

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

Pr **CRYSVITA**[®]

Injection de Burosumab

Solution pour injection sous-cutanée

10 mg/ml

20 mg/ml

30 mg/ml

Inhibiteur du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23)

Code ATC : M05BX05

Kyowa Kirin, Inc.
510 Carnegie Center, Suite 600
Princeton, NJ 08540 États-Unis
<https://kkna.kyowakirin.com/canada-fr/>

Date d'approbation :
2025-08-13

Distributeur :
Innomar Strategies
3470 Superior Court
Oakville, ON
L6L 0C4
<http://www.innomar-strategies.com>

Numéro de contrôle : 296122

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 Mises en garde et précautions	2025-08
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Grossesse	2025-08

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Grossesse	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants et adolescents	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	12
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques - enfants et adolescents	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques - enfants et adolescents	16
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.4 Interactions médicament-médicament	17
9.5 Interactions médicament-aliment	17
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	17
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1 Mode d'action	17

10.2	Pharmacodynamie.....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	18
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT	19
	PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
14	ÉTUDES CLINIQUES	21
	14.1 Études cliniques par indication	21
15	MICROBIOLOGIE.....	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT-E-S	32

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Hypophosphatémie liée au chromosome X

CRYSVITA (Injection de burosumab) est indiqué pour le traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) chez les patients adultes et les enfants âgés de six mois et plus.

Ostéomalacie oncogénique

CRYSVITA est indiqué pour le traitement de l'hypophosphatémie liée à la protéine FGF23 dans l'ostéomalacie oncogénique (OO) associée aux tumeurs qu'il n'est pas possible de guérir chirurgicalement ou dont sont atteints des patients adultes.

Un professionnel de la santé, ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients qui sont atteints de maladies métaboliques des os, doit commencer le traitement et en assurer la surveillance.

1.1 Pédiatrie

Hypophosphatémie liée au chromosome X

Enfants (âgés de ≥ 6 mois et < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada chez les patients âgés de 1 à 12 ans au moment de l'inscription, l'innocuité et l'efficacité de CRYSVITA dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur l'efficacité et d'expérience sur l'innocuité de CRYSVITA chez des patients âgés de moins d'un (1) an. Les données ont été recueillies auprès d'un petit nombre de patients qui sont entrées dans l'adolescence au cours des essais cliniques. La posologie chez les patients âgés de 6 mois à 1 an et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) a été calculée à l'aide de la modélisation et de la simulation de données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) chez les adultes et les enfants (âgés de 1 à 12 ans).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (âgées de ≥ 65 ans) : Les études cliniques avec CRYSVITA ne comprenaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour établir s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

- CRYSVITA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et emballage.
- Ne pas utiliser CRYSVITA avec un phosphate par voie orale et/ou des analogues de la vitamine D active (calcitriol ou alfacalcidol).
- Ne pas entreprendre un traitement au CRYSVITA si le phosphore sérique se trouve dans ou au-dessus de la plage normale pour l'âge.
- CRYSVITA est contre-indiqué chez les patients atteints de faiblesses rénales graves ou d'une insuffisance rénale terminale, car ces conditions sont associées à un métabolisme anormal des minéraux.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Cesser la prise du phosphate oral et d'analogues de la vitamine D active (calcitriol ou alfacalcidol) au moins 1 semaine avant le début du traitement. Il est permis de poursuivre la supplémentation en vitamine D inactive.
- Une concentration de phosphore sérique à jeun doit se trouver sous la plage de référence pour l'âge avant d'entreprendre un traitement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypophosphatémie liée au chromosome X

Enfants atteints d'une hypophosphatémie liée au chromosome X (âgés de 6 mois à moins de 18 ans)

Enfants (âgés de 6 mois à moins de 1 an) : Le schéma posologique de départ recommandé chez des patients pesant au moins 6 kg est de 0,8 mg/kg de poids corporel, arrondi au milligramme inférieur le plus proche, administré toutes les 2 semaines. La dose de départ minimum est de 5 mg.

Enfants (âgés de 1 an à 18 ans) : Le schéma posologique de départ recommandé est de 0,8 mg/kg de poids corporel, arrondi au 10 mg le plus près, administré toutes les 2 semaines. La dose minimale de départ est de 10 mg jusqu'à une dose maximum de 90 mg.

Après le début de traitement au CRYSVITA, mesurer le phosphore sérique à jeun toutes les 4 semaines pour les 3 premiers mois de celui-ci, et par la suite si nécessaire. Si le phosphore sérique se trouve dans la limite inférieure de la plage de référence pour l'âge, poursuivre le traitement avec la même dose. Suivre le calendrier d'adaptation de la dose ci-dessous pour maintenir le phosphore sérique dans la plage de référence pour l'âge. Le poids du patient doit être vérifié périodiquement pour s'assurer que la dose totale administrée est adaptée à celui-ci.

Augmentation de la dose :

Enfants (âgés de 6 mois à moins de 1 an) : Si le phosphore sérique se trouve sous la plage de référence pour l'âge, la dose peut être augmentée progressivement à des intervalles de 0,4 mg/kg jusqu'à un maximum de 1,2 mg/kg, administrée toutes les 2 semaines. La dose calculée doit être arrondie au milligramme le plus proche.

Enfants (âgés de de 1 an à 18 ans) : Si le phosphore sérique se trouve sous la plage de référence pour l'âge, la dose peut être augmentée progressivement à des intervalles de 0,4 mg/kg jusqu'à un maximum de 2 mg/kg, administrée toutes les 2 semaines. La dose calculée doit être arrondie aux 10 mg près, et ne pas dépasser 90 mg. Réévaluer le taux de phosphore sérique à jeun 4 semaines après l'ajustement de la dose. Ne pas ajuster la dose de CRYSVITA plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

Réduction de la dose, toute la population pédiatrique :

Si le phosphore sérique se trouve au-dessus de la plage de référence pour l'âge, retenir la dose suivante et réévaluer le taux de phosphore sérique dans 4 semaines. Le patient doit avoir un phosphore sérique sous la plage de référence pour l'âge pour recommencer CRYSVITA. Une fois que le phosphore sérique a baissé sous la plage de référence pour l'âge, le traitement peut être repris à la moitié de la dose administrée précédemment. Réévaluer le taux de phosphore sérique 4 semaines après l'ajustement de la dose. Si le taux se situe sous la plage de référence

pour l'âge après que la dose de reprise est administrée, elle doit être augmentée progressivement selon les instructions de son augmentation.

Patients adultes atteints d'une hypophosphatémie liée au chromosome X (âgés de 18 ans et plus)

Le schéma posologique recommandé chez les adultes est de 1 mg/kg de poids corporel, arrondi au 10 mg le plus près jusqu'à une dose maximum de 90 mg, administré toutes les 4 semaines. La dose doit être calculée à nouveau si le poids du patient varie de $\pm 10\%$.

Après le début de traitement au CRYSVITA, mesurer le phosphore sérique à jeun sur une base mensuelle, mesuré 2 semaines après la dose, pour les 3 premiers mois du traitement, et par la suite si nécessaire. Si le phosphore sérique se trouve dans la plage normale, poursuivre avec la même dose.

Augmentation de la dose :

CRYSVITA ne doit pas être administré à des adultes à des doses supérieures à 1 mg/kg.

Réduction de la dose :

Si le phosphore sérique se trouve au-dessus de la plage normale, retenir la dose suivante et réévaluer le taux de phosphore sérique après 4 semaines. Le patient doit avoir un phosphore sérique sous la plage normale pour pouvoir recommencer CRYSVITA. Une fois que le phosphore sérique a baissé sous la plage normale, le traitement peut être repris à la moitié de la dose précédente jusqu'à un maximum de 40 mg toutes les 4 semaines. Réévaluer le phosphore sérique 2 semaines après toute modification de la dose. Ne pas ajuster la dose de CRYSVITA plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

Ostéomalacie oncogénique

Patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique (âgés de 18 ans et plus)

La dose initiale recommandée pour les adultes est de 0,5 mg/kg de poids corporel, administrée toutes les 4 semaines, arrondie aux 10 mg les plus proches jusqu'à une dose maximum de 2 mg/kg, administrée toutes les 2 semaines.

Doser le phosphore sérique à jeun après l'instauration du traitement avec CRYSVITA, sur une base mensuelle, en commençant 2 semaines après l'administration pendant les 3 premiers mois de traitement, puis selon les besoins. Si la concentration de phosphate sérique se situe dans la plage normale, poursuivre avec la même dose. Appliquer le tableau d'adaptation de la dose ci-dessous pour maintenir le taux de phosphore sérique dans la plage de référence.

Augmentation de la dose

Si le taux de phosphore sérique est inférieur à la plage de référence, la dose doit être titrée conformément au Tableau 1, jusqu'à une dose maximum de 2 mg/kg administrée toutes les 2 semaines. Le médecin peut envisager de diviser par deux la dose totale administrée toutes les 4 semaines et d'administrer chaque demi-dose toutes les 2 semaines pour les patients qui n'obtiennent pas un taux de phosphore sérique supérieur à la limite inférieure de la plage normale.

Tableau 1 : Tableau d'augmentation* incrémentielle de la dose pour les adultes atteints d'OO (âgés de 18 ans et plus)**

	Dose initiale	Première augmentation de la dose***	Deuxième augmentation de la dose***	Troisième augmentation de la dose***	Quatrième augmentation de la dose	Cinquième augmentation de la dose (dose maximum)
Si le taux de phosphore sérique est inférieur à la limite inférieure de la normale 2 semaines après l'ajustement de la dose	0,5 mg/kg toutes les 4 semaines	Augmenter à: 1 mg/kg toutes les 4 semaines OU 0,5 mg/kg toutes les 2 semaines	Augmenter à: 1,5 mg/kg toutes les 4 semaines**** OU 0,75 mg/kg toutes les 2 semaines	Augmenter à: 2 mg/kg toutes les 4 semaines**** OU 1 mg/kg toutes les 2 semaines	Augmenter à: 1,5 mg/kg toutes les 2 semaines	Augmenter à: 2 mg/kg toutes les 2 semaines

*Arrondi aux 10 mg les plus proches.

**Ne pas ajuster la dose de CRYSVITA plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

*** Le médecin peut envisager de diviser par deux la dose totale administrée toutes les 4 semaines et d'administrer chaque demi-dose toutes les 2 semaines pour les patients qui n'obtiennent pas un taux de phosphore sérique supérieur à la limite inférieure de la plage normale.

**** Si la dose calculée, pour les patients ayant un poids corporel élevé, est supérieure à 180 mg toutes les 4 semaines, passer à des demi doses administrées toutes les 2 semaines.

Diminution de la dose

Si le taux de phosphate sérique est supérieur à la plage normale, s'abstenir d'administrer la dose suivante et réévaluer le taux de phosphate sérique dans 4 semaines. Le taux de phosphate sérique du patient doit être inférieur à la plage de référence avant de réinstaurer le traitement avec le CRYSVITA. Une fois que le taux de phosphate sérique sera inférieur à la plage de référence, le traitement pourra être repris à approximativement la moitié de la dose initiale, administré toutes les 2 semaines. Après une diminution de la dose, réévaluer le taux de phosphate sérique 2 semaines après l'ajustement de la dose. Si le taux reste inférieur à la plage de référence après la reprise du traitement, la dose peut alors être ajustée.

Interruption du traitement

Si un patient subit un traitement pour la tumeur sous-jacente (c'est-à-dire, excision chirurgicale ou radiothérapie), le traitement avec CRYSVITA doit être interrompu et le taux de phosphore sérique doit être réévalué après la fin du traitement. La dose de CRYSVITA sera alors reprise à la dose initiale du traitement du patient si le taux de phosphore sérique reste en dessous de la limite inférieure de la normale.

4.4 Administration

CRYSVITA est administré par injection sous-cutanée et doit l'être par un professionnel de la santé.

Pour chaque injection, il faut faire la rotation en faisant appel à un emplacement anatomique différent (haut du bras, haut de la cuisse, fesses ou tout quadrant de l'abdomen) de celui de la précédente. Ne pas l'injecter dans des grains de beauté, des cicatrices ou des endroits où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure ou autrement lésée. Si, lors d'une journée d'administration, une dose administrée nécessite plusieurs flacons de CRYSVITA, le contenu de deux flacons peut être combiné pour une injection. Le volume maximal de CRYSVITA par site d'injection est de 1,5 ml. Si plusieurs injections sont prévues lors d'une journée donnée d'administration, les administrer à des sites d'injection différents. Surveiller la présence de signes de réactions.

Inspecter visuellement CRYSVITA pour la présence de matière particulaire et d'une décoloration avant l'administration. CRYSVITA est une solution stérile pour injection sous-cutanée, sans agent de conservation, transparente à légèrement opalescente et incolore à brun-jaune pâle. Ne pas l'utiliser si la solution est décolorée, trouble ou si celle-ci contient des particules ou de la matière particulaire étrangère.

4.5 Dose oubliée

Si un patient omet une dose, reprendre CRYSVITA dès que possible à celle qui est prescrite et commencer un nouveau schéma posologique en fonction de la date de reprise de l'administration. Pour éviter l'omission d'une dose, les traitements doivent être administrés dans les trois jours avant ou après de la date du traitement prévu.

5 SURDOSE

Aucun évènement de surdose à CRYSVITA n'a été rapporté. Dans le cadre d'essais cliniques, la dose maximale évaluée chez des enfants était de 2 mg/kg, pour un maximum de 90 mg, tandis que celle prévue et évaluée chez des patients adultes allait jusqu'à 1 mg/kg, pour un maximum de 90 mg. Chez des singes cynomolgus juvéniles et adultes non XLH, les principaux effets indésirables ont été la minéralisation ectopique dans de multiples tissus et organes. Ils ont été observés à des doses de CRYSVITA qui ont entraîné une augmentation des concentrations de phosphore sérique par rapport à celles de référence et de contrôle (0,3, 3 et 30 mg/kg chez les animaux adultes et 3 mg/kg chez les animaux juvéniles). Chez les animaux adultes, la minéralisation ectopique a été associée à des effets secondaires indésirables sur les reins et le cœur à ≥ 3 mg/kg et à 30 mg/kg, respectivement. Chez les animaux adultes ayant reçu la dose à 30 mg/kg, des effets indésirables sur les os associés à une augmentation du phosphore sérique comprenaient l'épaississement des os longs et la diminution de la solidité de ceux qui correspondent au fémur et aux vertèbres [consulter la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE].

Dans l'éventualité d'une surdose, il est recommandé que les taux sériques de phosphore et de calcium sérique de même que ceux liés à l'activité fonctionnelle rénale soient immédiatement mesurés et surveillés périodiquement jusqu'à une résolution en des taux normaux/de base. En cas d'hyperphosphatémie, suspendre le traitement avec CRYSVITA et entreprendre un traitement médical approprié.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous- cutanée	Solution pour injection 10 mg/ml, 20 mg/ml ou 30 mg/ml	Le D-sorbitol, la L-histidine, la L-méthionine, le polysorbate 80, l'eau pour injection (USP) et l'acide chlorhydrique peuvent être utilisés pour régler le pH.

L'injection de CRYSVITA (Injection de Burosumab) pour administration sous-cutanée est fournie dans un flacon à usage unique sous forme d'une solution stérile, sans agent de conservation, transparente à légèrement opalescente et incolore à brun-jaune pâle.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Hyperphosphatémie et risque de minéralisation ectopique

Des augmentations dans le phosphore sérique à des taux au-dessus de la limite supérieure peuvent être associées à un risque accru de minéralisation ectopique, le plus souvent la néphrocalcinose. Pour les patients prenant déjà CRYSVITA, il pourrait être requis d'interrompre et/ou de réduire la dose selon les taux de phosphore sérique du patient [consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION]. Une surveillance périodique des signes de minéralisation ectopique (p. ex., échographie rénale) doit être effectuée.

Hypercalcémie et hyperparathyroïdie

Des augmentations du taux sérique de calcium ou d'hormone parathyroïdienne ont été rapportées chez des patients traités par CRYSVITA. Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie tertiaire, des facteurs de risque comme l'immobilisation prolongée, la déshydratation, l'hypervitaminose D ou l'insuffisance rénale peuvent accroître le risque d'hypercalcémie modérée ou grave. Une surveillance des taux de calcium sérique et d'hormone parathyroïdienne doit être effectuée avant et pendant le traitement par CRYSVITA. Chez les patients présentant une hypercalcémie modérée ou grave, CRYSVITA ne doit pas être administré tant que l'hypercalcémie n'est pas correctement prise en charge.

Réactions au point d'injection

L'administration de CRYSVITA peut entraîner des réactions locales au site d'injection, en particulier chez les enfants. Cesser CRYSVITA en cas de graves réactions au site d'injection et administrer un traitement médical approprié [consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES].

Diminution de la vitamine D

Pendant le traitement par le CRYSVITA, il est conseillé de surveiller la concentration de

25-hydroxyvitamine D (25[OH]D). Si les taux de vitamine D descendent sous la normale, une supplémentation en celle-ci peut être nécessaire. Les analogues de vitamine D active sont contre-indiqués.

Conduite et utilisation de machines

Les patients qui ont des étourdissements au cours du traitement au CRYSVITA ne doivent pas conduire une machine ou l'utiliser.

Immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex., rash, urticaire, gonflement du visage) ont été rapportées chez les patients qui prennent CRYSVITA. Cesser CRYSVITA en cas de graves réactions d'hypersensibilité et entreprendre un traitement médical approprié [consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES].

Santé reproductive : Les risques pour les femmes et les hommes

- Fertilité

Aucune donnée sur les effets de CRYSVITA n'est disponible pour évaluer le risque d'effets indésirables sur la fertilité humaine qui sont associés au traitement par un médicament. En outre, aucune étude consacrée à la fertilité n'a été menée chez les animaux. À la suite d'une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 40 semaines menée chez des singes cynomolgus, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs féminins ou la durée des menstruations n'a été observé à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg. Chez les singes mâles, on a observé une minéralisation minimale dans le réseau de Haller ou dans les tubules séminifères associés à une hyperphosphatémie aux doses ≥ 3 mg/kg. L'analyse du sperme n'a révélé aucun effet indésirable, quelle que soit la dose. [consulter la section 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de CRYSVITA chez les femmes enceintes pour les informer d'un risque associé au médicament de répercussions néfastes sur le développement. *In utero*, une exposition au burosumab chez des guenons cynomolgus non XLH gravides n'a pas entraîné d'effets tératogènes. Des effets indésirables, comme une perte fœtale et une naissance prématurée, ont été observés chez des guenons cynomolgus gravides. Des pertes fœtales ont été observées à une exposition supérieure à la dose maximum recommandée chez les humains qui est fixée à 2 mg/kg. Elles étaient accompagnées d'une hyperphosphatémie maternelle et d'une minéralisation placentaire. Des naissances prématurées ont été observées à une exposition inférieure à celle fournie par la dose maximum recommandée chez l'humain. En outre, le burosumab a été détecté dans le sérum de fœtus de singe, ce qui indique le transport à travers le placenta [consulter la section 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE].

Les études menées sur des animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain; par conséquent, on ne sait pas si CRYSVITA peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Rapporter les grossesses à la ligne de signalement des

évènements indésirables de Kyowa Kirin au 1-866-590-9508.

L'usage de CRYSVITA pendant la grossesse n'est pas recommandé.

Chez les femmes en âge de procréer, une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement par CRYSVITA et pendant au moins 14 semaines après l'arrêt du traitement.

7.1.2 Allaitement

CRYSVITA n'a pas été évalué chez les femmes qui allaitent. On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faudrait faire preuve de prudence.

7.1.3 Enfants et adolescents

Aucun patient âgé de moins d'un (1) an n'a été inclus dans les essais cliniques pour le traitement de XLH avec CRYSVITA. L'innocuité et l'efficacité de CRYSVITA n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins d'un (1) an. L'innocuité et l'efficacité de CRYSVITA ont été établies chez les enfants atteints de XLH âgés de 1 à 12 ans [consulter les sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 14 ÉTUDES CLINIQUES]. L'efficacité chez les enfants atteints de XLH est fondée sur deux études ouvertes sur 52 enfants âgés de 5 à 12 ans (étude UX023-CL201) et 13 enfants âgés de 1 à 4 ans (étude UX023-CL205) et une étude contre témoin actif, ouverte de phase 3 (61 patients âgés de 1 à 12 ans (étude UX023-CL301)) évaluant le phosphore sérique et les découvertes radiographiques. La posologie chez des patients âgés de 6 mois à 1 an et des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) était obtenue par modélisation et simulation de données de pharmacodynamiques (PD) et de pharmacocinétiques (PC) de patients adultes et d'enfants (âgés de 1 à 12 ans).

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur CRYSVITA ne comprenaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour établir s'ils répondaient différemment des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 94 enfants de 1 à 12 ans atteints de XLH ont été exposés à CRYSVITA pendant une durée moyenne de 98 semaines (min. 41, max. 150,0). Dans l'étude UX023-CL301, des effets indésirables graves apparus sous traitement (EIAT) de craniosténose, d'infection virale et de migraine ont été signalés par 3 patients (10 %) dans le groupe CRYSVITA (N = 29). Les taux d'EIAT de craniosténose, d'infection virale et de migraine dans le groupe du CRYSVITA se comparaient à ceux dans le groupe comparateur actif. Les effets indésirables communs chez les enfants sont présentés au Tableau 5. Aucun enfant n'a interrompu son traitement en raison d'effets indésirables.

Il y a eu 175 patients adultes atteints de XLH exposés à CRYSVITA pendant une durée moyenne de 61 semaines (min. 12, max. 184). Les effets indésirables courants chez les adultes sont présentés au Tableau 3. Lors des essais cliniques, 3 adultes ont abandonné le traitement par CRYSVITA en raison d'effets indésirables.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables observés au cours de ces derniers peuvent donc ne pas refléter les taux en pratique et ils ne doivent pas être comparés à ceux rapportés dans le cadre d'essais cliniques qui portent sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le cadre d'une utilisation réelle.

Effets indésirables chez les patients adultes atteints de XLH

Les données d'innocuité décrites ci-dessous reflètent les résultats d'une étude sur échantillon aléatoire en double aveugle contre placebo de phase 3 chez des adultes atteints de XLH (étude UX023-CL303 : CRYSVITA = 68, placebo = 66), âgés de 20 à 63 ans (âge moyen de 41 ans), dont la plupart étaient blancs/caucasiens (81 %) et de sexe féminin (65 %). Les patients ont commencé le traitement avec une dose de 1 mg/kg injectée par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, et ont reçu une dose moyenne de 0,95 mg/kg (plage de 0,3 à 1,2 mg/kg après arrondissement, ajustée en fonction du poids corporel) par voie sous-cutanée jusqu'à la Semaine 24. Des effets indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients traités à CRYSVITA et ≥2 patients que ceux traités au placebo, tirés de la période contre placebo de 24 semaines de l'étude UX023-CL303, sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables se produisant chez plus de 5 % des patients adultes traités à CRYSVITA et chez au moins 2 patients de plus que ceux traités au placebo, tirés de la période contre placebo de 24 semaines de l'étude UX023-CL303

Effet indésirable (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 68) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Dorsalgie	10 (15)	6 (9)
Mal de tête ¹	9 (13)	6 (9)
Infection dentaire ²	9 (13)	6 (9)
Syndrome des jambes sans repos	8 (12)	5 (8)
Vitamine D diminuée ³	8 (12)	3 (5)
Sensation vertigineuse	7 (10)	4 (6)
Constipation	6 (9)	0 (0)
Contracture musculaire	5 (7)	2 (3)
Phosphore sanguin augmenté ⁴	4 (6)	0 (0)

n = nombre de patients avec un événement; N = nombre total de patients qui ont reçu au moins une dose de CRYSVITA ou de placebo

¹ Mal de tête comprend : mal de tête et gêne de la tête

² Infection dentaire comprend : abcès dentaire et infection dentaire

³ Vitamine D diminuée comprend : déficience en vitamine D, 25-hydroxycholecalciférol sanguin diminué et vitamine D diminuée

⁴ Phosphore sanguin augmenté comprend : phosphore sanguin augmenté et hyperphosphatémie

Réactions d'hypersensibilité

Lors de la période en double aveugle de l'étude UX023-CL303 chez des adultes, environ 6 % des patients des deux groupes (CRYSVITA et placebo) ont connu un événement d'hypersensibilité. Les événements étaient légers ou modérés et n'ont pas nécessité une

interruption.

Hyperphosphatémie

Au cours de la période en double aveugle de l'étude UX023-CL303, 7 % des patients dans le groupe de traitement au CRYSVITA ont subi une hyperphosphatémie répondant aux critères établis dans le protocole pour une réduction de dose (soit une valeur unique de phosphore sérique supérieure à 5,0 mg/dl ou une en 2 occasions supérieures à 4,5 mg/dl [la limite supérieure de la normale pour les adultes]). L'hyperphosphatémie était gérée par une réduction de la dose. La dose pour tous les patients répondant aux critères établis dans le protocole a été réduite de 50 % à 0,5 mg/kg. Un seul patient a nécessité une seconde réduction de dose à 0,25 mg/kg pour une hyperphosphatémie prolongée.

Réactions au site d'injection (RSI)

Lors de la période en double aveugle de l'étude UX023-CL303, environ 12 % des patients dans les deux groupes de traitement (CRYSVITA et placebo) ont eu une réaction locale (p. ex., réaction, érythème, rash, contusion, douleur, prurit et hématome au site d'injection). Les réactions au site d'injection étaient généralement de faible intensité, se produisaient dans la journée suivant l'injection, duraient environ 1 à 3 journées, ne nécessitaient aucun traitement et étaient résolues dans presque tous les cas.

Syndrome des jambes sans repos (SJSR)

Au cours de la période en double aveugle de l'étude UX023-CL303, environ 12 % du groupe de traitement au CRYSVITA ont ressenti que l'atteinte initiale du syndrome des jambes sans repos (SJSR) s'est aggravée ou qu'un SJSR de gravité faible à modérée est nouvellement apparu; ces événements n'ont pas mené à une interruption de la dose. Un SJSR non grave a également été rapporté dans d'autres études à doses répétées chez des adultes atteints de XLH; dans un cas, l'aggravation de l'atteinte initiale du SJSR a été attribuée à la toxicité limitant la dose et a mené à une interruption du médicament et à une résolution subséquente de l'évènement.

Sténose du canal rachidien

On sait que la sténose du canal rachidien (parfois accompagnée de compression médullaire) se développe chez les adultes atteints de XLH. Dans les essais cliniques portant sur CRYSVITA, 6 patients (sur 176) ont subi une intervention chirurgicale de la colonne vertébrale. On ne sait pas si CRYSVITA est associé à une sténose du canal rachidien ou à une compression médullaire nouvelle ou exacerbée.

Effets indésirables chez des patients adultes atteints d'OO

L'innocuité de CRYSVITA chez les patients atteints d'OO a été démontrée dans deux études cliniques à groupe unique (Étude UX023T-CL201 et Étude KRN23-002) qui ont inclus un total de 27 patients. L'âge des patients était compris entre 33 et 73 ans et 14 d'entre eux étaient des hommes. La dose moyenne de CRYSVITA était de 0,77 mg/kg toutes les 4 semaines et la durée moyenne de l'exposition a été de 121 semaines.

Les effets indésirables signalés chez les patients adultes atteints d'OO à partir des données regroupées des Études UX023T-CL201 et KRN23-002 sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables signalés chez les patients adultes atteints d'OO dans l'Étude UX023T-CL201 et l'Étude KRN23-002 (n = 27)

Effet indésirable	Ensemble (n = 27) n (%)
Abcès dentaire ¹	5 (19)
Contractures musculaires	5 (19)
Sensation vertigineuse	4 (15)
Constipation	4 (15)
Réaction au site d'injection ²	4 (15)
Rash ³	4 (15)
Céphalée	3 (11)
Déficience en vitamine D	2 (7)
Hyperphosphatémie	2 (7)
Syndrome des jambes sans repos	2 (7)

¹ Abcès dentaire est défini par les termes préférentiels « abcès dentaire » et « mal aux dents ».

² Réactions au site d'injection est défini par les termes préférentiels « Réaction au site d'injection », « Douleur au site d'injection » et « Gonflement au site d'injection ».

³ Rash est défini par les termes préférentiels « Rash » et « Rash papuleux ».

Réactions d'hypersensibilité

Dans les données regroupées des Études UX023T-CL201 et KRN23-002, 22 % des patients ont éprouvé une réaction d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes ont été de l'eczéma (11 %) et un rash (11 %). La sévérité des événements était légère à modérée.

Hyperphosphatémie

Dans les données regroupées des Études UX023T-CL201 et KRN23-002, 2 patients (7 %) ont présenté une hyperphosphatémie qui a été gérée avec une réduction de la dose.

Réactions au site d'injection

La fréquence des réactions au site d'injection a été de 15 % (réaction au site d'injection, douleur au site d'injection et gonflement au site d'injection). Les réactions au site d'injection ont été généralement de sévérité légère, n'ont pas nécessité de traitement et ont disparu dans tous les cas.

Syndrome des jambes sans repos

Dans les données regroupées des Études UX023T-CL201 et KRN23-002, 2 patients (7 %) ont éprouvé des symptômes du syndrome des jambes sans repos; ces symptômes ont été légers et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques - enfants et adolescents

Effets indésirables chez les enfants atteints de XLH

Les données d'innocuité décrites ci-dessous reflètent une exposition à CRYSVITA chez 94 enfants atteints de XLH âgés de 1 à 12 ans qui en comprenaient 81 exposés pendant au moins 64 semaines (étude UX023-CL201 et étude UX023-CL301) et 13 exposés pendant au moins 40 semaines (étude UX023-CL205). Dans l'ensemble, la cohorte de patients était âgée d'un (1) à 12 ans (âge moyen de 6,9 ans), 49 % étaient des patients masculins et 88 %, des patients de race blanche. Les doses initiales étaient de 0,1 à 0,6 mg/kg dans l'étude UX023-CL201 et de 0,8 mg/kg dans les études UX023-CL205 et UX023-CL301, et la posologie a été ajustée en fonction d'un taux de phosphore sérique cible de 3,5 à 5,0 mg/dl. Dans l'étude UX023-CL201, 26 des patients ont reçu une dose moyenne de 1,05 mg/kg (plage de 0,4 à 2,0 mg/kg) de CRYSVITA toutes les 2 semaines pendant un total de 64 semaines; les 26 autres patients ont reçu CRYSVITA toutes les 4 semaines. Dans les études UX023-CL205 et UX023-CL301, les patients ont reçu une dose moyenne d'environ 0,90 mg/kg de CRYSVITA toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 40 et à la semaine 64, respectivement. Des effets indésirables qui se sont produits chez 10 % et plus des sujets dans le groupe du CRYSVITA, avec une fréquence supérieure à celle des sujets dans le groupe témoin actif, tout au long de la période de traitement de 64 semaines dans l'étude UX023-CL301 sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés chez 10 % ou plus des enfants traités au CRYSVITA avec une fréquence plus élevée que celle du groupe témoin actif dans l'étude UX023-CL301

Effet indésirable (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 29) n (%)	Témoin actif (N = 32) n (%)
Fièvre	16 (55)	6 (19)
Réaction au site d'injection ¹	15 (52)	0 (0)
Toux ²	15 (52)	6 (19)
Vomissements	12 (41)	8 (25)
Extrémités douloureuses	11 (38)	10 (31)
Mal de tête	10 (34)	6 (19)
Abcès dentaire ³	10 (34)	4 (13)
Caries dentaires	9 (31)	2 (6)
Diarrhée	7 (24)	2 (6)
Vitamine D diminuée ⁴	7 (24)	1 (3)
Constipation	5 (17)	0 (0)
Rash ⁵	4 (14)	2 (6)
Nausées	3 (10)	1 (3)

n = nombre de patients avec un événement, N = nombre total de patients qui ont reçu au moins une dose de CRYSVITA ou le traitement actif

¹ Une réaction au site d'injection comprend : réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection,

gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, rash au site d'injection, contusion au site d'injection, réaction d'hypersensibilité au site d'injection, inflammation au site d'injection, papule au site d'injection, érosion au site d'injection, altération de la couleur au site d'injection, gêne au site d'injection, hématome au site d'injection, hémorragie au site d'injection, induration au site d'injection, macule au site d'injection et urticaire au site d'injection

² Une toux comprend : toux et toux productive

³ Un abcès dentaire comprend : abcès dentaire, infection dentaire, douleur dentaire

⁴ Vitamine D diminuée comprend : déficience en vitamine D, 25-hydroxycholecalciférol sanguin diminué et vitamine D diminuée

⁵ Un rash comprend : rash, rash prurigineux, rash maculopapuleux, rash érythémateux, rash généralisé et rash pustuleux

D'autres effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des enfants traités au CRYSVITA et identifiés précédemment dans les études UX023-CL201 et UX023-CL205 (N = 65) comprenaient la myalgie (15 %) et des vertiges (12 %).

Réactions d'hypersensibilité

Dans l'étude UX023-CL301 (N = 29 pour le groupe CRYSVITA), 38 % des enfants ont présenté une réaction d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes étaient un rash (10 %), un rash au site d'injection (10 %), de l'urticaire au site d'injection (7 %) et une rhinite allergique (7 %). Dans les études UX023-CL201 et UX023-CL205 (N = 65), les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes étaient un rash (22 %), un rash au site d'injection (6 %) et de l'urticaire (5 %).

Hyperphosphatémie

Lors des études pédiatriques, aucun événement d'hyperphosphatémie n'a été rapporté.

Réactions au site d'injection (RSI)

Lors de l'étude UX023-CL301 (N = 29 pour le groupe CRYSVITA), 52 % des patients ont présenté une réaction locale au site d'injection de CRYSVITA (p. ex., érythème, réaction, prurit, gonflement, rash, érosion, urticaire, gêne, hypersensibilité, inflammation et papule au site d'injection). Lors des études UX023-CL201 et UX023-CL205 (N = 65), environ 58% des patients ont eu une réaction locale au site d'injection de CRYSVITA. Les réactions au site d'injection étaient généralement de faible intensité, se produisaient dans la journée suivant l'administration, et duraient environ 1 à 3 journées.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet en raison de la taille des essais; consulter les Tableau 3 et Tableau 4.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques - enfants et adolescents

Sans objet en raison de la taille des essais; consulter le Tableau 5.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été relevés lors de l'utilisation de CRYSVITA après la commercialisation.

- Affections endocriniennes : hyperparathyroïdie
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercalcémie, hypercalciurie
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire

- Investigations : augmentation des taux sanguins phosphore chez les patients pédiatriques atteints de XLH, augmentation des taux sanguins d'hormone parathyroïdienne

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec CRYSVITA.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'hypophosphatémie liée au chromosome X est causée par un excès du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) qui supprime la réabsorption tubulaire rénale de phosphate et la production rénale de 1,25 hydroxyvitamine D. Le burosumab se lie au FGF23 et inhibe l'activité biologique de celui-ci qui augmente la réabsorption rénale de phosphate et augmente la concentration sérique de 1,25 dihydroxyvitamine D.

10.2 Pharmacodynamie

Après l'administration sous-cutanée de burosumab chez des patients atteints de XLH et d'OO, des concentrations plus élevées de burosumab ont été associées à une plus grande augmentation des taux de phosphore sérique. L'augmentation de phosphore sérique était réversible et retournait près de la valeur initiale à la suite de l'élimination systémique du burosumab.

Le ratio du taux maximal de réabsorption tubulaire rénale de phosphate sur celui de filtration glomérulaire (TmP/GFR) a révélé des augmentations dépendantes de la dose par rapport à la valeur initiale [consulter la section ÉTUDES CLINIQUES].

Une élévation du FGF23 sérique total a été observée après le début du traitement au burosumab. Les répercussions cliniques des concentrations sériques totales élevées de FGF23 sont inconnues.

10.3 Pharmacocinétique

Le burosumab présentait une pharmacocinétique linéaire à la suite d'injections s.c. dans la plage de doses de 0,1 à 1,0 mg/kg. Selon l'analyse de PK de la population, les caractéristiques PK du burosumab ont été similaires chez les patients atteints de XLH et d'OO.

Absorption : À la suite d'administrations uniques s.c. de burosumab, comprises dans l'amplitude de la dose allant de 0,1 à 1 mg/kg, les valeurs moyennes de T_{max} variaient de 8 à 11 jours. La concentration moyenne (\pm écart-type) minimale qui est à l'état stationnaire du burosumab chez les patients atteints de XLH à la suite de dosages multiples s.c. une fois toutes les 4 semaines était de 5,8 (\pm 3,4) μ g/ml. D'après les estimations de la pharmacocinétique de la population, l'accumulation généralisée est estimée à 1,6 fois pour le schéma posologique d'une fois toutes les 4 semaines.

Distribution : Le volume apparent de répartition de burosumab est estimé à 8 l d'après les estimations du modèle pharmacocinétique de la population pour un patient de 70 kg de poids corporel.

Métabolisme : La voie exacte par laquelle le burosumab est métabolisé n'a pas été caractérisée. En tant qu'anticorps monoclonal humain, on s'attend à ce que le burosumab se dégrade en petits peptides et en acides aminés par des voies cataboliques de la même manière que l'IgG endogène.

Élimination : La clairance apparente a été estimée à 0,290 l/jour d'après les estimations modélisées en pharmacocinétique de population pour un patient dont le poids corporel est de 70 kg. La demi-vie estimée de burosumab a été d'environ 19 jours.

Populations et états pathologiques particulières

Enfants : Ce qui suit a été observé chez des enfants atteints de XLH. Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose toutes les 2 semaines, la concentration moyenne minimale (\pm écart-type) à l'état stationnaire était de 15,8 (\pm 9,4) μ g/ml chez les enfants de 5 à 12 ans atteints de XLH et de 11,2 (\pm 4,6) μ g/ml chez ceux de 1 à 4 ans atteints de XLH. D'après les estimations de la pharmacocinétique dans la population, on estime que l'accumulation systémique est 2,5 fois plus élevée pour le schéma posologique d'une fois toutes les 2 semaines. L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la clairance et le volume de distribution du burosumab augmentent quand le poids corporel augmente. Il a été observé que l'âge n'influence pas de manière importante la PK du burosumab. D'après les estimations modélisées en pharmacocinétique de population pour un patient dont le poids corporel est de 30 kg, le volume de distribution apparent a été estimé à 3,4 l et la clairance apparente à 0,136 l/jour.

Insuffisance hépatique : Aucune étude particulière n'a été menée pour établir l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du burosumab.

Insuffisance rénale : Aucune étude particulière n'a été menée pour établir l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du burosumab.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les flacons de CRYSVITA doivent être stockés dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de

leur utilisation dans des conditions réfrigérées de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Garder le flacon de CRYSVITA dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière jusqu'au moment de son utilisation.

Ne pas congeler ou agiter le CRYSVITA.

Ne pas utiliser le CRYSVITA au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Les flacons de CRYSVITA sont à usage unique. Éliminer tout produit inutilisé.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT

Tout produit médicinal inutilisé ou matière de rebut doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

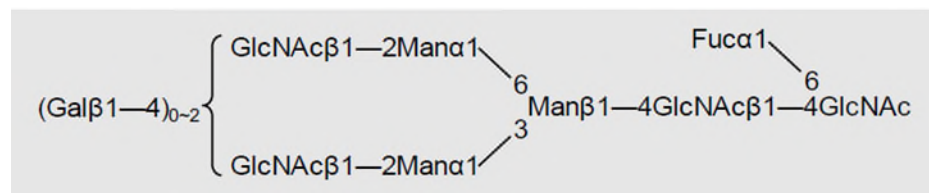
Nom propre : Burosumab

Nom chimique : Immunoglobuline G1, anti-(antigène humain du facteur de croissance des fibroblastes 23 [FGF23]) (chaîne lourde de burosumab monoclonal humain), disulfure avec chaîne kappa/légère de burosumab humain monoclonal, dimère

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le burosumab est une immunoglobuline G humaine de la sous-classe 1 (IgG1), un anticorps anti-(antigène humain du facteur de croissance des fibroblastes 23 [FGF23]) produite par une technologie de l'ADN recombinant à l'aide d'une culture de cellules de mammifères provenant d'ovaires de hamster chinois (CHO).

Le burosumab est constitué de deux molécules à chaîne lourde (chaîne γ 1) et deux molécules LC (chaîne κ). Chaque chaîne lourde (chaîne H) possède une fraction glucidique liée par N à l'asparagine 297 (Asn297). La masse moléculaire calculée par spectroscopie de masse est d'environ 147 kilodaltons (kDa).

Formule de structure : Selon la masse moléculaire observée, les principales structures *N*-glycanes ont été résolues comme il est indiqué à la figure ci-dessous. Les principales espèces d'hydrates de carbone sur chaque site correspondent habituellement à des structures sialylées biantennaires avec fucose centrale.



Propriétés physicochimiques : Le burosumab possède des régions déterminant la complémentarité (RDC) dérivées du facteur de croissance antihumain des fibroblastes 23 (FGF23) de souris. Il se lie à un excès de FGF23 dans un liquide biologique. Le mécanisme d'action (MA) de KRN23 est une neutralisation d'un excès de FGF23 qui peut inhiber une interaction entre un FGF23 soluble et un complexe du récepteur FGF23 sur la surface des cellules.

Caractéristiques du produit

CRYSVITA est destiné à une injection sous-cutanée et est fourni dans un flacon à usage unique sous forme d'une solution stérile, sans agent de conservation, transparente à légèrement opalescente et incolore à brun-jaune pâle. Chaque flacon de CRYSVITA contient 10 mg, 20 mg ou 30 mg de burosumab dans une solution de 1 ml qui contient du D-sorbitol (45,91 mg), de la L-histidine (1,55 mg), de la L-méthionine (1,49 mg), du polysorbate 80 (0,5 mg) dans de l'eau pour injection, USP.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients pour les essais cliniques pour une hypophosphatémie liée au chromosome X

N° d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
UX023-CL201	Étude ouverte de phase 2, sur échantillon aléatoire, destinée à l'établissement de la dose	Doses initiales de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg ou 0,3 mg/kg Q2W, ou 0,2 mg/kg, 0,4 mg/kg ou 0,6 mg/kg Q4W. Doses ajustées pour cibler le phosphore sérique, avec une dose maximale de 2,0 mg/kg. Injections par voie sous-cutanée, 64 semaines (en cours).	52 patients d'âge prépubertaire atteints de XLH	Âgés de 8,5 ans (5 à 12)	24 garçons 28 filles
UX023-CL205	Étude ouverte de phase 2	Dose sous-cutanée de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines augmentée par paliers jusqu'à 1,2 mg/kg et basée sur des mesures du phosphore sérique pendant un maximum de 40 semaines.	13 enfants atteints de XLH	Âgés de 2,9 ans (1 à 4)	9 garçons 4 filles

UX023-CL301	Étude ouverte de phase 3 sur échantillon aléatoire	Dose sous-cutanée de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines augmentée par paliers jusqu'à 1,2 mg/kg et basée sur des mesures du phosphore sérique pendant un maximum de 64 semaines.	61 enfants atteints de XLH	Âgés de 6,3 ans (1 à 12,9)	27 garçons 34 filles
UX023-CL303	Étude de phase 3, sur échantillon aléatoire, en double aveugle contre placebo suivie d'une extension d'étude en ouvert	Traitement contre placebo par injection sous-cutanée de 1 mg/kg toutes les 4 semaines jusqu'à 24 semaines, suivi par un traitement en ouvert pour tous les sujets jusqu'à 48 semaines	134 patients adultes atteints de XLH	Âgés de 40 ans (19 à 66)	47 hommes 87 femmes
UX023-CL304	Étude ouverte de phase 3 à un seul groupe	Sous-cutanée de 1,0 mg/kg toutes les quatre semaines	14 patients adultes atteints de XLH	Âgés de 40 ans (25 à 52)	6 hommes 8 femmes
UX023T-CL201	Étude de Phase 2, ouverte, à un seul groupe	0,3 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, avec titrage de 2,5 à 4,0 mg/dl en fonction des dosages du phosphore sérique	14 patients adultes atteints d'OO	Âgés de 56,9 ans (33 à 68)	8 hommes 6 femmes

Hypophosphatémie liée au chromosome X chez les enfants

CRYSVITA a été évalué chez 94 enfants atteints de XLH. Aux fins des essais cliniques portant sur CRYSVITA chez des enfants de 1 à 12 ans atteints de XLH, l'amplitude normale pour le phosphore sérique utilisé allait de 3,2 à 6,1 mg/dl et celle pour l'ALP sérique allait de 297 à 385 U/l.

UX023-CL201 :

Le protocole UX023-CL201 est une étude ouverte, sur échantillon aléatoire, chez 52 patients d'âge prépubertaire atteints de XLH, âgés de 5 à 12 ans, qui comparait un traitement au CRYSVITA administré toutes les 2 semaines c. toutes les 4 semaines. Tous les 52 patients ont terminé au moins 64 semaines pendant l'étude; aucun ne l'a interrompue. La dose de CRYSVITA a été adaptée à la cible d'une concentration de phosphore sérique à jeun de 3,5 à 5,0 mg/dl. Vingt-six des 52 patients ont reçu du CRYSVITA toutes les 2 semaines à une moyenne de 0,73 (plage de 0,3 à 1,5), de 0,98 (plage de 0,4 à 2,0) et de 1,04 (plage de 0,4 à 2,0) mg/kg aux semaines 16, 40 et 60 respectivement, et jusqu'à un maximum de 2,0 mg/kg. Les 26 autres patients ont reçu du CRYSVITA toutes les quatre semaines. Plus de 96 % ont reçu du phosphate oral et des analogues de la vitamine D active pour une durée moyenne de 7 (2,4) ans. Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D active ont été interrompus avant l'inscription à l'étude. Plus de 94 % des patients présentaient des signes radiographiques de rachitisme au début de l'étude.

UX023-CL205 :

Le protocole UX023-CL205 est une étude ouverte de 64 semaines chez 13 patients, âgés de 1 à 4 ans. Tous les patients ont terminé au moins 40 semaines pendant l'étude; aucun ne l'a interrompue. Tous les patients présentaient des signes radiographiques de rachitisme au début de l'étude et avaient reçu du phosphate oral et des analogues de la vitamine D active pour une durée moyenne de 16,9 (13,9) mois. Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D active ont été interrompus avant l'inscription à l'étude.

UX023-CL301 :

Le protocole UX023-CL301 est une étude ouverte sur échantillon aléatoire de 64 semaines chez 61 enfants atteints de XLH, âgés de 1 à 12 ans, qui comparait un traitement à CRYSVITA à un traitement actif (phosphate par voie orale et analogues de la vitamine D active). Au moment de la première dose, l'âge moyen des patients était de 6,3 ans et 44 % étaient des garçons. Tous les patients présentaient des signes radiographiques de rachitisme au départ, avec un score RSS de $\geq 2,0$ et avaient reçu du phosphate par voie orale et des analogues de vitamine D active pour une durée moyenne (ET) de 4 (3,1) ans. Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D active ont été interrompus avant l'inscription à l'étude pour une période de sevrage de 7 jours avant de les réintroduire chez les patients du groupe témoin actif. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir du CRYSVITA à une dose initiale de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines ou de phosphate oral (dose recommandée de 20 à 60 mg/kg/jour) d'analogues de vitamine D active (doses recommandées de calcitriol de 20 à 30 ng/kg/jour ou d'alfacalcidol de 40 à 60 ng/kg/jour). Les patients aléatoirement affectés au groupe de traitement actif ont reçu une dose moyenne de phosphate oral d'environ 41 mg/kg/jour (18 à 110 mg/kg/jour) jusqu'à la semaine 40 et environ 46 mg/kg/jour (18 mg/kg/jour à 166 mg/kg/jour) jusqu'à la semaine 64. Ils ont également reçu une dose moyenne de calcitriol par voie orale de 26 ng/kg/jour jusqu'à la semaine 40 et de 27 ng/kg/jour jusqu'à la semaine 64 ou une quantité thérapeutiquement équivalente d'alfacalcidol. Huit patients dans le groupe CRYSVITA ont eu leur dose augmentée par paliers jusqu'à 1,2 mg/kg basée sur les mesures de phosphore sérique. Tous les patients ont terminé au moins 64 semaines de l'étude.

Hypophosphatémie liée au chromosome X chez des adultes

Aux fins des essais cliniques portant sur CRYSVITA chez des patients adultes atteints de XLH, l'amplitude normale pour le phosphore sérique utilisé allait de 2,5 à 4,5 mg/dl, avec un seuil de toxicité limitant la dose à $> 6,5$ mg/dl.

UX023-CL303 :

Le protocole UX023-303 est une étude sur échantillon aléatoire, en double aveugle contre placebo qui a été menée chez 134 patients adultes atteints de XLH. L'étude était constituée d'une période de traitement contre placebo de 24 semaines, suivie d'une période ouverte de 24 semaines au cours de laquelle les patients aléatoirement affectés au groupe placebo ont été transférés au CRYSVITA; tous les patients sont demeurés en aveugle à leur attribution originale de traitement. Un patient du groupe CRYSVITA a cessé le traitement pendant la période de traitement contre placebo de 24 semaines, sept patients ont cessé le traitement pendant la seconde période de 24 semaines et 126 patients ont terminé les 48 semaines de traitement. Le phosphate oral et les analogues de vitamine D active étaient interdits pendant l'étude.

UX023-CL304 :

Le protocole UX023-CL304 est une étude ouverte à un seul groupe de 48 semaines chez 14 patients atteints de XLH pour évaluer les effets de CRYSVITA sur l'amélioration de l'ostéomalacie telle que déterminée par une évaluation histologique et histomorphométrique de biopsies osseuses de la crête iliaque. Les patients ont reçu 1 mg/kg de CRYSVITA toutes les quatre semaines. Le phosphate oral et les analogues de vitamine D active étaient interdits pendant l'étude.

Résultats de l'étude

Hypophosphatémie liée au chromosome X chez les enfants

Phosphore sérique

Chez les enfants recevant du CRYSVITA avec étiquetage en clair titré à une concentration sérique cible de phosphore comprise entre 3,5 à 5,0 mg/dl, ces concentrations sériques moyennes se situaient dans la plage normale chez les enfants (3,2 à 6,1 mg/dl dans ces essais) au moment des évaluations d'efficacité (Tableau 7).

Tableau 7 : Phosphore sérique chez les enfants de 1 à 12 ans recevant du CRYSVITA toutes les 2 semaines lors de l'étude UX023-CL201 (5 à 12 ans), de l'étude UX023-CL205 (1 à 4 ans) et de l'étude UX023-CL301 (1 à 12 ans)

Phosphore sérique	CL201 (n = 26) CRYSVITA	CL205 (n = 13) CRYSVITA	CL301 (n = 61)	
			CRYSVITA (n = 29)	Traitement actif (n = 32)
Moyenne de référence, mg/dl (écart-type)	2,4 (0,40)	2,5 (0,28)	2,4 (0,24)	2,3 (0,26)
Moyenne pour la semaine 40, mg/dl (écart-type)	3,3 (0,40)	3,5 (0,49)	3,3 (0,43)	2,5 (0,34)
Moyenne pour la semaine 64, mg/dl (écart-type)	3,4 (0,45)	S.O.	3,3 (0,42)	2,5 (0,39)

Évaluation radiographique du rachitisme

Des radiographies de 52 patients atteints de XLH et traités au CRYSVITA dans le cadre de l'étude UX023-201, 13 patients de l'étude UX023-CL205, 29 patients atteints de XLH traités au CRYSVITA et 32 patients sur un traitement actif de l'étude UX023-CL301 ont été examinés pour évaluer le rachitisme lié à XLH en utilisant le score de gravité du rachitisme (RSS) déterminé par Thacher et l'impression globale de changement observé par radiographie en sept points (RGI-C). Le score RSS est attribué en fonction d'images uniques du poignet et du genou depuis un seul point dans le temps et les scores plus élevés indiquent une gravité supérieure du rachitisme. Le score RGI-C est attribué en fonction de comparaisons en parallèle des radiographies du poignet et du genou de 2 points dans le temps et les scores plus élevés indiquent une amélioration supérieure du rachitisme. Un score RGI-C de +2,0 a été défini comme un signe radiographique de guérison importante.

Tableau 8 : Réponse du rachitisme chez des enfants de 1 à 12 ans recevant du CRYSVITA une fois toutes les 2 semaines lors de l'étude UX023-CL201, l'étude UX023-CL205 et l'étude UX023-CL301

Résultat Point dans le temps	CRYSVITA toutes les 2 semaines			Traitement actif
	UX023-CL201 (N = 26)	UX023-CL205 (N = 13)	UX023-CL301 (N = 29)	UX023-CL301 (N = 32)
Score total RSS^c				
Moyenne initiale (ET)	1,9 (1,17)	2,9 (1,37)		
Variation de la moyenne LS par rapport à la valeur obtenue au départ dans le score total ^a (une réduction indique une amélioration) avec un IC de 95 %				
Semaine 40	-1,1 (-1,28, -0,85)	-1,7 (-2,03, -1,44)		
Score global RGI-C^b				
Score moyen LS ^a (positif indique une guérison) avec un IC de 95 %				
Semaine 40	+1,7 (+1,48, +1,84)	+2,3 (+2,16, +2,51)	+1,9 (+1,70, +2,14) ^d	+0,8 (+0,56, +0,99) ^d

- a) Les estimations des moyennes LS et d'un IC de 95 % (intervalle de confiance) proviennent d'un modèle d'équation d'estimation généralisée tenant compte du RSS de référence, des visites et du schéma et de son interaction pour l'étude UX023-CL201 et du modèle ANCOVA tenant compte de l'âge et du RSS de référence. Un score RSS réduit indique une amélioration de la gravité du rachitisme.
- b) RGI-C est le résultat principal de l'étude UX023-CL301
- c) RSS est le résultat principal de l'étude UX023-CL201
- d) Pour l'étude UX023-CL301, les estimations de la moyenne LS et de l'IC de 95 % pour la semaine 40 proviennent d'un modèle ANCOVA tenant compte du groupe de traitement, du RSS de référence et d'un facteur de stratification de l'âge de référence.

Dans l'essai UX023-CL201, 18 des 26 patients recevant du CRYSVITA toutes les deux semaines ont obtenu un score RGI-C de $\geq + 2,0$. Dans l'étude CL205, les 13 patients ont tous obtenu un score RGI-C global de $\geq + 2,0$. Dans l'étude UX023-CL301, 21 des 29 patients du groupe CRYSVITA et 2 des 32 patients dans le groupe du traitement actif ont obtenu un score global RGI-C $\geq + 2,0$ à la semaine 40. Ces résultats se sont maintenus jusqu'à la semaine 64.

Anomalie squelettique des extrémités inférieures

Lors de l'étude UX203-CL301, des anomalies squelettiques des extrémités inférieures ont été évaluées par un RGI-C dans des radiographies de la jambe longue debout. À la semaine 64, la moyenne LS [erreur type] dans le groupe du CRYSVITA était de +1,25 [0,17] et la moyenne LS [erreur type] dans le groupe témoin était de +0,29 [0,12].

Activité de la phosphatase alcaline sérique

Pour l'étude UX023-CL201, l'activité de la phosphatase alcaline totale sérique moyenne (ET) était de 462 (110) U/l au départ et a diminué à 395 (95) U/l à la semaine 40 (-12,6 %) chez les patients qui ont reçu du CRYSVITA toutes les 2 semaines.

Pour l'étude UX023-CL205, l'activité de la phosphatase alcaline totale sérique moyenne (ET) était de 549 (194) U/l au départ et a diminué à 335 (88) U/l à la semaine 40 (variation moyenne : -36 %).

Pour l'étude UX023-CL301, l'activité de la phosphatase alcaline totale sérique moyenne (ET) diminue de 511 (125) U/l au départ à 381 (99) U/l dans le groupe du CRYSVITA (variation moyenne : -24 %) et de 523 (154) U/l au départ à 489 (189) U/l dans le groupe témoin actif (variation moyenne : -7 %) à la semaine 40.

Croissance

Dans l'étude UX023-CL301, un traitement au CRYSVITA administré pendant 64 semaines a augmenté le score Z de la hauteur debout moyenne (ET) de -2,32 (1,17) au départ à -2,11 (1,11) à la semaine 64. Dans le groupe témoin actif, le score Z de la hauteur moyenne (ET) a augmenté de -2,05 (0,87) au départ à -2,03 (0,83) à la semaine 64.

Hypophosphatémie liée au chromosome X chez des adultes

Phosphore sérique

Au début de l'étude UX023-CL303, le phosphore sérique moyen (ET) était de 1,9 (0,32) et de 2,0 (0,30) mg/dl dans les groupes placebo et CRYSVITA respectivement. Au cours des 24 premières semaines de traitement, le phosphore sérique moyen (ET) parmi les points médians d'intervalles de dose (2 semaines après les doses, lorsque l'effet atteint un pic) était de 2,1 (0,30) et de 3,2 (0,53) mg/dl dans les groupes placebo et CRYSVITA et le phosphore sérique moyen (ET) aux extrémités des intervalles entre les doses (effet de vallée) était de 2,1 (0,30) et de 2,7 (0,45) mg/dl dans les groupes placebo et CRYSVITA (consulter le Tableau 9).

Tableau 9 : Proportion de patients adultes atteignant des taux de phosphore sérique moyens supérieurs à la LIN, au point médian de l'intervalle entre les doses, pendant la période contre placebo de 24 semaines dans le cadre de l'étude UX023-CL303

	Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Phosphore sérique moyen atteint > LIN parmi les points médians des intervalles entre les doses jusqu'à la semaine 24 – n (%)	5 (8 %)	64 (94 %)
IC de 95 %	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7)
valeur p ^a		< 0,0001

Les IC de 95 % sont calculés en utilisant la méthode des scores de Wilson.

^a La valeur p a été calculée avec le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pour l'association entre la réalisation du point médian principal et du groupe de traitement, en réglant pour les stratifications de répartition aléatoire.

Dans le groupe initial CRYSVITA, les concentrations moyennes de phosphore sérique restaient égales ou supérieures à la LIN jusqu'à la semaine 48 du traitement. Chez les patients qui ont passé du placebo au CRYSVITA à la semaine 24, les concentrations moyennes de phosphore sérique ont augmenté au-dessus de la LIN à la première visite après la première administration de CRYSVITA (semaine 26) et sont restées égales ou supérieures à la LIN pendant le traitement au CRYSVITA.

Raideurs associées au XLH

L'étude UX023-CL303 a examiné CRYSVITA pour le traitement de raideurs associées au XLH mesuré par l'indice WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis). Les scores sur chaque domaine de l'indice sont normalisés et varient de 0 à 100 avec un score supérieur indiquant un fonctionnement plus faible. Après 24 semaines, les scores moyens (ET) de raideurs WOMAC ont baissé de 61,4 (20,77) à 60,4 (21,83) dans le groupe placebo et de 64,7 (20,25) à 53,7 (20,76) dans le groupe CRYSVITA [Variation moyenne (ET) : CRYSVITA - 7,9 (3,03) contre placebo 0,5 (3,14), valeur de $p = 0,0106$].

Évaluation radiographique de l'ostéomalacie

Dans l'étude UX023-CL303, un examen du squelette a été réalisé au départ pour identifier les fractures et pseudo-fractures associées à l'ostéomalacie. Les fractures associées à l'ostéomalacie sont définies comme des espaces clairs atraumatiques qui s'étendent sur les cortex osseux et les pseudo-fractures sont comme des espaces clairs atraumatiques qui s'étendent sur un cortex. Les fractures actives et les pseudo-fractures étaient situées principalement dans les fémurs, le tibia/la fibule et les métatarses des pieds. L'évaluation de ces sites de fractures/pseudo-fractures actives à la semaine 24 a révélé un taux plus élevé de guérison complète dans le groupe CRYSVITA que dans le groupe placebo, comme l'indique le Tableau 10.

Tableau 10 : Comparaison de la guérison des fractures avec CRYSVITA c. placebo dans l'étude UX023-CL303

	Fractures actives		Pseudo-fractures actives		Fractures totales	
	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)
Nombre de fractures au départ	13	14	78	51	91	65
Guéries à la semaine 24^a	0 (0 %)	7 (50,0 %)	7 (9,0 %)	21 (41,2 %)	7 (7,7 %)	28 (43,1 %)

^a. Pourcentage selon les valeurs initiales

Au cours de la période avec étiquetage en clair, où tous les patients ont reçu du CRYSVITA, ceux qui ont continué à recevoir du CRYSVITA ont aussi montré une guérison supplémentaire des fractures actives, des pseudo-fractures actives et des fractures totales. Les patients qui ont commencé à recevoir du CRYSVITA au cours de la période avec étiquetage en clair ont présenté un taux plus élevé de guérison complète des fractures actives, des pseudo-fractures actives et des fractures totales que les patients ayant reçu le placebo.

Histomorphométrie osseuse

Dans l'étude UX023-CL304, après 48 semaines de traitement, nous avons observé une amélioration histomorphométrique de l'ostéomalacie chez dix patients comme le démontrait des baisses dans les mesures indirectes du ratio volume ostéoïde/volume osseux (OV/BV) passé d'un score moyen (ET) de 26,1 % (12,4) au départ à 11,2 % (6,5), une réduction de 57 % (n = 11). L'épaisseur ostéoïde (O.Th) a baissé d'une moyenne (ET) de 17,2 (4,1) à 11,6 (3,1) micromètres, une réduction de 33 % (n = 11). Le délai de minéralisation (MLt) a baissé d'une moyenne (ET) de 594 (675) à 156 (77) jours, une réduction de 74 % (n = 6).

Ostéomalacie oncogénique chez l'adulte

UX023T-CL201 :

L'étude UX023T-CL201 est une étude ouverte à un seul volet dans laquelle ont été inscrit 14 patients adultes avec un diagnostic confirmé d'hypophosphatémie liée au FGF23 produite par une tumeur sous-jacente qui ne se prêtait pas à une excision chirurgicale ou qui ne pouvait pas être localisée. Sur les 14 patients atteints d'OO qui ont participé à cette étude, 8 étaient des hommes et leur âge variait de 33 à 68 ans (médiane de 59,5 ans). Le phosphate oral et les analogues actifs de la vitamine D ont été interrompus deux semaines avant l'inscription à l'étude. Les patients ont reçu CRYSVITA toutes les quatre semaines à une dose initiale de 0,3 mg/kg, basée sur le poids, qui a été ajustée pour atteindre un taux de phosphore sérique à jeun de 2,5 à 4,0 mg/dl. La dose moyenne était de 0,83 mg/kg à la semaine 20, 0,87 mg/kg à la semaine 48, 0,77 mg/kg à la semaine 96 et 0,71 mg/kg à la semaine 144.

Phosphate sérique

Dans l'étude UX023T-CL201, CRYSVITA a augmenté les taux moyens (ÉT) de phosphate sérique de 1,60 (0,47) mg/dl à l'inclusion à 2,64 (0,76) mg/dl en moyenne aux points médians de l'intervalle entre les doses jusqu'à la Semaine 24, avec 50 % des patients (7/14) obtenant un taux moyen de phosphate sérique supérieur à la limite inférieure de la normale moyenné aux points médians de l'intervalle entre les doses jusqu'à la Semaine 24 (consulter le Tableau 11).

Tableau 11 : Proportion de patients ayant obtenu un taux de phosphore sérique moyen au-dessus de la limite inférieure de la normale aux points médians de l'intervalle entre les doses jusqu'à la Semaine 24 de l'étude UX023T-CL201

	CRYSVITA (N = 14)
Taux de phosphore sérique moyen > limite inférieure de la normale aux points médians des intervalles de dose jusqu'à la semaine 24 - n (%)	7 (50 %)
IC à 95 %	(26,8; 73,2)

Les IC à 95 % sont calculés selon la méthode du score de Wilson.

Histomorphométrie osseuse

Dans l'étude UX023T-CL201, une ostéomalacie était présente à l'inclusion chez neuf des 11 patients ayant des biopsies osseuses appariées et la guérison a été évaluée après 48 semaines de traitement. Chez ces 9 patients ayant une ostéomalacie à l'inclusion, le rapport OV/BV a diminué d'un score moyen (ÉT) de 21,2 % (19,9) à l'inclusion à 13,9 % (16,7), une variation de -34 %. L'O.Th a diminué d'une valeur moyenne (ÉT) de 18,9 (11,9) micromètres à 12,1 (10,1) micromètres, une variation de -36 %. Le MLt a diminué chez 3 patients d'une valeur moyenne (ÉT) de 667 (414) jours à 331 (396) jours, une variation de -50 %.

Évaluation radiographique de l'ostéomalacie

Dans l'étude UX023T-CL201, une scintigraphie osseuse du corps entier marquée au ^{99m}technétium a été pratiquée à l'inclusion et à des dates spécifiques ultérieures au cours de l'étude chez les 14 patients. La scintigraphie osseuse permet une évaluation des sites avec accroissement de la fixation du traceur dans un grand nombre de pathologies osseuses, dont l'ostéomalacie. Chez les patients atteints d'OO, une hyperfixation accrue du traceur sur la scintigraphie osseuse est supposée liée à des fractures non traumatiques et à des pseudofractures. À l'inclusion, tous les patients avaient des foyers d'hyperfixation du traceur avec un total de 249 anomalies osseuses pour les 14 patients. Le nombre de foyers d'hyperfixation du traceur a diminué entre la Semaine 48 et la Semaine 144, suggérant la guérison d'anomalies osseuses.

Immunogénicité

Immunogénicité – hypophosphatémie liée au chromosome X

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité de réaction immunogène. Dans les études cliniques sur le XLH, aucun (0/13) des patients âgés de 1 à 4 ans, 19 % (10/52) des patients âgés de 5 à 12 ans et 15 % (20/131) des patients adultes ont eu des tests de dépistage positifs pour les anticorps antimédicament (AAM) après avoir reçu CRYSVITA. Parmi eux, trois des patients âgés de 5 à 12 ans ont eu un test positif pour la recherche d'anticorps neutralisants. La présence d'AAM n'a pas été associée à des changements cliniquement pertinents des données de pharmacocinétique, pharmacodynamique, efficacité et innocuité du CRYSVITA chez les patients atteints de XLH.

Immunogénicité – Ostéomalacie oncogénique

La proportion des patients qui ont eu un test positif pour les anticorps antimédicament (AAM) anti- CRYSVITA au cours des études cliniques chez des adultes atteints d'OO était de 7 %. Aucun de ces patients n'a produit d'AAM neutralisants. Aucun événement indésirable, aucune perte d'efficacité ou de modification du profil pharmacocinétique du CRYSVITA n'ont été associés à ces constatations.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Au cours d'études de toxicité à doses répétées d'une durée de 40 semaines menées chez des singes cynomolgus adultes et juvéniles normaux non atteints de XLH, le burosumab a été administré par voie intraveineuse toutes les deux semaines à raison de 0,03, 0,3, 3 et 30 mg/kg chez des adultes et 0,03, 0,3 et 3 mg/kg chez de jeunes animaux. Dans ces études, le burosumab a également été administré par voie sous-cutanée à la dose élevée. Le burosumab a augmenté les concentrations sériques de phosphore et de 1,25 dihydroxy vitamine D en fonction de la dose. Les principaux effets indésirables ont consisté en une minéralisation ectopique, dans de multiples tissus et organes, qui a été observée à des doses de burosumab entraînant une augmentation des concentrations sériques de phosphore par rapport à celles qui étaient initiales et témoins (0,3, 3 et 30 mg/kg chez les animaux adultes et 3 mg/kg chez ceux qui étaient juvéniles). La minéralisation ectopique a été observée principalement dans les reins, les poumons, les yeux, le nerf sciatique et le cœur chez les adultes, et dans les reins chez les animaux juvéniles. Chez les adultes, la minéralisation ectopique des reins et du cœur a été associée à des effets secondaires indésirables (p. ex., dégénérescence ou nécrose des canaux collecteurs et fibrose interstitielle des reins à ≥ 3 mg/kg et augmentation de la fréquence cardiaque accrue, sous-décalage de ST à l'ECG chez un animal à 30 mg/kg, et effets sur la fonction cardiaque à 30 mg/kg). Une minéralisation a également été observée dans le tissu conjonctif de celui qui est sous-cutané, des muscles squelettiques et/ou de la capsule articulaire, entraînant un gonflement, une accumulation de matière et des masses blanches aux extrémités. Les effets sur les os observés chez les singes cynomolgus adultes et juvéniles ayant reçu du burosumab comprenaient des changements dans les biomarqueurs du renouvellement des cellules osseuses et une augmentation de l'épaisseur de l'os cortical, la densité minérale osseuse totale et/ou corticale de l'os, et le contenu minéral osseux total et/ou cortical de l'os. Chez les adultes, l'épaississement des os longs s'est accompagné de résultats histopathologiques, y compris une hyperostose de l'os cortical à 30 mg/kg. Des diminutions de la solidité du fémur et de l'os vertébral ont également été observées chez les adultes ayant reçu 30 mg/kg. Chez les animaux juvéniles, l'administration de burosumab n'a pas eu d'effet négatif sur le développement osseux, car aucun effet sur la solidité osseuse, sur la hauteur des vertèbres ou sur la longueur du fémur n'a été observé. Il n'y a pas eu non plus d'effets sur l'épaisseur des plaques de croissance épiphysaire.

D'après les résultats de la minéralisation ectopique, la dose sans effet observé (DSENO) pour la toxicité générale du burosumab chez le singe cynomolgus était de 0,03 mg/kg chez les mâles adultes, de 0,3 mg/kg chez les femelles adultes et de 0,3 mg/kg chez les jeunes animaux (des deux sexes). La DSENO de 0,03 mg/kg pour le mâle adulte correspondait à une exposition (de 0,03 fois) inférieure à l'exposition prévue des êtres humains chez l'adulte à la dose de 2 mg/kg toutes les 2 semaines, et la DSENO de 0,3 mg/kg pour la femelle adulte correspond à une exposition inférieure (0,24 fois) à l'exposition prévue des êtres humains. La DSENO de 0,3 mg/kg chez les animaux juvéniles correspondait également à une exposition inférieure à l'exposition prévue des enfants après l'administration d'une dose de 2 mg/kg toutes les 2 semaines (0,19 fois l'exposition chez les enfants de 1 à < 5 ans, et 0,17 fois l'exposition chez ceux de 5 à ≤ 12 ans).

Cancérogénicité

Le potentiel carcinogène du burosumab n'a pas été examiné lors d'études à long terme sur des animaux.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été réalisée pour examiner le pouvoir génotoxique du burosumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude consacrée à la fertilité n'a été réalisée chez des animaux pour évaluer les effets du burosumab.

Dans une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 40 semaines menée chez des singes cynomolgus adultes non atteints de XLH, aucun effet indésirable sur les organes femelles de reproduction ou sur la durée du cycle menstruel n'a été observé à des doses allant jusqu'à celles qui étaient maximales (exposition allant jusqu'à 16 fois l'exposition humaine prévue d'un adulte à la dose de 2 mg/kg toutes les 2 semaines). Chez les singes mâles, une minéralisation minimale des *rete testis* ou des tubes séminifères associée à une hyperphosphatémie a été observée à des doses allant jusqu'à 0,3 mg/kg (exposition inférieure à l'exposition prévue que l'on retrouve chez l'être humain adulte [0,19 fois]). Une analyse de sperme n'a pas montré d'effets indésirables, quelle que soit la dose.

Dans le cadre d'une étude approfondie portant sur le développement prénatal et postnatal menée sur des singes cynomolgus non atteints de XLH, on a administré du burosumab par voie intraveineuse à raison de 0,3, 3 ou 30 mg/kg toutes les 2 semaines, du 20^e jour de gestation à l'accouchement ou la césarienne au jour 133, qui comprend la période d'organogenèse. Les doses correspondaient à des expositions maternelles de 0,2, 2 et 15 fois supérieures à l'exposition prévue chez l'être humain adulte à la dose de 2 mg/kg toutes les 2 semaines. Chez les animaux ayant mis bas, le burosumab a augmenté les concentrations sériques de phosphore et de 1,25-dihydroxyvitamine D en fonction de la dose, et a entraîné des modifications au niveau des biomarqueurs du renouvellement des cellules osseuses et de l'architecture osseuse semblables à celles observées dans les études de toxicité à doses répétées. En outre, une minéralisation ectopique des tissus des animaux ayant mis bas (semblable à celles mentionnées précédemment), y compris dans le placenta, ainsi qu'un raccourcissement de la période de gestation ont été observés à ≥ 3 mg/kg. Une augmentation de l'incidence des pertes d'embryons/fœtus (à l'exclusion des mortinaissances) a été observée à 30 mg/kg, ainsi qu'une augmentation des incidences de naissances prématurées à toutes les doses. Toutefois, l'administration de burosumab n'a pas entraîné d'effets tératogéniques ni d'effets indésirables sur le développement de la progéniture, y compris dans les os, car aucun effet n'a été clairement observé dans les paramètres relatifs à la solidité osseuse, à la hauteur des vertèbres, à la longueur du fémur, et à l'histomorphométrie osseuse. Une DSENO pour la toxicité générale et la toxicité du burosumab pour la reproduction chez les singes cynomolgus ayant mis bas n'a pas pu être déterminée en raison de l'augmentation de l'incidence de naissances prématurées observée à toutes les doses. La DSENO pour la toxicité du burosumab sur le développement était de 3 mg/kg (exposition maternelle 1,78 fois supérieure à l'exposition prévue de l'humain adulte), à partir de l'augmentation de l'incidence des pertes fœtales observées à 30 mg/kg. Le burosumab a été détecté dans le sérum de fœtus, ce qui indique un transport à travers le placenta. L'hyperphosphatémie était présente chez les fœtus et la progéniture à la dose maternelle de 30 mg/kg, mais pas la minéralisation ectopique.

RÉFÉRENCES

1. Thacher, TD, Fischer, PR, Pettifor, JM, Lawson, JO, Manaster, BJ, et Reading, JC. 2000. *Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets* [Méthode d'évaluation radiographique pour évaluer la gravité du rachitisme d'origine nutritionnelle]. *J Trop Pediatr* 46 (3):132-9.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

CRYSVITA (kris-vi-ta)

Burosumab solution injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CRYSVITA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec un professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CRYSVITA**.

À quoi sert CRYSVITA :

- CRYSVITA contient la substance active burosumab. Il s'agit d'un type de médicament que l'on appelle un anticorps monoclonal humain.
- CRYSVITA est utilisé pour traiter l'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH). Il est utilisé chez les enfants âgés d'au moins 6 mois ainsi que chez les adultes.
- XLH est une maladie génétique. Les personnes atteintes de XLH présentent des taux plus élevés d'une hormone appelée le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23). Le FGF23 abaisse la quantité de phosphate dans le sang. Le faible taux de phosphate peut générer des os qui ne peuvent pas grandir et durcir correctement.
- CRYSVITA est utilisé pour traiter l'ostéomalacie oncogénique (OO). Il est utilisé chez les adultes.
- L'OO est causée par une tumeur produisant de grandes quantités de facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23). Le FGF23 entraîne une diminution du taux de phosphate dans le sang. Le faible taux de phosphate peut aboutir à une faiblesse des os et des muscles.

Comment fonctionne CRYSVITA :

CRYSVITA se fixe au FGF23 dans le sang, ce qui empêche le FGF23 de fonctionner et augmente les taux de phosphates dans le sang de sorte que des taux normaux de phosphate peuvent être obtenus.

Les ingrédients de CRYSVITA sont :

Ingrédients médicinaux : burosumab

Ingrédients non médicinaux : le D-sorbitol, la L-histidine, la L-méthionine, le polysorbate 80, l'eau pour préparations injectables (USP) et de l'acide chlorhydrique peut être utilisé pour régler le pH.

CRYSVITA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour injection de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg

N'utilisez pas CRYSVITA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au burosumab ou à tout autre ingrédient dans ce médicament
- Si vous prenez des phosphates ou de la vitamine D active
- Vous présentez déjà un taux élevé de phosphate dans votre sang (« hyperphosphatémie »)
- Vous souffrez d'une grave maladie rénale ou d'insuffisance rénale

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser CRYSVITA, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous prenez des phosphates ou de la vitamine D active ou des médicaments contenant l'ingrédient actif appelé calcitriol ou alfacalcidol. Il existe certains suppléments de vitamine D inactive que vous pouvez prendre et votre médecin vous conseillera lesquels prendre.
- Vous avez des problèmes de glandes parathyroïdes.

Autres mises en garde :

Réactions cutanées

Vous pourriez avoir des réactions cutanées au site d'injection. Si ces réactions sont graves, vous devriez

communiquer avec votre professionnel de la santé immédiatement.

Enfants atteints de XLH de moins de 6 mois

CRYSVITA ne doit pas être administré à des enfants atteints de XLH de moins de 6 mois, car l'innocuité et les effets du médicament n'ont pas été étudiés pour ce groupe d'âge.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il en est ainsi parce que nous ignorons si CRYSVITA aura un effet sur le bébé.

Les femmes qui pourraient tomber enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par CRYSVITA et pendant au moins 14 semaines après l'arrêt du traitement. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception que vous pouvez utiliser pendant cette période. Informez immédiatement votre professionnel de la santé en cas de grossesse pendant le traitement par CRYSVITA.

Nous ne savons pas si CRYSVITA passe dans le lait maternel et un risque pour les nouveau-nés ou nourrissons ne peut être exclu. Vous devez en parler avec votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Aucune étude sur la manière dont CRYSVITA interagit avec les autres médicaments n'a été réalisée.

Comment utiliser CRYSVITA :

CRYSVITA doit être administré par injection sous la peau dans le bras, l'abdomen, la fesse ou la cuisse par un professionnel de la santé ou un fournisseur de soins de santé formé.

Dose habituelle :

La dose est basée sur votre poids corporel. Votre professionnel de soins de la santé calculera la bonne dose pour vous. CRYSVITA sera injecté toutes les deux semaines chez les enfants et toutes les quatre semaines chez les adultes.

Tests et vérifications

Votre professionnel de soins de santé vérifiera parfois le taux de phosphate dans votre sang et votre urine pour réduire le risque d'hyperphosphatémie (trop de phosphate dans le sang).

Votre professionnel de soins de santé effectuera ces vérifications pour s'assurer que vous obtenez la bonne dose et pourrait changer votre dose au besoin.

Votre professionnel de santé pourrait vérifier vos taux sanguins de calcium et d'hormone parathyroïdienne avant et pendant le traitement afin de réduire le risque d'hypercalcémie (excès de calcium dans le sang) et d'hyperparathyroïdie (excès d'hormone parathyroïdienne dans le sang).

Surdose :

CRYSVITA est administré sous la supervision d'un professionnel de la santé, qui vérifiera que la bonne dose est administrée et traitera toute surdose.

Dose oubliée :

Si une dose est omise, parlez à votre professionnel de soins de santé immédiatement. La dose omise vous sera administrée dès que possible et votre professionnel de soins de santé réorganisera les doses futures en conséquence.

Effets secondaires possibles de l'utilisation CRYSVITA :

Comme tous les médicaments, celui-ci peut causer des effets secondaires bien que ce ne soit pas tout le monde qui les ressent.

Vous trouverez ci-dessous des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de la prise de CRYSVITA. Si vous ressentez des effets secondaires non indiqués ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires chez les enfants atteints de XLH peuvent comprendre :

- Abscès dentaire (infection)
- Mal de dent
- Toux
- Mal de tête
- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée
- Constipation
- Caries ou cavités dentaires
- Éruption
- Douleurs musculaires (myalgie) ainsi que dans les mains et les pieds
- Réactions au site d'injection notamment :
 - Rougeurs ou éruptions
 - Douleur ou démangeaisons
 - Gonflement
 - Saignements ou contusions
 Ces réactions au site d'injection sont habituellement légères et se produisent au cours de la journée qui suit l'injection. Elles s'améliorent habituellement dans les 1 à 3 journées suivantes.
- Fièvre
- Taux faible de vitamine D
- Vertiges

Les effets secondaires chez les adultes peuvent comprendre :

- Douleur au dos
- Mal de tête
- Infection dentaire
- Syndrome des jambes sans repos
- Constipation
- Taux faible de vitamine D
- Vertiges
- Spasmes musculaires

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS Réactions cutanées	√		
Vertiges	√		
RARES Réactions allergiques se produisant peu après l'administration de CRYSVITA : éruptions et démangeaisons sur tout le corps, grave gonflement des paupières, de la bouche ou des lèvres, essoufflement,		√	

rythme cardiaque élevé, sueurs			
--------------------------------	--	--	--

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Les flacons de CRYSVITA doivent être stockés dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de leur utilisation dans des conditions réfrigérées de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Garder le flacon de CRYSVITA dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière jusqu'au moment de son utilisation.

Ne pas congeler ou agiter CRYSVITA.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CRYSVITA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); et sur le site Web du fabricant <https://kkna.kyowakirin.com/canada-fr/>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-590-9508.

Le présent feuillet a été rédigé par Kyowa Kirin, Inc.

Date d'approbation : 2025-08-13