atteints d'HLX (mai 2020),
- soumission des résultats de l'étude UX023-CL301, de phase III, randomisée, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pharmacodynamie du burosumab versus phosphate oral et analogues de la vitamine D chez des enfants âgés de 1 à 12 ans atteints d'HLX (juillet 2019).

Les études en cours sont les suivantes :

- *X-Linked Hypophosphatemia Registry Protocol (NCT03193476)*
 - Registre observationnel, non interventionnel, multicentrique, prospectif international
 - Date de début : Septembre 2017 (Le registre a débuté en septembre 2017, mais la France n'a commencé à inclure des patients qu'en septembre 2018) - Date de fin : Décembre 2027.
 - Inclusions prévues (prévisionnel) : 1 200 participants.
- *Etude CL-303 (NCT02526160)*
 - Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance du burosumab chez les adultes atteints d'hypophosphatémie liée à l'X.
 - Date de début : Octobre 2015 - Date de fin : Novembre 2018.

- Participants : 134.
- *Etude CL-304 (NCT02526160)*
 - Etude de phase III, internationale, multicentrique, bras unique, en ouvert pour évaluer l'efficacité du burosumab sur l'ostéomalacie chez les adultes atteints d'hypophosphatémie liée à l'X
 - Date de début : Décembre 2015 - Date de fin : Septembre 2018.
 - Participants : 14
- *Etude BUR02*
 - Etude de phase IIIb, internationale, multicentrique, en ouvert pour évaluer la tolérance au long cours et l'efficacité du burosumab chez les adultes atteints d'hypophosphatémie liée à l'X ayant participé aux études UX023-CL303 and UX023-CL304
 - Date de début : Janvier 2019 - Date de fin : Décembre 2019.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez l'enfant, les objectifs du traitement sont d'assurer une minéralisation optimale du squelette et des dents, de favoriser la croissance et de limiter les douleurs et les déformations osseuses².

Il doit être débuté dès que possible après le diagnostic et suivi jusqu'à la fin de la croissance, avec une adaptation permanente des posologies à la croissance, aux événements de la vie et aux complications potentielles du traitement (néphrocalcinose, hyperparathyroïdie). Les objectifs biologiques sont de ramener les concentrations de PAL au plus près de la valeur normale supérieure pour l'âge et de maintenir les valeurs de calciurie et de PTH dans les valeurs normales. La normalisation de la phosphatémie qui, n'est pas ou peu modifiée par le traitement, n'est pas un objectif du traitement conventionnel. En cas de déformations des membres inférieures résiduelles à la fin de la croissance, ou qui menacent les articulations, une chirurgie orthopédique correctrice est proposée. Une prévention des manifestations dentaires par une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et, si besoin, par un traitement spécifique dans un Centre de Référence expert doit être mise en place.

Le traitement actuel de 1^{ère} intention consiste en la prise concomitante d'analogues actifs de la vitamine D : alfacalcidol (UNALFA) ou calcitriol (ROCALTROL) et de supplément oral de phosphate en plusieurs prises quotidiennes. Les prises de phosphate doivent être séparées de 4 heures au minimum, et ne doivent pas être concomitantes des apports alimentaires en calcium (intervalle de 20 minutes avec les biberons, lait et laitages).

Le traitement est ajusté de façon trimestrielle, sur des paramètres cliniques incluant la croissance, le poids, les déformations osseuses, les douleurs, l'atteinte dentaire et des paramètres para-cliniques comme les PAL, la calciurie et la PTH.

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).

A ce jour, dans la plupart des cas, les experts proposent de continuer le traitement chez l'adulte, mais la pertinence de la poursuite du traitement sera évaluée lors de la consultation de transition².

Certains objectifs thérapeutiques du traitement par burosumab diffèrent de ceux du traitement par analogues de la vitamine D et suppléments de phosphate. En effet, le burosumab qui agit directement sur l'anomalie primaire responsable de la maladie, permet d'obtenir une phosphatémie dans les limites de la normale et une synthèse endogène de la forme active de la vitamine D. A l'inverse, le traitement par phosphore et vitamine D peut augmenter la production de FGF23.

Place de CRYSVITA 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 :

- 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.

La place chez les patients qui seraient répondeurs aux traitements conventionnels n'est pas connue, faute de donnée.

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.

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.

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.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

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

011.1 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 et pouvant se poursuivre à l'âge adulte.

► CRYSVITA est un traitement à visée curative de la maladie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de CRYSVITA est important, avec toutefois, un recul limité à 40 semaines dans une étude ayant inclus des enfants âgés d'un an et plus et des adolescents en phase de croissance osseuse, atteints de formes sévères de XLH (avec signes radiographiques d'atteinte osseuse) non répondeurs au traitement conventionnel ou de formes sévères compliquées. Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse avec signes radiographiques d'atteinte osseuse et qui seraient répondeurs au traitement conventionnel.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► 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 sévère réfractaire au traitement conventionnel (2^{ème} ligne) ou de forme sévère compliquée (1^{ère} ligne) (cf. paragraphe 010).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa rareté,
- du besoin médical non couvert en traitement curatif de l'hypophosphatémie liée à l'X sévère en échec au traitement conventionnel,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié en termes d'impact sur la morbi-mortalité en raison du recul limité et sans démonstration d'un impact sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée fournie sur un éventuel impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, maintien de la chaîne du froid ...)

CRYSVITA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CRYSVITA est :

- **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.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 :

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de burosumab en monothérapie par rapport aux traitements conventionnels, comparateur cliniquement pertinent, après 40 semaines de traitement sur l'amélioration d'un critère radiologique,
- de la quantité d'effet supplémentaire jugée cliniquement pertinente dans cette population de patients sévères et non répondeurs au traitement conventionnel,
- de l'absence de donnée d'efficacité sur la croissance et l'évolution dentaire, compte tenu du recul limité de l'étude, et du temps nécessaire pour pouvoir observer un gain sur ces deux critères de jugement,
- de l'absence de donnée de qualité de vie exploitable,
- des incertitudes sur la tolérance au long cours de cet anticorps monoclonal,

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

Autres situations cliniques : sans objet

011.3 Population cible

Les données disponibles dans la littérature établissent la prévalence de la XLH à environ 1/20 000 individus^{3,4,5}. En appliquant cette prévalence à la population d'enfants âgés d'un an et plus et d'adolescents (< 18 ans) en France métropolitaine (soit 14,05 millions¹⁷), on obtient 700 enfants et adolescents atteints de XLH. Selon avis d'experts, environ la moitié, soit 350 enfants, seraient éligibles au traitement par burosumab. L'incidence de la XLH serait inférieure à 30 par an⁴. Le nombre total de patients traités dans le cadre de l'ATU est de 75 patients.

Estimation

La population cible de CRYSVITA 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, ne peut être déterminée avec précision mais elle est estimée à un maximum de 350 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne :

- un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'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, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée » et aux posologies de l'AMM.
- un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'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, atteints de forme sévère non réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère non compliquée. »

¹⁷ Données INSEE au 1^{er} janvier 2018.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu :

- des modalités de son administration en sous-cutanée toutes les 2 semaines,
- de la durée optimale de traitement par CRYSVITA qui ne peut être déterminée, mais avec, conformément à l'AMM, une prescription possible jusqu'à l'adolescent en phase de croissance,

la Commission s'interroge sur la seule demande d'inscription aux collectivités et souhaiterait que la possibilité d'une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux soit étudiée, à la condition que les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier.

► Demandes de données

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 (cf paragraphe 09.5) 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.