

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

burosumab

**CRYSVITA 10 mg, 20 mg et  
30 mg,****solution injectable****Réévaluation à la demande de la CT****Adopté par la Commission de la transparence le 10 janvier 2024**

- Hypophosphatémie liée à l'X
- Enfant ( $\geq 1$  an) et adolescent ( $\leq 17$  ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement 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. »**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Le burosumab a démontré sa supériorité par rapport au traitement conventionnel chez des patients pédiatriques sévèrement atteints précédemment traités par le traitement conventionnel. On ne dispose pas de données d'efficacité du burosumab chez des patients moins sévèrement atteints ou répondeurs au traitement conventionnel. Toutefois, compte tenu de l'efficacité observée avec une tolérance acceptable et un recul plus long, <b>le burosumab, en monothérapie, est un traitement de 1ère intention 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. Le burosumab représente une possibilité thérapeutique dans les formes sévères réfractaires pour des patients déjà sous traitement conventionnel (en 2ème intention).</b>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b> 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.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Progrès thérapeutique modéré par rapport aux traitements conventionnels.</b> Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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,</li> <li>– de la quantité d'effet supplémentaire jugée cliniquement pertinente dans une population de patients pédiatriques et adolescents sévèrement atteints et non répondeurs au traitement conventionnel,</li> </ul>

- du recul supplémentaire apporté par les résultats à 64 et 88 semaines qui suggèrent un maintien de l'efficacité avec une tolérance acceptable,
- de l'absence de données de qualité de vie exploitables dans cette maladie à fort impact sur ce critère,
- du profil de tolérance du burosumab bénéficiant d'un recul plus long, jugé acceptable, au regard du profil de tolérance des traitements conventionnels, notamment marqué par la survenue de complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose,
- des contraintes d'administration du traitement conventionnel particulièrement impactantes pour les patients pédiatriques et leur entourage,

**La Commission considère que CRYSVITA (burosumab) 10 mg, 20 mg, 30 mg solution injectable, 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.**

<b>Population cible</b>	<b>La population cible est estimée au maximum à 600 patients.</b>
<b>Demande de données</b>	<p>En réponse aux demandes de la CT formulées dans l'avis du 23 janvier 2019 et du 2 juin 2021, une étude post-inscription est en cours basée sur un registre international, multicentrique, prospectif, observationnel des patients atteints d'hypophosphatémie liée à l'X (XLH). L'objectif principal de ce registre est de collecter des données sur les caractéristiques des patients pédiatriques, adolescents et adultes atteints de XLH, ainsi que des données d'efficacité et de tolérance des traitements à long terme.</p> <p>Dans le cadre de la présente réévaluation le laboratoire a fourni une analyse des données du registre sur une cohorte de patients traités en France par burosumab, mais en l'absence de résultats d'efficacité ou de tolérance, ces données fournissent des informations très parcellaires qui ne répondent pas à la demande de la Commission.</p> <p>Le rapport final de ce registre dont la période d'inclusion s'étendra d'octobre 2017 à septembre 2028 est attendu pour décembre 2028.</p> <p><b>La Commission réévaluera CRYSVITA (burosumab) dans l'indication de l'XLH sur la base du rapport final du registre et de toute autre donnée disponible, dans un délai maximal de 5 ans.</b></p>
<b>Recommandations particulières</b>	<p>Considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les 2 premières injections soient réalisées en milieu hospitalier,</li> <li>– les décisions d'instauration et d'arrêts de traitement par CRYSVITA (burosumab) doivent être prises après proposition documentée issue de réunion de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, ainsi que des maladies rénales rares.</li> </ul>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 23 janvier 2019)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	10
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Rappel des données de sécurité précédemment examinées par la Commission (avis du 23 janvier 2019)	16
3.3.2 Nouvelles données de sécurité	17
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	18
3.4 Données d'utilisation	19
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>21</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>22</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Réévaluation</b>
<b>Précisions</b>	Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la CT. Dans son avis d'inscription du 23/01/2019, la Commission a souhaité être destinataire des résultats à plus long terme des études de phase II (UX023-CL201, UX023-CL205) et de phase III (UX023-CL301), demandés par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Dans son avis d'inscription du 23/01/2019 et d'extension d'indication du 2/06/2021, elle a souhaité avoir connaissance d'une analyse des patients traités par burosumab inclus dans le registre comprenant les caractéristiques des patients, des données d'efficacité et de tolérance. La Commission a souhaité réévaluer CRYSVITA (burosumab) dans le délai maximal de 5 ans.
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « 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 »  <b>Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation :</b> « Traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse <sup>1</sup> présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse. »
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées</b>	burosumab (M05BX05) <b>CRYSVITA 10 mg, solution injectable</b> – 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 1 0) <b>CRYSVITA 20 mg, solution injectable</b> – 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 2 7) <b>CRYSVITA 30 mg, solution injectable</b> – 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 452 3 4)
<b>Liste concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	KYOWA KIRIN PHARMA (Exploitant)
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : <b>19 février 2018</b> Date des rectificatifs et teneur : <b>30 septembre 2020 (extension d'indication chez l'adolescent ayant terminé sa croissance osseuse et l'adulte)</b> AMM conditionnelle requalifiée en AMM complète le 21 septembre 2022. <sup>2</sup> Plan de gestion des risques avec étude de tolérance interventionnelle post AMM. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui <sup>3</sup>
<b>Conditions et statuts</b>	– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Liste I</li><li>• Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)</li></ul>

<sup>1</sup> La réévaluation fait suite à la fourniture des résultats finaux des études examinées dans l'avis de la Commission du 23 janvier 2019 qui concernaient les patients pédiatriques et adolescents en phase de croissance osseuse.

<sup>2</sup> Décision de la commission européenne. Brussel, 21.9.2022 C(2022) 6893 final

<sup>3</sup> European Medicines Agency decision P/0411/2022 of 30 September 2022 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for burosumab (Crysvita), (EMA-001659-PIP01-15-M06).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en pédiatrie, en endocrinologie, diabète et nutrition, en néphrologie, en rhumatologie, en médecine interne, en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie</li> <li>• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> </ul> <p>– <b>Statuts particuliers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament orphelin (15/10/2014)</li> <li>• ATU nominatives (janvier 2018) puis ATU de cohorte (13/02/2018), prise en charge temporaire en mai 2021<sup>4</sup>.</li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>« La dose initiale recommandée chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans est de 0,8 mg/kg de poids corporel administrée toutes les deux semaines. Les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches. La dose maximale est de 90 mg. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un médicament affectant la structure et la minéralisation osseuse.
<b>Mécanisme d'action</b>	Le burosumab est un anticorps IgG1 monoclonal humain recombinant anti-FGF23 qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et inhibe son activité.
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, CRYSVITA (burosumab) a l'AMM aux Etats-Unis dans une indication plus large, à savoir chez les enfants dès l'âge de 6 mois.</p> <p>CRYSVITA (burosumab) est pris en charge au Royaume-Uni, Allemagne dans l'indication de l'AMM. En Belgique, en Espagne, en Italie et aux Pays-Bas, CRYSVITA (burosumab) est pris en charge dans un périmètre restreint, proche des critères d'éligibilité de l'étude UX023-CL301.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	CRYSVITA (burosumab) est également indiqué dans l'hypophosphatémie liée à l'X chez l'adulte et l'hypophosphatémie liée au FGF23. (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>La CT a déjà évalué CRYSVITA (burosumab) dans l'indication suivante (avis du 23/01/2019)<sup>5</sup> : « Traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse » et lui a octroyé un SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– 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.</li> </ul> <p>La Commission a octroyé une ASMR III par rapport au traitement conventionnel.</p>

<sup>4</sup> Arrêté du 6 mai 2021 relatif à la prise en charge précoce d'une spécialité pharmaceutique en application du II de l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale et du II de l'article R. 163-32-1 du même code.

<sup>5</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de CRYSVITA. 23 janvier 2019.

	<p>La Commission a émis un avis du 3 février 2021 relatif à la prise en charge temporaire dans deux sous-populations de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes.</p> <p>Dans un avis du 2 juin 2021, la Commission a évalué l'extension d'indication 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 et lui a octroyé un SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– important dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X des formes sévères réfractaires au traitement conventionnel ou des formes sévères compliquées <ul style="list-style-type: none"> <li>• chez les adolescents ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse ayant terminé leur croissance osseuse et chez les adultes,</li> <li>• 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.</li> </ul> </li> </ul> <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.</li> </ul> <p>La Commission a octroyé une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les adolescents ayant terminé la phase de croissance osseuse ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes.</p>
<p><b>Evaluation par la Commission</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 20 décembre 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 10 janvier 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : non</li> <li>– Expertise externe : oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

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 phosphate<sup>6</sup>. 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).

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le diagnostic peut être fait précocement lors d'un dépistage familial après la découverte d'un 1<sup>er</sup> 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

<sup>6</sup> 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.

chevilles, des douleurs osseuses (prédominant aux genoux et membres inférieurs), une limitation du périmètre de marche, une craniosténose.

La confirmation diagnostique est faite devant l'association des signes suivants :

- 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 des 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.

À 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/calcifcations et des enthésopathies (ossifications des enthèses) une faiblesse musculaire à prédominance proximale avec asthénie et des atteintes dentaires sévères.

## Épidémiologie

L'incidence de l'hypophosphatémie liée à l'X est estimée à environ 3,9/100 000 naissances. Sa prévalence est estimée entre 1,7 et 4,8/100 000 individus.<sup>7,8,9.</sup>

## 2.2 Prise en charge actuelle

Du fait des multiples atteintes, 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 du XLH repose sur l'administration conjointe d'une supplémentation orale pluriquotidienne par phosphate et d'analogues actifs de la vitamine D dans le but de 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 dents.<sup>10</sup> Un début précoce du traitement permettrait d'optimiser la taille à l'âge adulte ainsi que les paramètres biologiques et radiologiques. Ce traitement par phosphore et analogues de la vitamine D nécessite 4 à 6 prises par jour, avec une prise nocturne souvent nécessaire.<sup>6</sup>

Chez l'enfant, les objectifs du traitement sont d'assurer une minéralisation optimale du squelette et des dents, de promouvoir la croissance et de limiter les douleurs et les déformations osseuses. Il doit être instauré dès que possible après le diagnostic et poursuivi au moins jusqu'à la fin de la croissance. Les posologies sont en permanence adaptées à la croissance, aux événements de la vie et aux complications potentielles du traitement (néphrocalcinose, hyperparathyroïdie). Ainsi la surveillance paraclinique (biologique et rénale) doit être régulière.

Ce traitement peut exposer les enfants à des complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose. 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,

<sup>7</sup> ORPHANET. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Number 1 2022.

<sup>8</sup> Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* juill 2019;15(7):435-55.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Linglart A, Bioso-Duplan M, Briot K et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections* 2014; 3 : 13-30.

leur douleur et leurs déformations. Les patients qui ont des déformations des membres inférieurs résiduelles à la fin de la croissance, ou qui menacent les articulations, peuvent subir une/des chirurgie(s) orthopédique(s) correctrice(s).

Chez l'adulte, le traitement est continué ou repris lorsque les patients sont symptomatiques (douleurs musculosquelettiques, fractures, ostéomalacie, fatigue) ou lors de certaines situations (grossesse, ménopause, allaitement, chirurgie dentaire ou orthopédique).

Actuellement, le traitement par burosumab a une place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention dans les formes sévères compliquées et en 2<sup>nde</sup> intention dans les formes réfractaires au traitement conventionnel (cf paragraphe 5.1).

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation. 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<sup>ère</sup> intention consiste en la prise concomitante et chronique de dérivés actifs de la vitamine D (calcitriol, alfacalcidol) et une supplémentation orale pluriquotidienne de phosphate. Il est à 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.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux recommandés ayant une AMM

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Spécialité à base de phosphate</b>				
PHOSPHONEUROS (phosphate monocalcique monohydraté, acide phosphorique concentré, glycérophosphate de magnésium, phosphate disodique) Bouchara Recordati	Rachitisme Hypophosphorémique	13/12/2017 (RI)	Important	ASMR V par rapport à PHOSPHORE ALKO
<b>Spécialités à base d'analogues actifs de la vitamine D</b>				
ROCALTROL (calcitriol) Roche SAS	Ostéomalacies vitamino-résistantes Rachitismes vitaminorésistants	05/10/2016 (RI)	Important	
UN-ALPHA (Alfacalcidol) Léo Pharma	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]	08/01/2020 (RI)	Important	

RI : Renouvellement d'inscription

### ➔ Traitements 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, ...).

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles qui n'ont pas d'AMM spécifique dans le traitement de l'XLH et sont recommandées. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer de spécialités efficaces et bien tolérées, avec une formulation galénique adaptée à la pédiatrie dans le traitement de l'XLH.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial de CRYSVITA (burosumab) dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse avait principalement reposé sur :

- une étude de phase II (UX023-CL201), randomisée, en ouvert, de recherche de dose 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 ;
- une étude de phase II (UX023-CL205), 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 ;
- une étude de phase III (UX023-CL301), randomisée, en ouvert, comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de burosumab par rapport au traitement médical conventionnel (supplémentation orale en phosphate et analogues actifs de la vitamine D) chez 61 patients âgés de 1 à 12 ans et atteints de XLH.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation correspondent aux résultats actualisés des études UX023-CL201<sup>11</sup>, UX023-CL205<sup>12</sup> et UX023-CL301<sup>13,14</sup> ainsi qu'à l'actualisation des données de tolérance. Les résultats des études de phase II non comparatives, de niveau de preuve inférieur à l'étude comparative de phase III, n'avaient pas été présentés dans l'avis du 23/01/2019 et ne sont pas présentés dans le présent avis. Les principaux résultats de l'étude de phase III déjà examinés dans l'avis du 23/01/2019 sont rappelés ci-après.

Dans l'avis d'inscription de CRYSVITA (burosumab) en date du 23 janvier 2019, la Commission a souligné l'importance de la mise en place d'un registre de l'hypophosphatémie liée à l'X afin de pouvoir analyser les caractéristiques des patients inclus traités par burosumab ainsi que les données d'efficacité et de tolérance avec le burosumab. Le laboratoire a fourni une analyse à la date du 30 novembre 2022 des patients traités en France par burosumab inclus dans le registre X-Linked Hypophosphatemia Registry (NCT03193476) (cf. paragraphe 3.4).

<sup>11</sup> Linglart A, et al. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):813-824.

<sup>12</sup> Whyte MP, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1–4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* mars 2019;7(3):189-99.

<sup>13</sup> Kubota T, et al. Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphataemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. *Adv Ther.* 2023 Apr;40(4):1530-1545. doi: 10.1007/s12325-022-02412-x. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36719566; PMCID: PMC9887240.

<sup>14</sup> Padidela R, et al. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int.* 2021 May;108(5):622-633.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 23 janvier 2019)

Dans l'avis du 23 janvier 2019, la Commission avait évalué les résultats de l'étude de phase 3, UX023-CL301, portant sur 61 enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X, sur le critère de jugement primaire, à savoir l'évolution du rachitisme à la semaine 40 mesurée par le score RGI-C global et les critères de jugement secondaires mesurés à la semaine 40<sup>15</sup>, à savoir : changement du score de sévérité du rachitisme (RSS) basal aux poignets et aux genoux, changement de l'apparence radiographique du rachitisme et des déformations osseuses mesurées par l'Impression Globale de Changement Radiographique (RGI-C) global, des genoux, des poignets et des os longs, croissance (hauteur mesurée debout, hauteur mesurée assis, longueurs des membres), capacité de marche (6MWT, test de marche de six minutes), handicap fonctionnel et douleur (POSNA-PODCI, outil de recueil des données de patients pédiatrique de la société américaine de chirurgie orthopédique infantile).

### 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Les nouvelles données d'efficacité portent sur les critères de jugement principal et secondaires avec une évaluation à plus long terme, jusqu'à 88 semaines.

#### 3.2.2.1 Etude UX023-CL301

##### Rappel sur l'objectif et le schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de burosumab comparé au traitement conventionnel à base de phosphate oral et des dérivés actifs de la vitamine D en termes d'évolution du rachitisme à la semaine 40 mesurée par le score RGI-C global (critère de jugement principal). L'étude a inclus 61 patients pédiatriques atteints d'hypophosphatémie liée à l'X.

La durée de la phase contrôlée, ouverte de l'étude a été de 64 semaines avec une phase d'extension en ouvert prévue jusqu'à 140 semaines.

L'étude a débuté en juillet 2014 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse finale a eu lieu le 12/02/2018.

##### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe burosumab (n = 29) : 0,8mg/kg 1 fois toutes les 2 semaines (Q2S). La dose pouvait être augmentée à 1,2 mg/kg selon des conditions pré-spécifiées dans le protocole (posologie AMM).
- Groupe contrôle (n = 32) : doses pluriquotidiennes de phosphate oral et de dérivés actifs de la vitamine D.

**Durée de l'étude :** 64 semaines (avec une évaluation du critère de jugement principal à 40 semaines). A la suite de l'amendement au protocole n°1, une phase d'extension en ouvert a été ajoutée portant la durée de l'étude à 140 semaines au maximum (pour les patients en Europe notamment).

<sup>15</sup> Les résultats sur les critères de jugement liés à la croissance (score RGI-C, Z-score Z pour la taille et Z-score pour la vitesse de croissance) sont descriptifs à la semaine 40, car l'analyse principale de ces critères de jugement a eu lieu à la semaine 64

Les patients inclus dans le groupe contrôle actif ont ensuite été traités par burosumab pendant la phase d'extension, avec une période de wash-out prévue de 2 semaines entre les semaines 64 et 66. Les patients inclus dans le groupe burosumab ont poursuivi le traitement par burosumab.

**Stratification** : La randomisation a été stratifiée selon les critères de sévérité du rachitisme (score RSS<sup>16</sup> total  $\leq 2,5$  vs  $> 2,5$ ), l'âge ( $< 5$  ans et  $\geq 5$  ans) et la région géographique (Japon vs reste du monde).

## Critères de jugement

### Le critère de jugement principal a été :

- évolution du rachitisme à la semaine 40 mesurée par le score RGI-C global évaluée par trois radiologues en aveugle par rapport au traitement assigné et au patient examiné.

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 ordinaire en 7 points pour évaluer le changement au niveau des mêmes anomalies que celles cotées avec l'échelle RSS<sup>17</sup>. 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 validées.

Seule l'analyse du critère de jugement principal inclut un contrôle du risque alpha afin de maintenir un risque  $\alpha$  à 0,05 en formulation bilatérale. Une analyse de covariance (ANCOVA) avec un ajustement de l'effet du traitement sur la sévérité du rachitisme et l'âge à l'inclusion a été réalisée.

### Les principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés ont été :

- changement du score de sévérité du rachitisme (RSS<sup>17</sup>) basal aux poignets et aux genoux,
- changement de l'apparence radiographique du rachitisme et des déformations osseuses mesurées par l'Impression Globale de Changement Radiographique (RGI-C) global, des genoux, des poignets et des os longs,
- croissance (hauteur mesurée debout, hauteur mesurée assis, longueurs des membres)
- capacité de marche (6MWT, test de marche de six minutes<sup>18</sup>),
- handicap fonctionnel et douleur (POSNA-PODCI, outil de recueil des données de patients pédiatrique de la société américaine de chirurgie orthopédique infantile).

Les analyses des critères de jugement secondaires, planifiées a priori, sur la proportion de patients répondeurs RGI-C, l'amélioration clinique du rachitisme au niveau du membre inférieur mesurée par le score RGI-C, l'amélioration clinique du rachitisme mesurée par le score RSS, la capacité de marche, le handicap fonctionnel et la douleur sont exploratoires.

<sup>16</sup> Rickets Severity Score (score de sévérité du rachitisme)

<sup>17</sup> Score de sévérité du rachitisme. Méthode de cotation radiographique développée pour évaluer la sévérité du rachitisme carentiel 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.

<sup>18</sup> Test de marche fonctionnel dans lequel la distance que le client peut marcher en six minutes est évaluée. Les scores vont de zéro mètre ou pied pour les patients qui sont non-ambulateurs aux limites maximales pour un individu normal en santé (approximativement 900 mètres ou 3000 pieds).

## Analyses statistiques

Une analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires « clés » a été prévue à 40 semaines. L'analyse des critères de jugement secondaires liés à la croissance et la déformation des membres inférieurs mesurées par le score RGI-C a été prévue à la semaine 64.

## Population de l'étude

Un total de 61 patients a été randomisé dont 29 dans le groupe burosumab et 32 dans le groupe contrôle actif (doses pluriquotidiennes de phosphate oral et de dérivés actifs de la vitamine D).

Il est à noter qu'environ 50% des patients ont présenté des déviations majeures au protocole (31 patients (51%)).

Tableau 2 : Déviations majeures au protocole - Etude UX023-CL301

	Groupe contrôle actif→burosumab (N = 32) n (%)	Groupe burosumab→burosumab (N = 29) n (%)	Total (N = 61) n (%)
Patients présentant une déviation majeure du protocole <sup>a</sup>	13 (40,6)	18 (62,1)	31 (50,8)
Procédure non effectuée	3 (9,4)	9 (31,0)	12 (19,7)
Consentement éclairé	4 (12,5)	3 (10,3)	7 (11,5)
Procédure effectuée en dehors de la fenêtre	1 (3,1)	1 (3,4)	2 (3,3)
Distribution d'un produit de recherche	1 (3,1)	2 (6,9)	3 (4,9)
Autre	8 (25,0)	8 (27,6)	16 (26,2)

a Les patients pouvaient avoir > 1 écart majeur au protocole

Parmi ces 61 patients ayant terminé la période initiale de traitement de 64 semaines, 51 sont entrés dans la phase d'extension : 25 patients dans le groupe burosumab→burosumab et 26 dans le groupe contrôle actif→burosumab (7 patients non éligibles et 3 ayant préféré utiliser la spécialité commerciale).

Les patients inclus pendant la phase d'extension pouvaient sortir de l'étude pour recevoir du burosumab commercialisé, selon la disponibilité dans leur région géographique.

Tableau 3 : Répartition des patients au cours de la phase d'extension - Etude UX023-CL301

	Groupe contrôle actif→burosumab (N = 26) n (%)	Groupe burosumab→burosumab (N = 25) n (%)	Total (N = 51) n (%)
Patients ayant terminé la semaine 68	26 (100,0)	25 (100,0)	51 (100,0)
Patients ayant terminé la semaine 76	26 (100,0)	24 (96,0)	50 (98,0)
Patients ayant terminé la semaine 88	20 (76,9)	20 (80,0)	40 (78,4)
Patients ayant terminé la semaine 112	7 (26,9)	2 (8,0)	9 (17,6)
Patients ayant terminé la semaine 124	1 (3,8)	1 (4,0)	2 (3,9)
Patients ayant terminé la semaine 140	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

## Caractéristiques démographiques

Pour rappel, les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception du Z-score moyen qui était plus élevé dans le groupe contrôle (-2,05) que dans le groupe burosumab (-2,32).

Une majorité (56%) des patients étaient des filles. L'âge moyen à l'instauration du traitement était de 6,3 (ET= ± 3,31) ans (min-max : 1 -12,9 ans).

Un total de 26 patients (42,6%) âgés entre 1 et 5 ans ont été inclus dont 14 dans le groupe burosumab et 12 dans le groupe contrôle. Le poids moyen était de 20,6 kg (ET= ± 8,93).

## Caractéristiques de la maladie

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 respectivement pour 77%, 8%, 8% et 7% des patients. A l'inclusion, 95% des patients présentaient un stade de Tanner<sup>19</sup> 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 4 : Symptomatologie à l'inclusion des patients - Etude UX023-CL301

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)
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  $\geq 2$ ).

<sup>19</sup> La classification de Tanner est une échelle utilisée pour évaluer cliniquement et suivre l'évolution de la puberté en cotant de 1 à 5 le développement mammaire (St 1 = prépuberté) Stade 5 = puberté achevée. Les règles apparaissent souvent au stade de Tanner 4.

Tableau 5 : Score RSS et concentration sérique des PAL à l'inclusion - Etude UX023-CL301

Symptomatologie	contrôle actif (N = 32) n (%)	burosumab (N = 29) n (%)	Population totale (N = 61) n (%)
<b>Score RSS total</b>			
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
<b>Score RSS au genou</b>			
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
<b>Concentration sérique phosphatases alcalines (PAL) (U/L)</b>			
Moyenne	523,4	510,8	517,4
Ecart-type	154,42	124,90	140,15
Min, Max	365 ; 1179	295 ; 768	295 ; 1179

### Résultats sur le critère de jugement principal

Après 40 semaines de traitement, une différence statistiquement significative du score RGI-C total de +1,14 IC95% [+0,83, +1,45] avait été mise en évidence en faveur du groupe burosumab ( $p < 0,0001$ ).<sup>20</sup>

Les nouveaux résultats versés dans le cadre de cette réévaluation correspondent aux données de la semaine 64 et de la phase d'extension (semaine 88).

Tableau 6 : Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude UX023-CL301 (évalués aux semaines 40, 64 et 88)

	Phase principale de traitement				Phase d'extension		
	Changement depuis la baseline [n]				Changement depuis la baseline [n]		
		N,(%)		P-value		N,(%)	
	Semaine d'analyse	contrôle (n=32)	burosumab (n=29)		Semaine d'analyse	contrôle → burosumab (n=26)	burosumab → burosumab (n=25)
Score RGI-C	40	+0,77 (0,107) [32]	+1,92 (0,110) [29]	<0,0001	88	+1,89 (0,090) [15]	+2,11 (0,111) [6]
Global	64	+1,03 (0,136) [32]	+2,06 (0,072) [29]	<0,0001			

### Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha (aucun ajustement sur la multiplicité des critères et des analyses), les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et sont présentés à titre informatif.

Les nouveaux résultats versés dans le cadre de cette réévaluation correspondent aux données de la phase principale (semaine 64) et à celles de la phase d'extension (semaine 88).

<sup>20</sup> Résultats évalués lors de la demande initiale d'inscription (23/02/2019)

Tableau 7 : Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha de l'étude UX023-CL301 (évalués aux semaines 40, 64 et 88)

Critère de jugement secondaire non hiérarchisés	Phase principale de traitement Changement par rapport à la baseline %, [n]			Phase d'extension Changement par rapport à la baseline %, [n]			
	Semaine	Groupe contrôle actif (N = 32)	Groupe burosumab (N = 29)	p	Se-main	Groupe contrôle actif → burosumab (N = 26)	Groupe burosumab → burosumab (N = 25)
Score RGI-C global ≥ +2.0	40	6% [32]	72% [29]	< 0,0001 <sup>d</sup>	88	87% [15]	100% [6]
	64	19% [32]	86% [29]	0,0002 <sup>c</sup>			
Score RSS Total % de variation moyenne par rapport à la valeur initiale (les diminutions indiquent une amélioration)	40	-23% [32]	-64% [29]	< 0,0001 <sup>b,e</sup>	88	-65% [15]	-70% [6]
	64	-32% [32]	-70% [29]	< 0,0001 <sup>b,e</sup>			
Déformation des membres inférieurs ; évaluée par le score RGI-C LS moyenne <sup>a</sup> (SE) (les valeurs positives indiquent une amélioration)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	0.0162 <sup>b,e</sup>	88	+0,73 (0,211) [15]	+1,61 (0,369) [6]
	64	+0,29 (0,119) [32]	+1,25 (0,170) [29]	< 0,0001 <sup>c</sup>			
PAL sérique % de variation moyenne par rapport à la valeur initiale (les diminutions indiquent une amélioration), U/L	40	-7% [32]	-24% [29]	< 0,0001 <sup>e,c</sup>	88	-29% [16]	-32% [11]
	64	-5% [32]	-33% [29]	< 0,0001 <sup>e,c</sup>			
Phosphatémie Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (SE), mg/dL	40	+0,20 (0,061) [32]	+0,92 (0,080) [29]	< 0,0001 <sup>c</sup>	88	+0,98 (0,108) [16]	+1,00 (0,174) [11]
	64	+0,21 (0,062) [32]	+0,91 (0,078) [29]	< 0,0001 <sup>c</sup>			
Taille ; Z-score (l'analyse primaire pour la croissance est la semaine 64) Variation moyenne par rapport à la valeur initiale	40	+0,03 (0,031) [32]	+0,16 (0,052) [29]	0,0408 <sup>f,c</sup>	88	+0,07 (0,082) [16]	+0,30 (0,135) [13]
	64	+0,02 (0,035) [32]	+0,17 (0,066) [29]	0,0490 <sup>c</sup>			
Z-Score de de croissance (l'analyse primaire pour la croissance est la semaine 64) Variation moyenne par rapport à la valeur initiale	40	+0,73 (0,339) [22]	+1,76 (0,337) [22]	0,0386 <sup>f,c</sup>	88	+0,02 (0,294) [12]	+1,30 (0,602) [10]
	64	+0,41 (0,265) [22]	+1,53 (0,264) [22]	0,0047 <sup>c</sup>			
Capacité de marche mesurée par le 6MWT Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (m)	40	+4 (14) [20]	+47 (16) [13]	0,0514 <sup>c</sup>	88	+65 (25) [11]	+86 (16) [10]
	64	+29 (17)	+75 (13)	0,0399 <sup>c</sup>			

Critère de jugement secondaire non hiérarchisés	Phase principale de traitement			Phase d'extension			
	Changement par rapport à la baseline %, [n]			Changement par rapport à la baseline %, [n]			
	Semaine	Groupe contrôle actif (N = 32)	Groupe burosumab (N = 29)	p	Se-main	Groupe contrôle actif → burosumab (N = 26)	Groupe burosumab → burosumab (N = 25)
		[20]	[13]				
Distance moyenne parcourue au 6MWT exprimée en pourcentage de la valeur pré-dite	40	-1,1% (2,2) [20]	+5,6% (2,6) [13]	0,0633 <sup>c</sup>	88	+5,9% (3,9) [11]	+10,4% (2,8) [10]
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale	64	+1,9% (2,8) [20]	+9,2% (2,1) [13]	0,0496 <sup>c</sup>			

<sup>a</sup> Les valeurs des semaines 40 et 64 sont la moyenne LS et les valeurs de la semaine 88 sont la moyenne arithmétique ;

<sup>b</sup> Valeur de p bilatérale par modèle ANCOVA

<sup>c</sup> Valeur de p bilatérale par modèle GEE

<sup>d</sup> Valeur de p bilatérale par modèle de régression logistique

<sup>e</sup> La valeur p est basée sur le changement moyen par rapport à la ligne de base, et non sur le pourcentage de changement

<sup>f</sup> Les valeurs de p pour les critères de jugement liés à la croissance (score RGI-C, Z-score Z pour la taille et Z-score pour la vitesse de croissance) sont descriptifs à la semaine 40, car l'analyse principale de ces critères de jugement a eu lieu à la semaine 64

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude UX023-CL301 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires PROMIS<sup>21</sup> d'évaluation de la mobilité fonctionnelle physique, de la fatigue et de la douleur administrés aux patients d'âge ≥ 5 ans. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Rappel des données de sécurité précédemment examinées par la Commission (avis du 23 janvier 2019)

[...] « 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 ≥ 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 3 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%)

<sup>21</sup> Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

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. »

### 3.3.2 Nouvelles données de sécurité

Dans l'étude de phase III, la durée moyenne d'exposition pour les patients du groupe contrôle actif passés dans le groupe burosumab (contrôle actif → burosumab) a été de 5,95 (ET = ± 3,577) mois avec une durée d'exposition variant de 1,5 à 11,8 mois versus dans le groupe burosumab → burosumab, une durée moyenne d'exposition de 18,98 (ET = ± 3,057) mois avec une durée d'exposition comprise entre 14,7 à 27,7 mois.

La durée moyenne d'exposition pour la totalité des patients a été de 12,82 (ET = ± 7,337) mois avec une durée d'exposition variant de 1,5 à 27,7 mois.

Tableau 8 : Résumé des TEAE survenus au cours de l'étude ou de la phase d'extension uniquement - Etude UX023-CL301

	Phase principale de traitement (semaines 0 à 64)		Phase d'extension uniquement (semaines 66 à 124)	
	Groupe contrôle actif (N = 32) n (%)	Groupe burosumab (N = 29) n (%)	Groupe contrôle actif→ burosumab (N = 26) n (%)	Groupe burosumab→ burosumab (N = 25) n (%)
Ensemble des TEAE	27 (84,4)	29 (100)	20 (76,9)	29 (100)
EI graves	3 (9,4)	3 (10,3)	0 (0,0)	4 (13,8)
EI de grade 3 et 4	3 (9,4)	4 (13,8)	1 (3,8)	4 (13,8)
EI ayant conduit à l'arrêt de l'étude	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
EI conduisant au décès	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Lors de la phase d'extension, des EI émergents au cours du traitement c'est-à-dire des EI étant survenus ou dont la sévérité s'est aggravée lors de la première administration de burosumab ou au cours de la période d'exposition au burosumab, ont été rapportés chez tous les patients du groupe burosumab→burosumab (100%) et 20 (76,9%) patients du groupe contrôle actif→burosumab.

Au cours de la phase d'extension, les TEAE liés au traitement, selon l'investigateur, qui sont apparus chez des patients qui n'avaient pas connu le TEAE pendant la période de traitement : ecchymoses au site d'injection, nausées, maux de dents et œdème papillaire (1 patient supplémentaire pour chaque Medra *Preferred Terms*). L'événement d'œdème papillaire a été considéré comme grave (grade 3) par l'investigateur et parce que le patient a été hospitalisé. L'érythème associé le plus fréquemment rapporté dans le groupe de contrôle actif → burosumab au cours de la phase d'extension était l'érythème au site d'injection (6/26 [23%]).

Au cours de la phase d'extension, 1 TEAE grave a été rapporté dans le groupe contrôle actif→burosumab et 4 dans le groupe burosumab→burosumab (œdème papillaire).

2 TEAE sévères (grade 3) ont été rapportés, chez des patients qui ont eu des TEAE sévères pendant la période de traitement (œdème papillaire bilatéral et abcès dentaire).

Aucun décès, aucun arrêt de l'étude n'est survenu au cours de la phase d'extension (semaine 66-140).

Quatre patients (4/61 ; 6,6%) ont obtenu un résultat positif au test de dépistage des anticorps anti-médicament au début du traitement ou lors d'une visite post-traitement au burosumab : 3 patients dans le groupe burosumab→burosumab et 1 patient dans le groupe contrôle actif→burosumab.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les infections (rhinopharyngite, infections des voies aériennes supérieures, bronchite, grippe et sinusite), la céphalée, les nausées, la pyrexie, la fatigue, la toux et les arthralgies.

### 3.3.2.1 Données issues des *Periodic safety update reports* (PSUR)

Le laboratoire a fourni les données des PSUR couvrant les périodes entre le 19 août 2020 et le 18 février 2021 inclus d'une part et le 19 février 2021 et le 18 février 2022 inclus d'autre part.

Le burosumab a été approuvé dans 24 pays/régions pour le traitement de XLH et/ou TIO.

Cumulativement, du 3 octobre 2008 au 18 février 2022, un total de 406 patients (patients adultes et pédiatriques) a reçu du burosumab dans des études cliniques interventionnelles (30 patients adultes atteints de TIO et 376 de XLH).

Cumulativement au 31 janvier 2022, un total de 4 395 patients a été exposé au burosumab par le biais du produit commercialisé ou dans le cadre des programmes d'accès anticipé (EAP).

Durant la période s'étendant de la date de cut-off à la soumission de ce PSUR, le 3 mars 2022, le signal de craniosténose a été clos et réfuté. Il a cependant été réouvert suite à l'évaluation par le PRAC<sup>22</sup> des PSUR subséquents.

Au cours de la période de référence, une modification du RCP Européen a été approuvée en mai 2021 afin d'y inclure l'option d'auto-administration/soignant.

L'examen des données de sécurité disponibles reçues pendant la période de déclaration et dans le contexte des données cumulatives, n'a pas identifié de nouveaux problèmes de sécurité liés à l'utilisation du burosumab, et aucune action supplémentaire n'est justifiée à ce stade.

### 3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes du PGR version 6.0 du 23/03/2022 sont résumés dans le tableau ci-dessous.

<b>Risques importants identifiés</b>	– Aucun risque important identifié
<b>Risques importants potentiels</b>	– Hyperphosphatémie – Minéralisation ectopique – Réactions graves d'hypersensibilité – Toxicité sur la reproduction de la femme – Augmentation des taux d'hormones parathyroïdiennes
<b>Informations manquantes</b>	– Patients ≥ 65 ans – Patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée – Utilisation à long terme

<sup>22</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

### 3.4 Données d'utilisation

Le registre X-Linked Hypophosphatemia international ([NCT03193476](#)) est un registre prospectif, observationnel, non interventionnel, multicentrique, international visant à inclure environ 1 200 patients pédiatriques et adultes avec une hypophosphatémie liée à l'X.

Aucune exigence de suivi préétablie ne s'applique.

Les prescripteurs sont invités à mettre à jour les données des patients dans le registre à chaque visite.

Les données collectées reposent sur l'histoire naturelle de l'XLH afin de caractériser le traitement, la progression et les résultats à long terme chez les patients adultes et pédiatriques.

Les inclusions dans le registre ont débuté en septembre 2017. Les inclusions en France ont commencé en septembre 2018.

Les critères d'inclusion dans le registre sont les suivants :

- patients âgés de  $\geq 0$  an à l'inclusion,
- diagnostic de XLH (confirmé par une présentation clinique, des résultats d'investigation radiologique, biochimique ou génétique) évalué à la discrétion du prescripteur,
- le patient ne participe pas à un essai clinique interventionnel<sup>23</sup>.

La participation à un programme d'accès dérogatoire (e.g. : accès compassionnel, accès précoce) ou à une étude académique n'empêche pas un patient d'être inclus dans ce registre XLH.

#### Analyse de la cohorte française issue du registre international XLH

Les données recueillies en vie réelle pour les patients âgés de moins de 18 ans atteints de XLH inclus dans le registre international XLH concernent 7 centres en France. Le rapport se concentre sur les données rétrospectives saisies à l'inclusion dans le registre au 30 novembre 2022.

Parmi les 168 enfants inclus dans le registre, 12 enfants n'étaient pas éligibles pour l'analyse :

- 2 avaient des écarts par rapport au protocole de consentement éclairé,
- 9 avaient une mutation non-PHEX,
- la date d'inclusion était manquante pour l'un d'entre eux.

La population d'analyse comprend donc 156 enfants atteints de XLH.

L'âge moyen de la cohorte à l'entrée dans le registre était de 9,1 ans (3% âgés de <1 an ; 22% âgés de 1 à 4 ans ; 47% âgés de 5 à 12 ans ; 29% âgés de 13 à 17 ans). Au total, 58% étaient des filles (25-71% selon le groupe d'âge).

À l'inclusion dans le registre, 97 enfants (62%) avaient préalablement reçu un traitement par burosumab. 16 enfants ont commencé un traitement par burosumab après l'inclusion au registre ; ainsi, au 30 novembre 2022, 113 enfants (72%) avaient reçu ou recevaient actuellement un traitement par burosumab.

La durée moyenne du traitement par burosumab était de 27,1 (ET : 1,54) mois. Trente-deux enfants (21%) ont reçu un traitement par burosumab et une hormone de croissance.

La dose moyenne initiale de burosumab était la plus élevée chez les enfants âgés de 1 à 4 ans au moment de l'inclusion au registre (0,9 mg/kg) et la plus faible chez les enfants âgés de 5 à 12 ans (0,5 mg/kg). Pour toutes les doses de burosumab (rétrospectives et prospectives), la plus élevée a été observée chez les patients âgés de 1 à 4 ans (1,4 mg/kg) et la plus faible chez les patients âgés de 13 à 17 ans (1,0 mg/kg).

<sup>23</sup> En cas de participation à une étude, l'inclusion dans le registre pourra être proposée une fois la participation à l'étude terminée.

La qualité de vie liée à la santé des enfants a été évaluée à l'aide de l'échelle PedsQL spécifique à l'âge des enfants, qui fournit des données pour 4 domaines (fonctionnement physique, émotionnel, scolaire et social), 2 scores (santé physique, santé psychosociale) et le score total. Les scores vont de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie.

Les scores les plus bas ont été obtenus dans le domaine du fonctionnement émotionnel (68,2-71,8 selon le groupe d'âge).

En l'absence d'indentification des valeurs de référence du score PedsQL réalisé sur un échantillon de la population générale française, il n'est pas possible de réaliser une analyse comparative. Une analyse comparative aurait pu être réalisée par rapport à des patients XLH non traités (comparaison historique) ou traités par les traitements conventionnels.

### 3.5 Modification du parcours de soins

Il n'a pas été démontré d'impact de CRYSVITA (burosumab) sur le parcours de soins, mais compte tenu :

- de la simplification d'administration par rapport au traitement par phosphore et analogues de la vitamine D qui nécessite de multiples prises quotidiennes, y compris nocturne ; et susceptible d'exposer les enfants à des complications,
- de la préconisation de réaliser les 2 premières injections de CRYSVITA (burosumab) en milieu hospitalier,

un impact sur le parcours de soins est attendu.

### 3.6 Programme d'études

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

#### → Dans l'indication évaluée

**Adulte, enfant et adolescent**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>XLH registry</b>	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
<b>BUR-CL207</b>	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
<b>MyXLH</b>	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

#### → Dans d'autres indications

Sans objet.

## 4. Discussion

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie chez l'adolescent ayant terminé sa croissance osseuse par conséquent cette réévaluation ne concerne pas cette sous-population évaluée dans l'avis CT du 2 juin 2021.

Une étude de phase 3, UX023-CL301, réalisée versus le traitement médical conventionnel à savoir une supplémentation orale en phosphate et analogues actifs de la vitamine D randomisée, ouverte, avec une évaluation en aveugle par rapport au traitement assigné et au patient examiné a porté sur 61 patients âgés de 1 à 12 ans (dont 26 enfants âgés entre 1 et 5 ans) atteints d'hypophosphatémie liée à l'X.

Dans son avis initial du 23 janvier 2019, la Commission avait examiné le résultat sur le critère de jugement principal après 40 semaines de traitement. CRYSVITA (burosumab) a démontré sa supériorité par rapport au traitement conventionnel sur la moyenne du score RGI-C total après 40 semaines de traitement, avec une différence statistiquement significative de +1,14 IC95% [+0,83, +1,45] en faveur du groupe burosumab,  $p < 0,0001$  (1,92 (0,110) dans le groupe burosumab versus 0,77 (0,107) dans le groupe contrôle actif).

Après un recul supplémentaire porté à 64 semaines CRYSVITA (burosumab) a suggéré le maintien de son efficacité sur le score RGI-C total avec +2,06 (0,072) dans le groupe burosumab versus +1,03 (0,136) dans le groupe contrôle actif. Dans la phase d'extension de l'étude à 88 semaines, il est suggéré un maintien de l'efficacité des patients traités par burosumab depuis le début de l'étude avec +2,11 (0,111) sur le score RGI-C total depuis le début de l'étude.

Lors de la phase d'extension les patients initialement inclus dans le groupe contrôle actif ont reçu le burosumab. Il est suggéré une amélioration des résultats sur le score RGI-C total suite à la mise sous traitement par burosumab avec +1,89 (0,090) dans ce groupe à 88 semaines.

CRYSVITA (burosumab) a suggéré son efficacité par rapport au traitement conventionnel dans des analyses exploratoires sur les critères de jugement secondaires après un recul supplémentaire porté à 64 semaines. Il est suggéré que ces résultats sont maintenus pendant la phase d'extension avec un recul supplémentaire à 88 semaines.

Dans la phase d'extension de l'étude qui s'est tenue entre les semaines 66 à 124, aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé, avec toutefois très peu de patients suivis après 88 semaines (seulement 17,6 % des patients évalués à la semaine 112). Les principaux EI les plus fréquemment rapportés ont été identifiés lors d'études cliniques antérieures, à savoir abcès dentaires, céphalées, vertiges, douleurs dentaires, éruptions cutanées, myalgies, douleurs des extrémités, réaction au site d'injection, diminution de la vitamine D, fièvre, toux et diarrhée.

Compte tenu de la qualité de la démonstration :

- avec des données d'efficacité et de tolérance reposant sur une étude comparative du 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, à savoir des patients sévèrement atteints et ne répondant pas au traitement conventionnel,
- du recul supplémentaire apporté par la phase d'extension à 88 semaines sans observation de nouveau signal de tolérance avec une exposition au burosumab en moyenne de 18,98 (ET =  $\pm$  3,057) mois avec une durée d'exposition comprise entre 14,7 à 27,7 mois.
- de l'impact non démontré, mais attendu, de CRYSVITA (burosumab) sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins, compte tenu de la simplification d'administration par rapport au traitement par phosphate et analogues de la vitamine D qui nécessite de multiples prises quotidiennes, y compris nocturne ; et susceptible d'exposer les enfants à des complications,

CRYSVITA (burosumab) apporte une réponse partielle au besoin médical< partiellement couvert identifié dans l'XLH sévère chez des patients pédiatriques qui ne répondent pas au traitement conventionnel. Malgré l'absence de donnée chez les patients répondeurs au traitement conventionnel et chez les patients moins sévèrement atteints, CRYSVITA (burosumab) apporte une réponse partielle au besoin médical dans ces situations compte tenu du recul d'efficacité et de tolérance apporté par les nouvelles données cliniques.

En l'absence de résultats d'efficacité ou de tolérance fourni, les données issues du registre fournissent une information très parcellaire et ne répondent pas à la demande de la Commission.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de CRYSVITA (burosumab) sur la morbidité et l'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie ne sont, à ce jour, pas démontrés. Un impact non démontré est attendu sur l'organisation des soins, le parcours de soins et de vie du patient, compte tenu de ses modalités d'administration différentes de celles du traitement conventionnel et de son profil de tolérance.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM faisant l'objet de la réévaluation :**

Le burosumab a démontré sa supériorité par rapport au traitement conventionnel chez des patients pédiatriques sévèrement atteints précédemment traités par le traitement conventionnel. On ne dispose pas de données d'efficacité du burosumab chez des patients moins sévèrement atteints ou répondeurs au traitement conventionnel. Toutefois, compte tenu de l'efficacité observée avec une tolérance acceptable avec un recul plus long, le burosumab, en monothérapie, est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention 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. Le burosumab représente une possibilité thérapeutique dans les formes sévères réfractaires pour des patients déjà sous traitement conventionnel (en 2<sup>ème</sup> intention).

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.

Conformément à l'AMM et au RCP, le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance.

L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement CRYSVITA (burosumab) 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.

## 5.2 Comparsateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparsateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparsateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

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<sup>ère</sup> intention de cette maladie, sont des comparsateurs cliniquement pertinents.

## 5.3 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important avec un recul porté au maximum à 88 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, non répondeurs au traitement conventionnel ou de formes sévères compliquées de XLH (avec signes radiographiques d'atteinte osseuse).
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention ou de 2<sup>ème</sup> intention au regard des thérapies disponibles, en monothérapie 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.

### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert 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,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié en raison :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité avec un recul de 88 semaines dans une étude de phase 3 et sans démonstration d'un impact sur la mortalité et la qualité de vie,
  - d'un impact attendu sur l'organisation des soins, le parcours de soins et de vie du patient, compte tenu de ses modalités d'administration différentes de celles du traitement conventionnel et de son profil de tolérance,

CRYSVITA (burosumab) est 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) 10 mg, 20 mg, 30 mg, solution injectable, 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.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CRYSVITA (burosumab) 10 mg, 20 mg, 30 mg, solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés**

**sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

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 une population de patients pédiatriques et adolescents sévèrement atteints et non répondeurs au traitement conventionnel,
- du recul supplémentaire apporté par les résultats à 64 et 88 semaines qui suggèrent un maintien de l'efficacité avec une tolérance acceptable,
- de l'absence de donnée de qualité de vie exploitable dans cette maladie à fort impact sur ce critère,
- du profil de tolérance du burosumab bénéficiant d'un recul plus long, jugé acceptable, au regard du profil de tolérance des traitements conventionnels, notamment marqué par la survenue de complications telles qu'une minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose,
- des contraintes d'administration du traitement conventionnel particulièrement impactantes pour les patients pédiatriques et leur entourage,

**la Commission considère que CRYSVITA 10 mg, 20 mg, 30 mg, solution injectable, 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.**

## 5.5 Population cible

L'incidence de l'hypophosphatémie liée à l'X est estimée à environ 3,9/100 000 naissances. Sa prévalence est estimée entre 1,7 et 4,8/100 000 individus<sup>24,25,26</sup>.

La population cible a été approchée à partir des données d'incidence de l'hypophosphatémie liée à l'X et ce malgré des réserves.

<sup>24</sup> ORPHANET. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Number 1 2022.

<sup>25</sup> Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol. juill 2019;15(7):435-55.

<sup>26</sup> 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.

Après extrapolation à la population française d'enfants âgés d'un an et plus et d'adolescents (< 19 ans) soit environ 15 513 096<sup>27</sup>, et malgré les limites de cette estimation, environ 605 nouveaux enfants seraient atteints de XLH en 2023.

**La population cible est estimée au maximum à 600 patients.**

## 5.6 Demande de données

En réponse aux demandes de la CT formulées dans l'avis du 23 janvier 2019 et du 2 juin 2021, une étude post-inscription est en cours basée sur un registre international, multicentrique, prospectif, observationnel des patients atteints d'hypophosphatémie liée à l'X (XLH). L'objectif principal de ce registre est de collecter des données sur les caractéristiques des patients pédiatriques, adolescents et adultes atteints de XLH, ainsi que des données d'efficacité et de tolérance des traitements à long terme.

Dans le cadre de la présente réévaluation le laboratoire a fourni une analyse des données du registre sur une cohorte de patients traités en France par burosumab, mais en l'absence de résultats d'efficacité ou de tolérance, ces données fournissent des informations très parcellaires qui ne répondent pas à la demande de la Commission.

Le rapport final de ce registre dont la période d'inclusion s'étendra d'octobre 2017 à septembre 2028 est attendu pour décembre 2028.

**La Commission réévaluera CRYSVITA (burosumab) dans l'indication de l'XLH sur la base du rapport final du registre et de toute autre donnée disponible, dans un délai maximal de 5 ans.**

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

### → Autres demandes

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

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

La Commission réévaluera CRYSVITA dans l'ensemble dans l'indication de l'XLH dès que les données du registre seront disponibles, et dans le délai maximal de 5 ans.

<sup>27</sup> Données INSEE disponibles au 1er janvier 2023 : Population par sexe et groupe d'âges | Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>