

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRYSVITA 10 mg solution injectable

CRYSVITA 20 mg solution injectable

CRYSVITA 30 mg solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### CRYSVITA 10 mg solution injectable

Chaque flacon contient 10 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

### CRYSVITA 20 mg solution injectable

Chaque flacon contient 20 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

### CRYSVITA 30 mg solution injectable

Chaque flacon contient 30 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

Le burosumab est un anticorps IgG1 monoclonal humain recombinant anti-FGF23 et il est produit par la technologie de l'ADN recombinant en culture de cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois, CHO).

### Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 45,91 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à marron clair-jaunâtre.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

CRYSVITA est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux

tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

### Posologie

Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D actifs (par exemple calcitriol) doivent être arrêtés une semaine avant le début du traitement. Le traitement de substitution ou de supplémentation avec des formes inactives de vitamine D doit être instauré ou poursuivi conformément aux recommandations en vigueur avec une surveillance de la calcémie et de la phosphatémie. La phosphatémie à jeun doit être inférieure aux valeurs de référence pour l'âge lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.3).

### **Hypophosphatémie liée à l'X (HLX)**

#### **Posologie chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans atteints d'HLX**

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.

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

#### *Augmentation de la dose*

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence pour l'âge, la dose peut être augmentée par paliers de 0,4 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 2 mg/kg (dose maximale de 90 mg). La phosphatémie à jeun doit être mesurée deux semaines après l'ajustement posologique. La dose de burosumab ne doit pas être ajustée à une fréquence inférieure à toutes les quatre semaines.

#### *Diminution de la dose*

Si la phosphatémie à jeun est supérieure aux valeurs de référence pour l'âge, la dose suivante ne doit pas être administrée et la phosphatémie à jeun doit à nouveau être contrôlée dans un délai de deux semaines. Pour pouvoir reprendre le traitement par burosumab à une dose correspondant à la moitié de la dose antérieure arrondie comme il est indiqué ci-dessus, le patient doit avoir une phosphatémie à jeun inférieure aux valeurs de référence pour l'âge.

#### *Conversion de la dose à l'âge de 18 ans*

Les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans doivent être traités selon les recommandations posologiques ci-dessus. À l'âge de 18 ans, le patient doit passer à la dose adulte et au schéma posologique indiqué ci-dessous.

#### **Posologie chez les adultes atteints d'HLX**

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

Après le début du traitement par burosumab, la phosphatémie à jeun doit être mesurée toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement, toutes les quatre semaines pendant les deux mois suivants et comme approprié ensuite. La phosphatémie à jeun doit être mesurée deux semaines après la

précédente administration de burosumab. Si la phosphatémie à jeun est dans les valeurs de référence, la même dose doit être maintenue.

#### *Diminution de la dose*

Si la phosphatémie est supérieure à la limite supérieure des valeurs de référence, la dose suivante ne doit pas être administrée et la phosphatémie doit à nouveau être contrôlée dans un délai de deux semaines. Avant la reprise du traitement, le patient doit avoir une phosphatémie inférieure aux valeurs de référence. Une fois la phosphatémie inférieure aux valeurs de référence, le traitement peut être repris à une dose correspondant à la moitié de la dose initiale, jusqu'à une dose maximale de 40 mg toutes les quatre semaines. La phosphatémie doit être à nouveau contrôlée deux semaines après toute modification de la dose.

#### **Ostéomalacie oncogénique (*tumor-induced osteomalacia - TIO*)**

La posologie chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans atteints de TIO a été déterminée à l'aide d'une modélisation et de simulations pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

#### **Posologie chez les enfants âgés d'1 an à 12 ans atteints de TIO**

La dose initiale recommandée chez les enfants âgés d'1 an à 12 ans est de 0,4 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.

#### *Augmentation de la dose*

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence pour l'âge, la dose peut être augmentée par paliers. La dose doit être augmentée d'un palier initial de 0,6 mg/kg, puis, en fonction de la réponse du patient au traitement, par paliers de 0,5 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 2 mg/kg. La dose maximale ne doit pas excéder 90 mg administrée toutes les deux semaines. Les doses doivent être arrondies comme il est indiqué ci-dessus. La phosphatémie à jeun doit être mesurée deux semaines après l'ajustement posologique. La dose de burosumab ne doit pas être ajustée à une fréquence inférieure à toutes les 4 semaines.

#### **Posologie chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de TIO**

La dose initiale recommandée chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans est de 0,3 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 180 mg.

#### *Augmentation de la dose*

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence pour l'âge, la dose peut être augmentée par paliers. La dose doit être augmentée d'un palier initial de 0,3 mg/kg, puis par paliers de 0,2 mg/kg à 0,5 mg/kg (le palier dépendant de la réponse du patient au traitement en termes de phosphatémie) jusqu'à une dose maximale de 2 mg/kg (dose maximale de 180 mg) administrée toutes les deux semaines. Les doses doivent être arrondies comme il est indiqué ci-dessus. La phosphatémie à jeun doit être mesurée deux semaines après l'ajustement posologique. La dose de burosumab ne doit pas être ajustée à une fréquence inférieure à toutes les 4 semaines.

#### **Posologie chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans atteints de TIO**

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

#### *Diminution de la dose*

Si la phosphatémie à jeun est supérieure aux valeurs de référence pour l'âge, la dose suivante ne doit pas être administrée et la phosphatémie à jeun doit à nouveau être contrôlée dans un délai de deux semaines. Une fois la phosphatémie inférieure aux valeurs de référence pour l'âge, le traitement peut

être repris à une dose correspondant à la moitié de la dose antérieure, arrondie comme il est indiqué ci-dessus. La phosphatémie à jeun doit être contrôlée deux semaines après l'ajustement posologique. Si le taux reste inférieur aux valeurs de référence pour l'âge après la reprise du traitement, la dose peut être ajustée à nouveau.

#### *Conversion de la dose à l'âge de 18 ans*

À l'âge de 18 ans, le patient doit passer à la dose et au schéma posologique adultes indiqués ci-dessous.

#### **Posologie chez les adultes atteints de TIO**

La dose initiale recommandée chez les adultes est de 0,3 mg/kg de poids corporel administrée toutes les quatre semaines. Les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches.

Après le début du traitement par le burosumab, la phosphatémie à jeun doit être mesurée deux semaines après l'administration de chaque dose pendant les trois premiers mois de traitement et comme approprié ensuite. Si la phosphatémie est dans les valeurs de référence, la même dose doit être maintenue.

#### *Augmentation de la dose*

Si la phosphatémie est inférieure aux valeurs de référence, la dose peut être augmentée par paliers. La dose doit être augmentée d'un palier initial de 0,3 mg/kg, puis par paliers de 0,2 mg/kg à 0,5 mg/kg (le palier dépendant de la réponse du patient au traitement) jusqu'à une dose maximale de 2 mg/kg (dose maximale de 180 mg) administrée toutes les quatre semaines. La phosphatémie à jeun doit être mesurée deux semaines après l'ajustement posologique.

Chez les patients dont la phosphatémie reste inférieure aux valeurs de référence malgré l'administration de la dose maximale toutes les quatre semaines, la dose antérieure peut être fractionnée et administrée toutes les deux semaines, avec si nécessaire des augmentations par paliers comme il est indiqué ci-dessus, jusqu'à une dose maximale de 2 mg/kg administrée toutes les deux semaines (dose maximale de 180 mg).

#### *Diminution de la dose*

Si la phosphatémie est supérieure aux valeurs de référence, la dose suivante ne doit pas être administrée et la phosphatémie à jeun doit à nouveau être contrôlée dans un délai de deux semaines. Pour pouvoir reprendre le traitement par le burosumab, le patient doit avoir une phosphatémie inférieure aux valeurs de référence. Une fois la phosphatémie inférieure aux valeurs de référence, le traitement peut être repris à une dose correspondant à environ la moitié de la dose antérieure, administrée toutes les quatre semaines. La phosphatémie doit être à nouveau contrôlée deux semaines après toute modification de la dose.

Si le taux reste inférieur aux valeurs de référence après la reprise du traitement, la dose peut être ajustée à nouveau.

#### **Interruption du traitement chez les patients pédiatriques et adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique**

Si un patient bénéficie d'une intervention pour la tumeur sous-jacente (exérèse chirurgicale ou radiothérapie), le traitement par le burosumab doit être interrompu.

À l'issue du traitement de la tumeur sous-jacente, la phosphatémie doit être à nouveau contrôlée avant la reprise du traitement par le burosumab. Si la phosphatémie reste en dessous de la limite inférieure des valeurs de référence, le traitement par le burosumab doit être repris à la dose initiale du patient. Suivre les recommandations pour les ajustements de la dose indiquées ci-dessus pour maintenir la phosphatémie dans les valeurs de référence pour l'âge.

Chez tous les patients atteints de TIO, le traitement doit être arrêté si le médecin traitant considère qu'il n'est pas observé d'amélioration significative des marqueurs cliniques ou biochimiques de la réponse malgré l'administration de la dose maximale.

### **Tous les patients**

Pour diminuer le risque de minéralisation ectopique, il est recommandé de cibler une phosphatémie à jeun à la limite inférieure de l'intervalle de référence pour l'âge (voir rubrique 4.4).

#### *Dose oubliée*

Le traitement peut être administré dans un créneau de plus ou moins trois jours par rapport à la date de traitement planifiée si nécessaire pour des raisons pratiques. Si un patient n'a pas reçu une dose, le traitement par burosumab doit être repris dès que possible à la dose prescrite.

### **Populations particulières**

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### Ostéomalacie oncogénique (TIO)

La sécurité et l'efficacité du burosumab chez les enfants et adolescents atteints de TIO n'ont pas été établies dans des études cliniques.

#### *Sujets âgés*

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

### **Mode d'administration**

Voie sous-cutanée.

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

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

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

Pour certains patients, l'auto-administration ou l'administration par un aidant peut être adaptée. Lorsqu'il n'est pas prévu de modifications immédiates de la dose, l'administration peut être effectuée par une personne ayant été formée aux techniques d'injection. La première auto-administration après l'instauration du traitement ou une modification de la dose doit se faire sous la supervision d'un professionnel de santé. Le suivi clinique du patient, incluant la surveillance de la phosphatémie, doit être poursuivi comme nécessaire et comme il est indiqué ci-dessous. Une section « Mode d'emploi » détaillée destinée aux patients figure à la fin de la notice.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante de phosphate oral, d'analogues de la vitamine D actifs (voir rubrique 4.5).

Phosphatémie à jeun supérieure aux valeurs normales pour l'âge en raison du risque d'hyperphosphatémie (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale terminale.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

##### Minéralisation ectopique

Des cas de minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose, ont été observés chez des patients atteints d'HLX traités par phosphate oral et analogues de la vitamine D actifs ; ces médicaments doivent être arrêtés au moins une semaine avant le début du traitement par le burosumab (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé de surveiller l'apparition de signes et symptômes de néphrocalcinose, par exemple par échographie rénale, au début du traitement puis tous les 6 mois pendant les 12 premiers mois de traitement, et une fois par an ensuite. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de phosphatase alcaline, de calcium, d'hormone parathyroïdienne (PTH) et de créatinine tous les 6 mois (tous les 3 mois chez les enfants âgés de 1 à 2 ans) ou en fonction du tableau clinique.

Une surveillance de la calciurie et de la phosphaturie tous les 3 mois est conseillée.

##### Hyperphosphatémie

Les valeurs de la phosphatémie à jeun doivent être surveillées en raison du risque d'hyperphosphatémie. Pour diminuer le risque de minéralisation ectopique, il est recommandé de cibler une phosphatémie à jeun à la limite inférieure de l'intervalle de référence pour l'âge. Une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de mesurer régulièrement la phosphatémie postprandiale.

Pour prévenir une hyperphosphatémie, le traitement par le burosumab doit être interrompu chez les patients atteints d'ostéomalacie oncogénique qui bénéficient d'un traitement de la tumeur sous-jacente. Le traitement par le burosumab ne doit être repris que si la phosphatémie du patient reste en dessous de la limite inférieure des valeurs de référence (voir rubrique 4.2).

##### Taux sérique d'hormone parathyroïdienne

Des augmentations du taux sérique d'hormone parathyroïdienne ont été observées chez certains patients atteints d'HLX pendant le traitement par le burosumab. Il est recommandé de mesurer régulièrement le taux sérique d'hormone parathyroïdienne.

##### Réactions au site d'injection

L'administration de burosumab peut provoquer des réactions locales au site d'injection. L'administration doit être arrêtée chez tout patient présentant des réactions au site injection sévères (voir rubrique 4.8) et un traitement médical approprié doit être administré.

## Hypersensibilité

Le traitement par le burosumab doit être arrêté en cas de survenue de réactions d'hypersensibilité graves et un traitement médical approprié doit être mis en place.

## Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 45,91 mg de sorbitol par flacon, équivalent à 45,91 mg/mL.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'administration concomitante de burosumab avec le phosphate oral et les analogues de la vitamine D actifs est contre-indiquée car ceci peut augmenter le risque d'hyperphosphatémie et d'hypercalcémie (voir rubrique 4.3).

La prudence s'impose en cas d'association du burosumab avec des médicaments calcimimétiques (c'est-à-dire des médicaments qui simulent l'effet du calcium sur les tissus en activant le récepteur du calcium). L'administration concomitante de ces médicaments n'a pas été évaluée dans les études cliniques et pourrait éventuellement exacerber une hypocalcémie.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du burosumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le burosumab n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

On ne sait pas si le burosumab/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le burosumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur les organes reproducteurs mâles (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet du burosumab sur la fertilité humaine. Il n'a pas été effectué d'études spécifiques de la fertilité chez l'animal avec le burosumab.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le burosumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration du burosumab.



## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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

Les effets indésirables les plus fréquents (>10%) rapportés lors des études cliniques chez les patients adultes atteints d'HLX ou les patients adultes atteints de TIO, sur la base des études à long terme achevées représentant une exposition maximale au burosumab de 300 semaines (avec une durée d'exposition variable dans la population d'analyse de la sécurité) étaient : dorsalgies (30 %), réaction au site d'injection (29 %), céphalées (28 %), infection dentaire (28 %), vitamine D diminuée (28 %), contractures musculaires (18 %), syndrome des jambes sans repos (16 %), sensations vertigineuses (16 %) et constipation (13 %) (voir rubrique 4.4 et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

### Listes des effets indésirables sous forme de tableaux

Les fréquences des effets indésirables sont présentées dans le tableau 1 (HLX, patients pédiatriques) et le tableau 2 (HLX et TIO, patients adultes).

Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables observés chez des patients pédiatriques âgés d'1 an à 17 ans atteints d'HLX, rapportés dans les études cliniques (N = 120) et depuis la commercialisation**

Classe de système d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Abcès dentaire <sup>1</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux <sup>2</sup>
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Très fréquent	Sensations vertigineuses <sup>3</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements Nausées Diarrhée Constipation Caries dentaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash <sup>4</sup>
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
		Extrémités douloureuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réaction au site d'injection <sup>5</sup> Fièvre
Investigations	Très fréquent	Vitamine D diminuée <sup>6</sup>
	Fréquence indéterminée	Phosphore sanguin augmenté <sup>7</sup>

<sup>1</sup> Le terme « abcès dentaire » inclut : *abcès dentaire, infection dentaire et douleur dentaire.*

<sup>2</sup> Le terme « toux » inclut : *toux et toux productive.*

<sup>3</sup> Le terme « sensations vertigineuses » inclut : *sensations vertigineuses et sensation vertigineuse à l'effort.*

<sup>4</sup> Le terme « rash » inclut : *rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash prurigineux, rash maculopapuleux et rash pustuleux.*

<sup>5</sup> Le terme « réaction au site d'injection » inclut : *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, ecchymose 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.*

<sup>6</sup> Le terme « vitamine D diminuée » inclut : *carence en vitamine D, 25-hydroxycholécalférol sanguin diminué et vitamine D diminuée.*

<sup>7</sup> Le terme « phosphore sanguin augmenté » inclut : *phosphore sanguin augmenté et hyperphosphatémie*

**Tableau 2 : Effets indésirables observés dans les études cliniques chez des adultes (N = 203) atteints d'HLX (N = 176) ou de TIO (N = 27)**

Classe de système d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection dentaire <sup>1</sup>
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées <sup>2</sup>
	Très fréquent	Sensations vertigineuses
	Très fréquent	Syndrome des jambes sans repos
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash <sup>3</sup>
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Dorsalgies
	Très fréquent	Contractures musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réaction au site d'injection <sup>4</sup>
Investigations	Très fréquent	Vitamine D diminuée <sup>5</sup>
	Fréquent	Phosphore sanguin augmenté <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Le terme « infection dentaire » inclut : *abcès dentaire et infection dentaire.*

<sup>2</sup> Le terme « céphalées » inclut : *céphalées et gêne due à un mal de tête.*

<sup>3</sup> Le terme « rash » inclut : *rash, rash papuleux et rash érythémateux.*

<sup>4</sup> Le terme « réaction au site d'injection » inclut : *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, ecchymose 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, urticaire au site d'injection, hypersensibilité au site d'injection et inflammation au site d'injection.*

<sup>5</sup> Le terme « vitamine D diminuée » inclut : *carence en vitamine D, 25-hydroxycholécalférol sanguin diminué et vitamine D diminuée.*

<sup>6</sup> Le terme « phosphore sanguin augmenté » inclut : *phosphore sanguin augmenté et hyperphosphatémie.*

### Description de certains effets indésirables

#### *Réactions au site d'injection*

##### *Enfants et adolescents atteints d'HLX :*

Des réactions locales (ex. urticaire, érythème, rash, gonflement, ecchymose, douleur, prurit et hématome au site d'injection) ont été observées au site d'injection. Dans les études pédiatriques, environ 54 % des patients ont présenté une réaction au site d'injection, sur la base des données issues des études cliniques. En général, les réactions au site d'injection étaient d'intensité légère, elles apparaissaient dans les 24 heures suivant l'administration du médicament, duraient 1 à 3 jour(s) dans la plupart des cas, ne nécessitaient pas de traitement et se sont résolues dans pratiquement tous les cas.

#### *Adultes atteints d'HLX ou de TIO :*

Les réactions au site d'injection étaient généralement d'intensité légère, ne nécessitaient pas de traitement et se sont résolues dans pratiquement tous les cas.

Chez les patients atteints d'HLX, dans la période de traitement contrôlée contre placebo de l'étude UX023-CL303, la fréquence des réactions au site d'injection (réaction au site d'injection, érythème, rash, ecchymose, douleur, prurit et hématome) était de 12 % dans les deux groupes burosumab et placebo.

Chez les patients atteints de TIO, la fréquence des réactions au site d'injection (réaction au site d'injection, douleur au site d'injection et gonflement au site d'injection), sur la base des données issues des études cliniques à long terme achevées, était de 22 %.

#### *Hypersensibilité*

##### *Enfants et adolescents atteints d'HLX :*

Des réactions d'hypersensibilité (par exemple : réactions au site d'injection, rash, urticaire, gonflement du visage, dermatite, etc.) ont été rapportées chez 39 % des patients pédiatriques, sur la base des données issues des études cliniques. Toutes les réactions rapportées étaient d'intensité légère ou modérée.

##### *Adultes atteints d'HLX ou de TIO :*

Les réactions d'hypersensibilité étaient d'intensité légère ou modérée.

Chez les patients atteints d'HLX, dans la période de traitement contrôlée contre placebo de l'étude UX023-CL303, l'incidence de réactions d'hypersensibilité possible était comparable chez les patients adultes traités par le burosumab et chez ceux recevant le placebo (6 %).

Chez les patients atteints de TIO, la fréquence des réactions d'hypersensibilité (rash, éruption d'origine médicamenteuse et hypersensibilité), sur la base des données issues des études cliniques à long terme achevées, était de 30 %

#### *Vitamine D diminuée*

##### *Enfants et adolescents atteints d'HLX :*

Une diminution du taux sérique de 25 hydroxy-vitamine D, potentiellement due à une transformation accrue en la forme active 1,25-dihydroxy-vitamine D, a été observée après l'instauration du traitement par le burosumab chez environ 8 % des patients pédiatriques. Une supplémentation avec une forme inactive de vitamine D a été efficace pour normaliser les taux plasmatiques.

#### *Hyperphosphatémie*

##### *Adultes atteints d'HLX ou de TIO :*

Chez les patients atteints d'HLX, dans la période de traitement contrôlée contre placebo de l'étude UX023-CL303, 9 patients (13,2 %) du groupe burosumab ont présenté une phosphatémie élevée à au moins une reprise ; des réductions de dose spécifiées par le protocole ont été nécessaires chez 5 de ces 9 patients. Après l'instauration du burosumab dans la période de poursuite du traitement en ouvert, 8 patients (12,1 %) du groupe placebo → burosumab avaient des valeurs élevées de la phosphatémie. Des réductions de dose spécifiées par le protocole ont été nécessaires chez 4 de ces 8 patients. La dose a été réduite de 50 % chez tous les patients répondant aux critères définis par le protocole. Une seconde réduction de dose n'a été nécessaire que chez un seul patient (1 %) en raison d'une hyperphosphatémie persistante.

Chez les patients atteints de TIO, sur la base des données issues des études cliniques à long terme achevées, 11 % des patients ont présenté des événements du type hyperphosphatémie, qui ont été gérés par des réductions de dose.

#### *Syndrome des jambes sans repos*

##### *Adultes atteints d'HLX ou de TIO:*

Chez les patients atteints d'HLX, dans la période de traitement contrôlée contre placebo de l'étude UX023-CL303, environ 12 % des patients du groupe traité par le burosumab et 8 % des patients du groupe placebo ont présenté une aggravation du syndrome des jambes sans repos présent à l'inclusion ou un syndrome des jambes sans repos *de novo* d'intensité légère à modérée.

Chez les patients atteints de TIO, sur la base des données issues des études cliniques à long terme achevées, 11 % des patients ont présenté des événements du type syndrome des jambes sans repos d'intensité légère à modérée.

#### *Immunogénicité*

##### *Enfants et adolescents atteints d'HLX :*

Sur la base des données issues des études cliniques, l'incidence globale d'anticorps anti-médicament (AAM) contre le burosumab chez les patients pédiatriques recevant le burosumab était de 10 %. L'incidence d'AAM neutralisants chez les patients pédiatriques était de 3 %. Ces observations n'ont pas été associées à des événements indésirables, à une perte d'efficacité ou à des modifications du profil pharmacocinétique du burosumab.

##### *Adultes atteints d'HLX ou de TIO :*

Sur la base des données issues des études cliniques à long terme achevées, menées chez des adultes atteints d'HLX ou de TIO, l'incidence des patients qui ont été testés positifs pour les AAM contre le burosumab était de 15 %. Aucun de ces patients n'a développé d'AAM neutralisants. Ces observations n'ont pas été associées à des événements indésirables, à une perte d'efficacité ou à des modifications du profil pharmacocinétique du burosumab.

#### Effets indésirables chez les enfants et adolescents atteints de TIO

Il n'existe pas de données chez les enfants et adolescents atteints de TIO (voir rubrique 5.1).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de données concernant un surdosage de burosumab. Dans les études cliniques menées chez des enfants et adolescents atteints d'HLX, le burosumab a été administré à des doses allant jusqu'à 2,0 mg/kg de poids corporel avec une dose maximale de 90 mg toutes les deux semaines sans toxicité dose-limitante. Dans les études cliniques menées chez des adultes atteints d'HLX, il n'a pas été observé de toxicité dose-limitante à des doses allant jusqu'à 1,0 mg/kg ou à une dose totale maximale de 128 mg toutes les quatre semaines. Dans les études cliniques menées chez des adultes atteints de TIO, il n'a pas été observé de toxicité dose-limitante avec des doses allant jusqu'à 2,0 mg/kg ou à une dose totale maximale de 184 mg toutes les quatre semaines.

#### Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est recommandé d'arrêter le traitement par le burosumab et de surveiller la réponse biochimique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des désordres osseux, autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation, Code ATC : M05BX05.

#### Mécanisme d'action

Le burosumab est un anticorps monoclonal (IgG1) humain recombinant qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et inhibe son activité. En inhibant le FGF23, le burosumab

augmente la réabsorption tubulaire du phosphate dans le rein et augmente le taux sérique de 1,25-dihydroxy-vitamine D.

### Efficacité clinique chez les enfants et adolescents atteints d'HLX

#### Étude UX023-CL301

Dans l'étude pédiatrique UX023-CL301, 61 patients âgés de 1 à 12 ans (56 % de filles, 44 % de garçons, âge lors de la première dose : moyenne (écart-type) : 6,3 (3,31) ans) ont été randomisés pour recevoir le burosumab (n = 29) ou le comparateur actif (n = 32 ; phosphate oral et analogue de la vitamine D actif). Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir reçu un traitement d'au moins 6 mois par phosphate oral et analogue de la vitamine D actif. Tous les patients présentaient des signes radiographiques de maladie osseuse due à l'HLX (score de sévérité du rachitisme  $\geq 2$ ). Le traitement par le burosumab était instauré à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines, augmentée à 1,2 mg/kg en cas de réponse insuffisante, mesurée par la phosphatémie à jeun. Les patients randomisés dans le groupe de traitement comparateur actif recevaient plusieurs doses quotidiennes de phosphate oral et d'analogue de la vitamine D actif.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation de la sévérité du rachitisme à la semaine 40, évaluée par le score RGI-C (*Radiographic Global Impression of change* - Impression globale du changement radiographique), comparé entre les groupes recevant le burosumab et le traitement comparateur actif.

L'échelle RGI-C est un instrument d'évaluation relative qui compare la sévérité du rachitisme d'un patient avant et après le traitement à l'aide d'une échelle ordinale en 7 points afin d'évaluer le changement des mêmes anomalies que celles mesurées avec le score RSS (décrit ci-dessous). Les scores vont de -3 (indiquant une aggravation sévère du rachitisme) à +3 (indiquant la guérison complète du rachitisme).

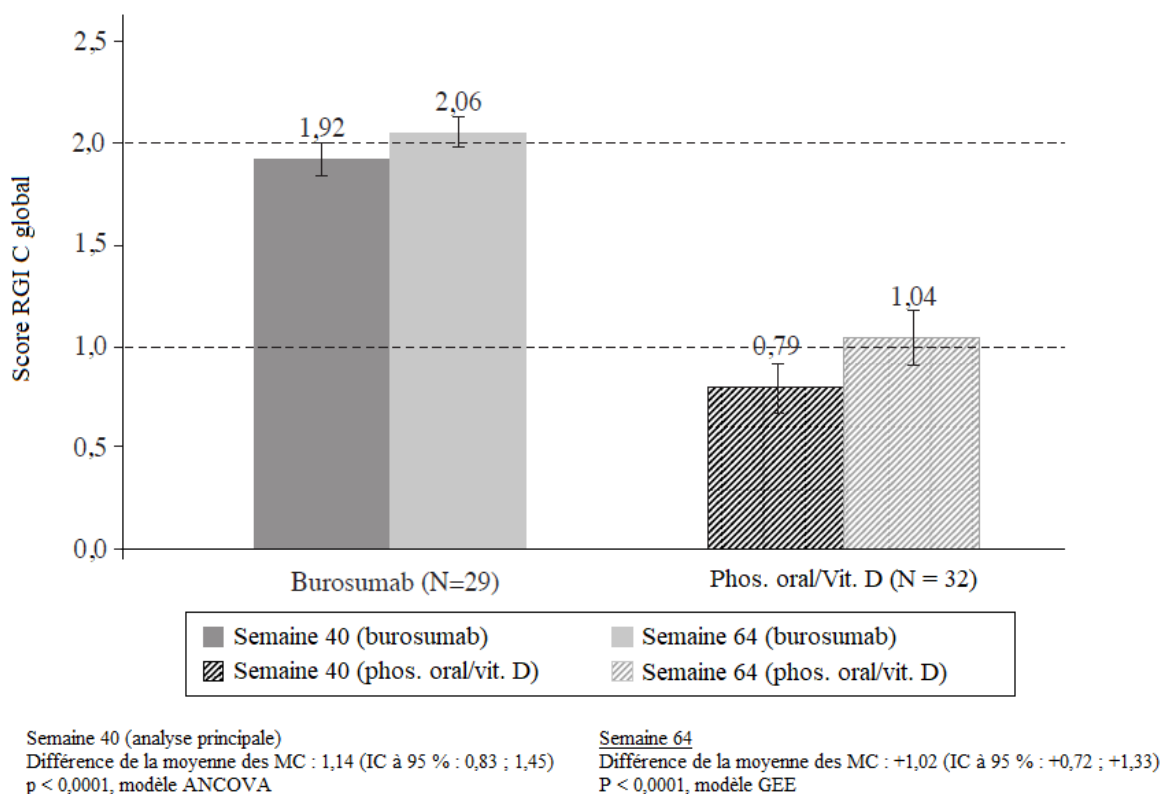
La sévérité du rachitisme infantile a été évaluée à l'aide de l'échelle RSS, une méthode de cotation radiographique développée initialement pour évaluer la sévérité du rachitisme carenciel dans les poignets et les genoux sur la base du degré d'effilochage et d'évasement métaphysaires et de la proportion de cartilage de conjugaison touché. Dans l'étude UX023-CL301, le score RSS était mesuré à l'aide d'une échelle prédéfinie ciblée sur des anomalies spécifiques au niveau des poignets et des genoux.

Tous les patients (n = 61) ont terminé la période de traitement randomisé de 64 semaines. La dose n'a été réduite chez aucun patient et chez 8 patients (28 %) traités par le burosumab, la dose a été augmentée à 1,2 mg/kg. Au total, 51 patients sont entrés dans la période d'extension du traitement, dont 26 patients dans le groupe comparateur actif → burosumab et 25 patients dans le groupe burosumab → burosumab, et ont été traités par le burosumab pendant une durée allant jusqu'à 124 semaines.

#### Résultats du critère d'efficacité principal

Comme le montre la figure 1, il a été observé à la semaine 40 une amélioration plus importante du rachitisme avec le traitement par le burosumab qu'avec le comparateur actif et cet effet était maintenu à la semaine 64. Ces résultats ont été maintenus jusqu'à la semaine 88 (n = 21).

**Figure 1 : Score RGI-C global (moyenne  $\pm$  erreur standard [ES]) aux semaines 40 et 64 – Critère d'efficacité principal (population complète d'analyse)**



### Résultats des critères d'efficacité secondaires

Les résultats des principaux critères d'efficacité secondaires aux semaines 40 et 64 sont présentés dans le tableau 3. Ces résultats ont été maintenus jusqu'à la semaine 88 (n = 21).

**Tableau 3 : Résultats des principaux critères d'efficacité secondaires**

Critère d'évaluation	Semaine	Comparateur actif Moyenne des MC (ES)	Burosumab Moyenne des MC (ES)	Différence (burosumab – comparateur actif)
Déformation des membres inférieurs ; évaluée par le score RGI-C (modèle d'équations d'estimation généralisées - GEE)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [IC à 95 % : 0,07 ; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [IC à 95 % : +0,57 ; +1,37] p < 0,0001

<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Semaine</b>	<b>Comparateur actif</b> Moyenne des MC (ES)	<b>Burosumab</b> Moyenne des MC (ES)	<b>Différence</b> (burosumab – comparateur actif)
Taille ; Z-score	Valeur initiale	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 <sup>a</sup>	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [IC à 95 % : 0,01 ; 0,24] p = 0,0408
	64 <sup>b</sup>	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [IC à 95 % : 0,00 ; 0,29] p = 0,0490
Sévérité du rachitisme, score RSS total	Valeur initiale	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 <sup>a</sup>	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [IC à 95 % : -1,74 ; -0,94] p < 0,0001
	64 <sup>b</sup>	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [IC à 95 % : -1,59 ; -0,83] p < 0,0001
PA sérique (U/L)	Valeur initiale	523 (154)	511 (125)	
	40 <sup>a</sup>	489 (189)	381 (99)	-97 [IC à 95 % : -138 ; -56] p < 0,0001
	64 <sup>b</sup>	495 (182)	337 (86)	-147 [IC à 95 % : -192 ; -102] p < 0,0001
Test de marche de 6 minutes (m)	Valeur initiale	450 (106)	385 (86)	
	40 <sup>a</sup>	+4 (14)	+47 (16)	+43 [IC à 95 % : -0,3 ; 87] p = 0,0514
	64 <sup>b</sup>	+29 (17)	+75 (13)	+46 [IC à 95 % : 2 ; 89] p = 0,0399

a : Variation à la semaine 40 par rapport à la valeur initiale selon un modèle ANCOVA.

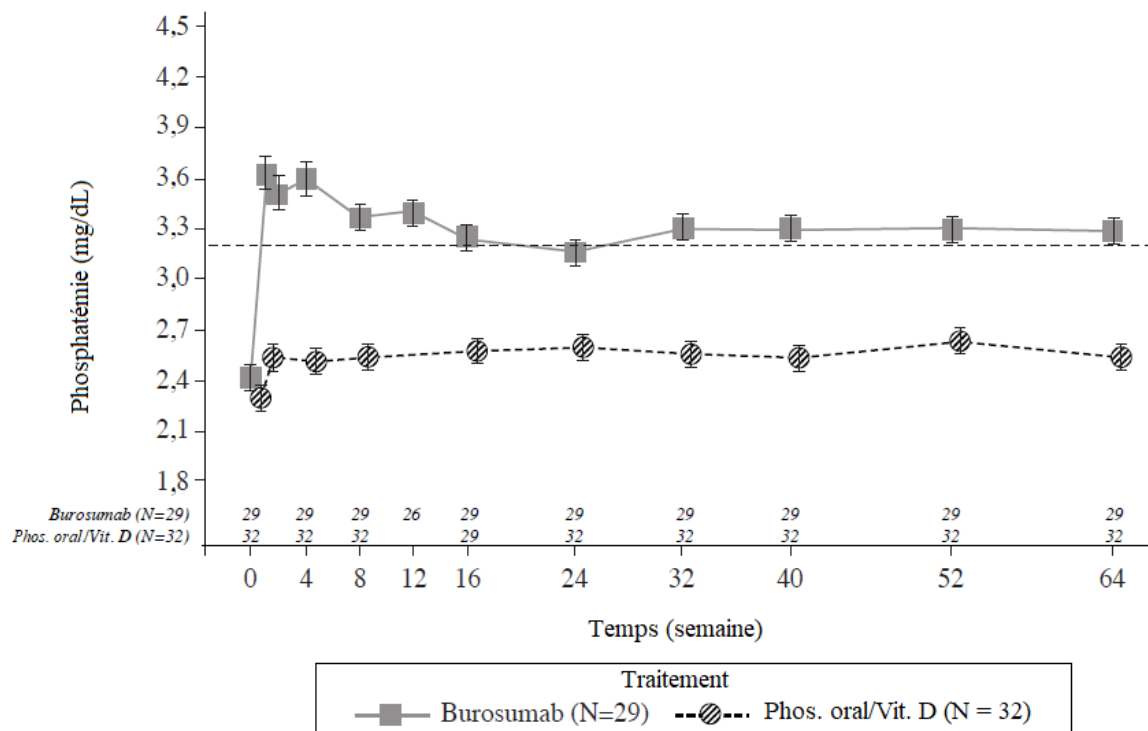
b : Variation à la semaine 64 par rapport à la valeur initiale selon un modèle GEE.

### *Phosphatémie*

Lors de chaque visite de l'étude au cours de laquelle la phosphatémie était mesurée dans chaque groupe, les variations de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale étaient plus importantes dans le groupe traité par le burosumab que dans le groupe recevant le comparateur actif ( $p < 0,0001$  ; modèle GEE) (figure 2).

**Figure 2 : Phosphatémie et variation par rapport à la valeur initiale (mg/dL) (moyenne ± ES), par groupe de traitement (population d'analyse pharmacodynamique)**

Remarque : la ligne pointillée sur la figure indique la limite inférieure des valeurs normales de la phosphatémie, 3,2 mg/dL (1,03 mmol/L).



Les résultats ont été maintenus pendant la période d'extension du traitement (semaine 66 à semaine 140) dans laquelle le burosumab a été administré dans les deux groupes (burosumab→burosumab [n = 25] et comparateur actif→burosumab [n = 26]).

#### Étude UX023-CL201

Dans l'étude pédiatrique UX023-CL201, 52 enfants et adolescents âgés de 5 à 12 ans (moyenne, 8,5 ans ; écart-type [ET] 1,87) atteints d'HLX ont été traités pendant une période initiale de 64 semaines et ont reçu le burosumab toutes les deux semaines (Q2S) ou toutes les quatre semaines (Q4S). Cette période a été suivie de deux périodes d'extension avec administration toutes les deux semaines chez tous les patients : la première période allant jusqu'à 96 semaines (160 semaines au total) et une autre période allant jusqu'à 56 semaines pour les analyses de la sécurité.

Presque tous les patients présentaient des signes radiographiques de rachitisme lors de l'inclusion et avaient reçu un traitement par phosphate oral et analogues de la vitamine D pendant une durée moyenne (ET) de 7 (2,4) ans. Ce traitement conventionnel était arrêté 2 à 4 semaines avant le début du traitement par le burosumab. La dose de burosumab était ajustée pour atteindre une valeur cible de la phosphatémie à jeun de 3,50 à 5,02 mg/dL (1,13 à 1,62 mmol/L). Pendant les 64 premières semaines, 26 des 52 patients recevaient le burosumab toutes les quatre semaines (Q4S). Vingt-six des 52 patients recevaient le burosumab toutes les deux semaines (Q2S) à une dose moyenne (min, max) de 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) et 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg aux semaines 16, 40 et 64 respectivement et jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg.

Le burosumab a augmenté la phosphatémie et le seuil rénal du phosphate (rapport entre la réabsorption tubulaire maximale du phosphate et le débit de filtration glomérulaire, TmP/DFG). Dans le groupe Q2S, la phosphatémie moyenne (ET) a augmenté de 2,38 (0,405) mg/dL (0,77 (0,131) mmol/L) au



début de l'étude à 3,3 (0,396) mg/dL (1,07 (0,128) mmol/L) à la semaine 40 et était maintenue à 3,35 (0,445) mg/dL (1,08 (0,144) mmol/L) à la semaine 64. Les augmentations de la phosphatémie ont été maintenues jusqu'à la semaine 160 (n = 52).

#### *Activité phosphatase alcaline*

L'activité phosphatase alcaline (PA) sérique totale moyenne (ET) était de 459 (105) U/L au début de l'étude et avait diminué à 369 (76) U/L à la semaine 64 (-19,6 %, p < 0,0001) ; les diminutions étaient comparables dans les deux groupes de dose. Globalement, les diminutions des taux de PA sérique ont été maintenues jusqu'à la semaine 160.

Le taux sérique de phosphatase alcaline osseuse (PAO) était de 165 (52) µg/L [moyenne (ET)] au début de l'étude et de 115 (31) µg/L à la semaine 64 (variation moyenne : -28,5 %) ; les diminutions étaient comparables dans les deux groupes de dose. Globalement, les diminutions des taux de PAO sérique ont été maintenues jusqu'à la semaine 160.

Dans l'étude UX023-CL201, la sévérité du rachitisme infantile a été évaluée à l'aide de l'échelle RSS décrite ci-dessus ; elle était mesurée à l'aide d'une échelle prédéfinie ciblée sur des anomalies spécifiques au niveau des poignets et des genoux. L'échelle d'évaluation RGI-C était utilisée en complément de l'évaluation du score RSS. Une synthèse des résultats est présentée dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Réponse du rachitisme chez des enfants âgés de 5 à 12 ans recevant le burosumab dans l'étude UX023-CL201**

Critère d'évaluation	Durée du traitement par le burosumab (semaines)	Taille d'effet	
		Q2S (N = 26)	Q4S (N = 26)
<b>Score RSS total</b>			
Score initial moyen (ET)		1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
Variation de la moyenne des MC (erreur standard [ES]) du score total par rapport au score initial <sup>a</sup> (une diminution du score RSS indique une amélioration du rachitisme)	40	-1,06 (0,100) (p < 0,0001)	-0,73 (0,100) (p < 0,0001)
	64	-1,00 (0,1) (p < 0,0001)	-0,84 (0,1) (p < 0,0001)
<b>Score RGI-C total</b>			
Moyenne des MC (ES) <sup>a</sup> (un score positif indique une amélioration)	40	+1,66 (0,1) (p < 0,0001)	+1,47 (0,1) (p < 0,0001)
	64	+1,56 (0,1) (p < 0,0001)	+1,58 (0,1) (p < 0,0001)

a) Les estimations des moyennes des MC et des valeurs p sont issues du modèle d'équations d'estimation généralisées prenant en compte le score RSS initial, les visites et le schéma posologique et leur interaction.

#### Étude UX023-CL205

Dans l'étude pédiatrique UX023-CL205, le burosumab a été évalué chez 13 patients atteints d'HLX âgés de 1 à 4 ans (âge moyen, 2,9 ans, ET 1,1) pendant une période de traitement de 64 semaines. Chez 12 patients, le traitement par le burosumab a été poursuivi pendant 96 semaines supplémentaires pendant la période d'extension, pour une durée maximale de 160 semaines. Tous les patients présentaient des signes radiographiques de rachitisme lors de l'inclusion et 12 patients avaient reçu un traitement par phosphate oral et analogues de la vitamine D pendant une durée moyenne (ET) de

16,7 (14,4) mois. Ce traitement conventionnel était arrêté 2 à 6 semaines avant le début du traitement par le burosumab. Les patients recevaient le burosumab à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines.

La phosphatémie à jeun moyenne (ET) a augmenté de 2,51 (0,284) mg/dL (0,81 (0,092) mmol/L) au début de l'étude à 3,47 (0,485) mg/dL (1,12 (0,158) mmol/L) à la semaine 40 et les augmentations des taux ont été maintenues jusqu'à la semaine 160.

#### *Activité phosphatase alcaline sérique*

L'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne (ET) était de 549 (193,8) U/L au début de l'étude et avait diminué à 335 (87,6) U/L à la semaine 40 (variation moyenne : -36,3 %). La diminution de l'activité phosphatase alcaline sérique totale a été maintenue jusqu'à la semaine 160 avec le traitement au long cours.

#### *Rickets Severity Score - Score de sévérité du rachitisme (RSS)*

À la semaine 40, le score RSS total moyen était amélioré de 2,92 (1,367) au début de l'étude à 1,19 (0,522), ce qui correspond à une variation de la moyenne des MC (ES) de -1,73 (0,132) par rapport au score initial ( $p < 0,0001$ ). Le score RSS a été maintenu jusqu'aux semaines 64, 112 et 160.

#### *Radiographic Global Impression of Change - Impression globale du changement radiographique (RGI-C)*

Après 40 semaines de traitement par le burosumab, la moyenne des MC (ES) du score RGI-C total était de +2,21 (0,071) chez les 13 patients ( $p < 0,0001$ ), ce qui démontre l'amélioration du rachitisme. Les 13 patients ont été considérés comme répondeurs RGI-C, la réponse étant définie comme un score RGI-C total  $\geq +2,0$ . Le score RGI-C total a été maintenu jusqu'aux semaines 64, 112 et 160.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le burosumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

### Efficacité clinique chez les adultes atteints d'HLX

#### Étude UX023-CL303

L'étude UX023-CL303 est une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 134 patients adultes atteints d'HLX. L'étude comportait une phase de traitement contrôlée contre placebo de 24 semaines suivie d'une période en ouvert de 24 semaines au cours de laquelle tous les patients recevaient le burosumab. Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D actifs n'étaient pas autorisés pendant l'étude. Le burosumab était administré à la dose de 1 mg/kg toutes les 4 semaines. Le critère d'évaluation principal de cette étude était la normalisation de la phosphatémie pendant la période en double aveugle de 24 semaines. Les principaux critères secondaires étaient le score de douleur la plus intense mesurée à l'aide du questionnaire BPI (*Brief Pain Inventory*) et les scores de raideur et de fonction physique évaluées à l'aide du questionnaire WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*). Les critères exploratoires étaient : consolidation des fractures et pseudo-fractures, enthésopathie, test de marche de 6 minutes, score du domaine Retentissement de la douleur de l'échelle BPI, score de fatigue la plus intense du questionnaire BFI (*Brief Fatigue Inventory*) et score de fatigue total du questionnaire BFI.

L'âge moyen des patients lors de l'inclusion dans l'étude était de 40 ans (intervalle : 19 à 66 ans) et 35 % des patients étaient des hommes. Soixante-six (66) patients ont été randomisés pour recevoir le placebo et 68 patients pour recevoir le burosumab. À l'inclusion, la phosphatémie moyenne (écart-type) était de 0,62 (0,10) mmol/L [1,92 (0,32) mg/dL] et 0,66 (0,10) mmol/L [2,03 (0,30) mg/dL] dans les groupes placebo et burosumab respectivement.

Pour le critère d'efficacité principal, le pourcentage de patients ayant obtenu une phosphatémie moyenne supérieure à la limite inférieure de la normale (LIN) jusqu'à la semaine 24 a été plus élevé dans le groupe traité par le burosumab que dans le groupe recevant le placebo (tableau 5 et figure 3).

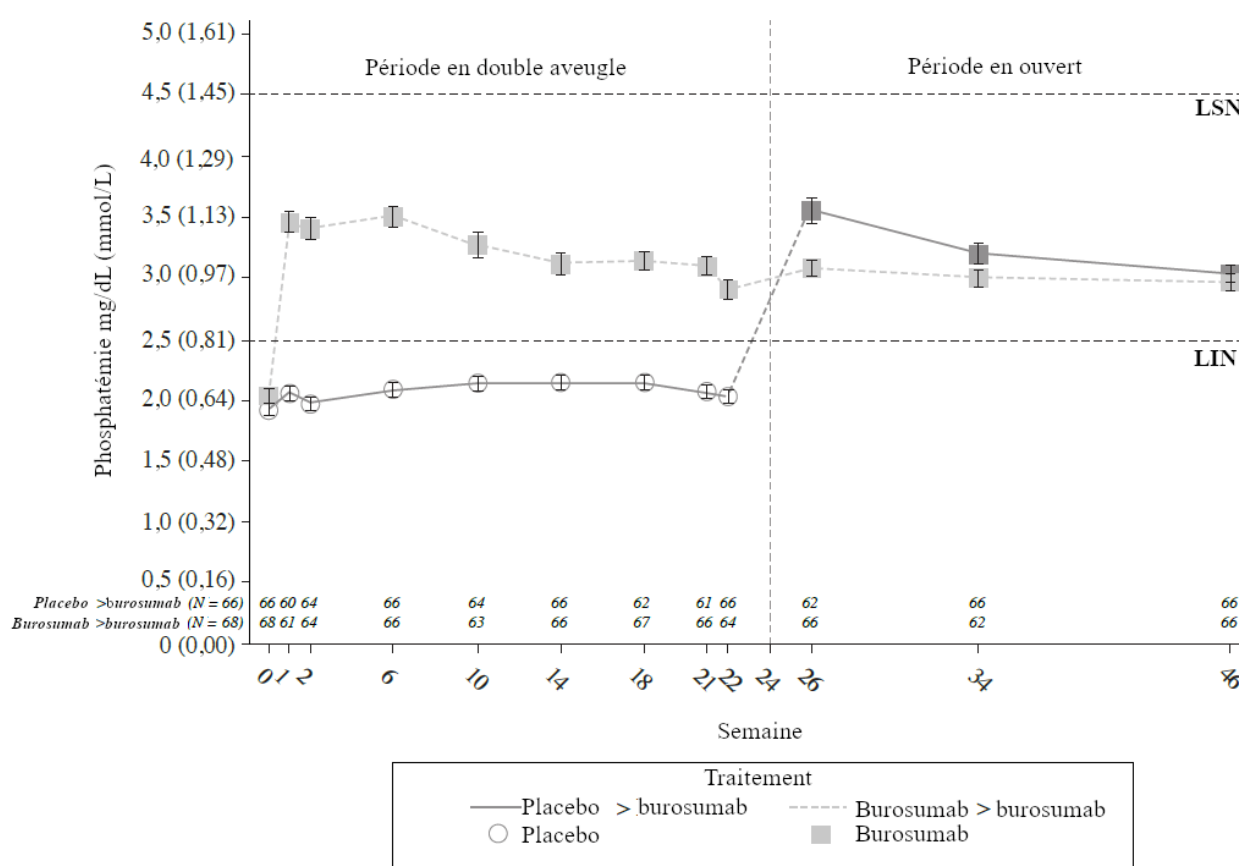
**Tableau 5 : Pourcentages de patients adultes ayant obtenu une phosphatémie moyenne supérieure à la LIN aux temps intermédiaires des intervalles posologiques dans l'étude UX023-CL303 (période en double aveugle)**

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Ayant obtenu une phosphatémie moyenne > LIN aux temps intermédiaires des intervalles posologiques jusqu'à la semaine 24 - n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
IC à 95 %	(3,3 ; 16,5)	(85,8 ; 97,7)
Valeur p <sup>a</sup>		< 0,0001

IC à 95 % calculés à l'aide de la méthode de Wilson.

<sup>a</sup> Valeur p selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) de l'association entre l'atteinte du critère principal et le groupe de traitement, avec ajustement pour la stratification lors de la randomisation.

**Figure 3 : Valeurs maximales moyennes (± ES) de la phosphatémie (mg/dL [mmol/L])**



LIN, limite inférieure de la normale LSN, limite supérieure de la normale de l'intervalle de référence de la phosphatémie

*Évaluations par le patient de la douleur, de la fonction physique et de la raideur*

Les variations à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales ont montré une différence plus importante avec le burosumab par rapport au placebo pour la douleur (BPI), la fonction physique (WOMAC) et la raideur (WOMAC) évaluées par les patients. La différence moyenne (ES) entre les groupes de traitement (burosumab-placebo) avait atteint la significativité statistique pour le score de raideur WOMAC à la semaine 24. Des informations détaillées sont présentées dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Variations des scores de douleur, de fonction physique et de raideurs évaluées par le patient à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales et analyse de la différence à la semaine 24**

	<b>Placebo</b>	<b>Burosumab</b>
	N = 66	N = 68
<b>Score de douleur la plus intense BPO<sup>a</sup></b>		
Variation de la moyenne des MC (ES) par rapport à l'inclusion	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[IC à 95 %]	[-0,76 ; 0,11]	[-1,20 ; -0,37]
Différence de la moyenne des MC (ES) (burosumab-placebo)	-0,5 (0,28)	
Valeur p	0,0919 <sup>c</sup>	
<b>Score de fonction physique WOMAC<sup>b</sup></b>		
Variation de la moyenne des MC (ES) par rapport à l'inclusion	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[IC à 95 %]	[-3,54 ; 7,13]	[-8,12 ; 1,89]
Différence de la moyenne des MC [ES]	-4,9 (2,5)	
Valeur p	0,0478 <sup>c</sup>	
<b>Score de raideur WOMAC<sup>b</sup></b>		
Variation de la moyenne des MC (ES) par rapport à l'inclusion	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[IC à 95 %]	[5,89 ; 6,39]	[-13,82 ; -1,91]
Différence de la moyenne des MC (ES) (burosumab-placebo)	-8,12 (3,2)	
Valeur p	0,0122	
<sup>a</sup> Les scores de l'item Douleur de l'échelle BPI vont de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur la plus horrible imaginable). <sup>b</sup> Les scores des domaines Fonction physique et Raideur du questionnaire WOMAC vont de 0 (meilleur état de santé possible) à 100 (pire état de santé possible). <sup>c</sup> Non significatif après ajustement selon la procédure de Hochberg.		

#### *Test de marche de 6 minutes*

Ce test d'effort était réalisé chez tous les patients à l'inclusion et aux semaines 12, 24, 36 et 48 (différence de la moyenne des MC de la variation par rapport à l'inclusion, burosumab→placebo ; tableau 7). Les améliorations ont persisté jusqu'à la semaine 48, à laquelle la distance parcourue avait augmenté de 357 mètres lors de l'inclusion à 393 mètres. Les patients du groupe placebo qui avaient permuté pour recevoir le burosumab avaient obtenu des améliorations comparables après 24 semaines de traitement.

**Tableau 7 : Distance parcourue (ET) au test de marche de 6 minutes à l'inclusion et à la semaine 24 ; différence de la moyenne des moindres carrés (ES)**

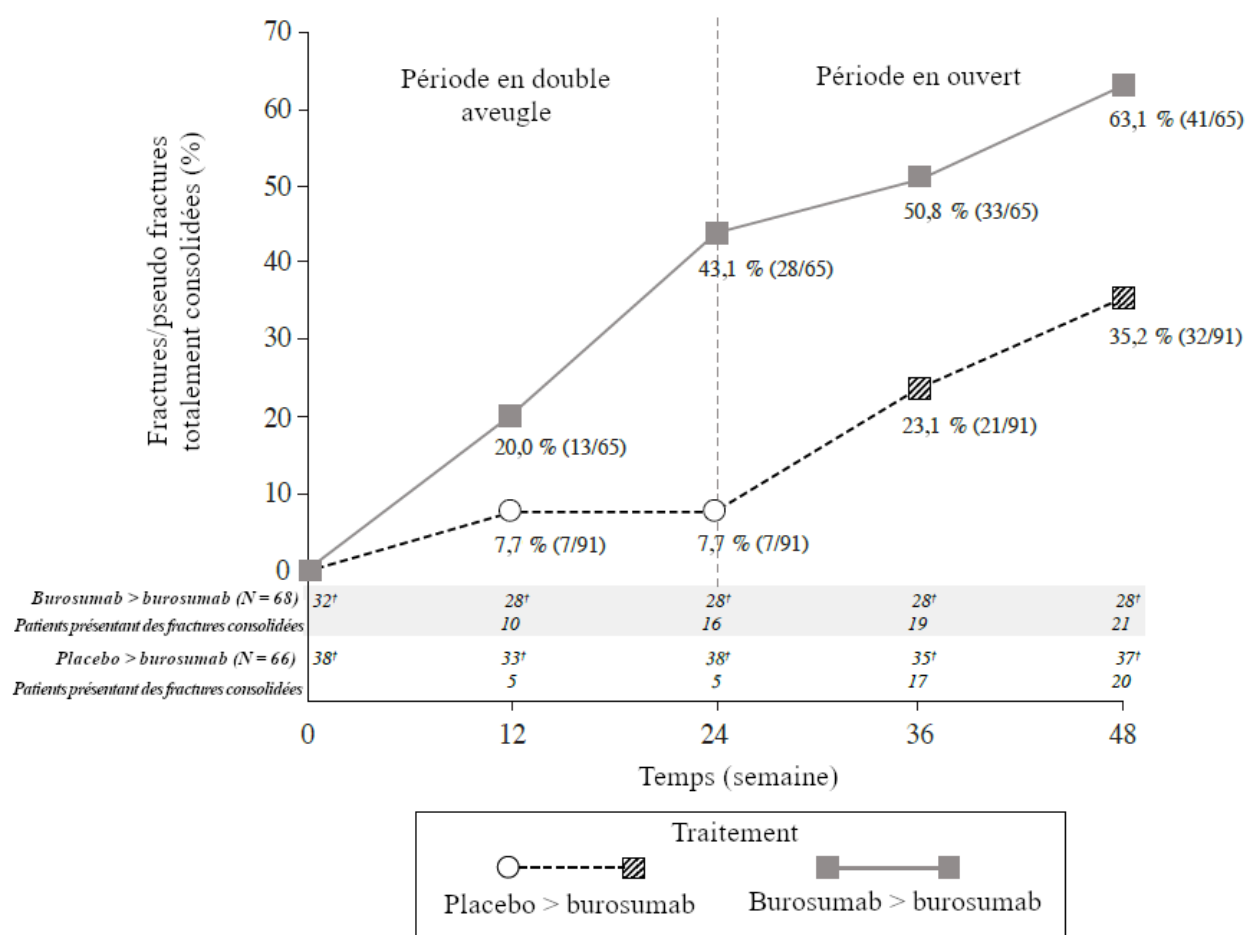
<b>Test de marche de 6 minutes, mètres (ET)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Burosumab</b>
Inclusion	367 (103)	357 (109)
Semaine 24	369 (103)	382 (108)
Différence de la moyenne des MC, burosumab-placebo (ES)	20 (7,7)	

#### *Évaluation radiographique des fractures et pseudo-fractures*

Dans l'étude UX023-CL303, un bilan radiographique osseux était réalisé lors de l'inclusion afin d'identifier des fractures et pseudo-fractures liées à l'ostéomalacie. Lors de l'inclusion, 52 % des patients (70/134) présentaient soit des fractures évolutives (12 %, 16/134) soit des pseudo-fractures

évolutives (47%, 63/134). Après le traitement par le burosumab, un nombre plus important de patients présentait une consolidation des fractures et des pseudo-fractures par rapport au groupe placebo (figure 4). Pendant la période de traitement contrôlée contre placebo allant jusqu'à la semaine 24, 6 nouvelles fractures ou pseudo-fractures ont été observées chez 68 patients recevant le burosumab contre 8 nouvelles anomalies chez 66 patients recevant le placebo. Sur les nouvelles fractures apparues avant la semaine 48, la majorité (10/18) étaient consolidées ou partiellement consolidées à la fin de l'étude.

**Figure 4 : Pourcentages de fractures et pseudo-fractures évolutives consolidées dans l'étude UX023-CL303**



† Patients présentant des fractures/pseudo fractures évolutives analysés, moins données manquantes

À l'inclusion, l'étendue totale moyenne (ET) des sites d'enthésopathie calcanéenne (total des épines calcanéennes supérieures et inférieures) était de 5,64 (3,12) cm dans le groupe burosumab et de 5,54 (3,1) cm dans le groupe placebo. À la semaine 24, l'étendue totale moyenne (ET) des sites d'enthésopathie calcanéenne était de 5,90 (3,56) cm dans le groupe burosumab→burosumab et de 4,07 (2,38) cm dans le groupe placebo→burosumab.

Pour les critères exploratoires de score du domaine Retentissement de la douleur de l'échelle BPI, de score de fatigue la plus intense du questionnaire BFI et du score de fatigue total du questionnaire BFI, il n'a pas été observé de différences significatives entre les bras de traitement.

#### Histomorphométrie osseuse chez les adultes

##### Étude UX023-CL304

L'étude UX023-CL304 est une étude en ouvert en un seul bras de 48 semaines menée chez des patients adultes atteints d'HLX pour évaluer les effets du burosumab sur la régression de

l'ostéomalacie, déterminée par des examens histologique et histomorphométrique d'échantillons de biopsie osseuse de la crête iliaque. Les patients recevaient le burosumab 1 mg/kg toutes les quatre semaines. Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D actifs n'étaient pas autorisés pendant l'étude.

Quatorze (14) patients ont été inclus ; l'âge moyen des patients lors de l'inclusion dans l'étude était de 40 ans (plage : 25 à 52 ans) et 43 % étaient des hommes. Après 48 semaines de traitement dans l'étude UX023-CL304, des biopsies appariées étaient disponibles chez 11 patients ; il a été observé chez les dix patients évaluables une résolution de l'ostéomalacie, objectivée par une diminution du rapport volume de tissu ostéoïde/volume osseux d'un score moyen (ET) de 26,1 % (12,4) à l'inclusion à 11,9 % (6,6) ; l'épaisseur du tissu ostéoïde a diminué chez les 11 patients évaluables, d'une valeur moyenne (ET) de 17,2 (4,1) micromètres à 11,6 (3,1) micromètres.

#### Efficacité clinique chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique

Le burosumab a été évalué dans deux études en ouvert, à un seul bras, dans lesquelles a été inclus un total de 27 patients adultes atteints de TIO. Le traitement par phosphate oral et analogues de la vitamine D actifs était arrêté 2 à 10 semaines avant le début du traitement par le burosumab. Les patients recevaient le burosumab toutes les quatre semaines à une dose initiale de 0,3 mg/kg de poids corporel en vue d'atteindre une phosphatémie à jeun de 2,5 à 4,0 mg/dL [0,81 à 1,29 mmol/L].

L'étude UX023T-CL201 a été menée chez 14 patients adultes âgés de 33 à 68 ans (médiane : 59,5 ans) ayant un diagnostic confirmé d'hypophosphatémie liée au FGF23 induite par une tumeur sous-jacente qui ne relevait pas d'une exérèse chirurgicale ou ne pouvait pas être localisée. Huit patients étaient des hommes. La dose moyenne (écart-type, ET) de burosumab était de 0,83 (0,41) mg/kg à la semaine 20, 0,87 (0,49) mg/kg à la semaine 48, 0,77 (0,52) mg/kg à la semaine 96 et 0,67 (0,54) mg/kg à la semaine 144.

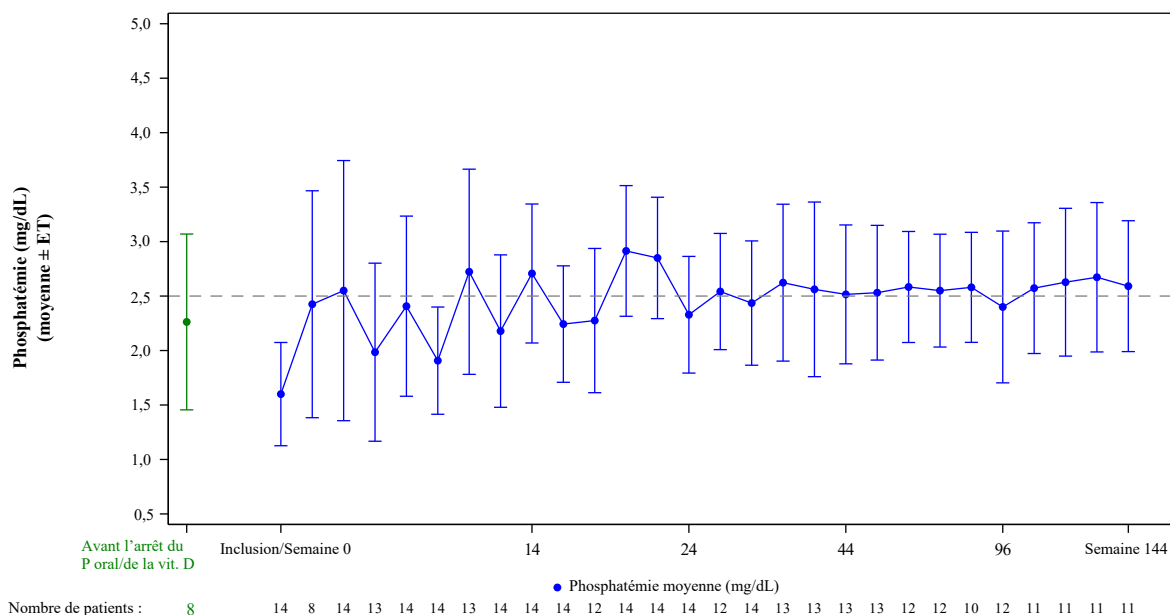
L'étude KRN23-002 a été menée au Japon et en Corée du Sud chez 13 patients adultes âgés de 41 à 73 ans (médiane : 58,0 ans) ayant un diagnostic confirmé d'ostéomalacie oncogénique. Six patients étaient des hommes. La dose moyenne (ET) de burosumab était de 0,91 (0,59) mg/kg à la semaine 48 et de 0,96 (0,70) mg/kg à la semaine 88.

#### Phosphatémie

Dans les deux études, le burosumab a augmenté les valeurs moyennes de la phosphatémie et celles-ci sont restées stables pendant toute la période d'étude, comme le montrent les figures 5 et 6 respectivement.

### Figure 5 : Phosphatémie dans l'étude UX023T-CL201 (mg/dL) (moyenne ± ET)

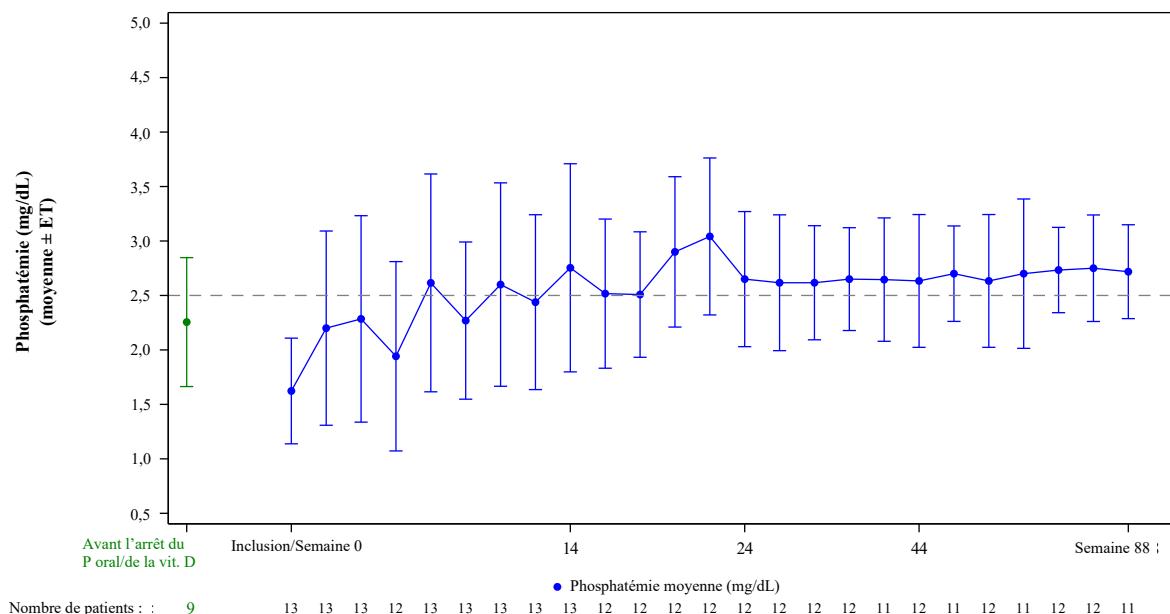
Remarque : la ligne pointillée sur la figure indique la limite inférieure des valeurs normales de la phosphatémie, 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L).



\* Avant l'arrêt du phosphate oral/de la vitamine D ; ces valeurs sont celles obtenues avant l'inclusion dans l'étude.

### Figure 6 : Phosphatémie dans l'étude KRN23-002 (mg/dL) (moyenne ± ET)

Remarque : la ligne pointillée sur la figure indique la limite inférieure des valeurs normales de la phosphatémie, 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L).



\* Avant l'arrêt du phosphate oral/de la vitamine D ; ces valeurs sont celles obtenues avant l'inclusion dans l'étude.

Dans l'étude UX023T-CL201, le rapport TmP/DFG a augmenté chez ces patients, passant d'une valeur moyenne (ET) de 1,12 (0,54) mg/dL [0,36 (0,17) mmol/L] à l'inclusion à 2,12 (0,64) mg/dL [0,68 (0,21) mmol/L] à la semaine 48, et il est resté stable jusqu'à la semaine 144. Dans l'étude KRN23-002, le rapport TmP/DFG a augmenté d'une valeur moyenne (ET) de 1,15 (0,43) mg/dL [0,46 (0,17) mmol/L] à l'inclusion à 2,30 (0,48) mg/dL [0,92 (0,19) mmol/L] à la semaine 48.

### Histomorphométrie osseuse

Dans l'étude UX023T-CL201, des biopsies osseuses appariées étaient disponibles chez 11 patients ; les modifications ont été évaluées après 48 semaines de traitement. Les paramètres histomorphologiques sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous sous forme de valeurs moyennes du groupe à l'inclusion et à la semaine 48, suivies de la moyenne des variations relatives des valeurs individuelles.

**Tableau 8 : Variations des paramètres histomorphologiques dans l'étude UX023T-CL201**

Paramètre	Scores moyens (ET) du groupe		Variation relative des valeurs moyennes du groupe
	Inclusion	Semaine 48	
Volume de tissu ostéoïde/volume osseux (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
Surface ostéoïde/surface osseuse (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
Épaisseur du tissu ostéoïde (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

### Évaluation radiographique

Des scintigraphies osseuses au technétium<sup>99m</sup> du corps entier et des bilans radiographiques osseux étaient réalisés lors de l'inclusion et après le traitement jusqu'à la semaine 144 afin d'évaluer le nombre de fractures et de pseudo-fractures. Il a été observé une réduction des fractures et des pseudo-fractures sur les scintigraphies osseuses comme sur les radiographies.

### Enfants et adolescents atteints d'ostéomalacie oncogénique

Il n'a pas été mené d'études cliniques du burosumab chez les enfants et adolescents de tout âge atteints d'ostéomalacie oncogénique. La posologie du burosumab chez les enfants et adolescents atteints de TIO a été déterminée à l'aide d'une modélisation et de simulations pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'ostéomalacie oncogénique (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'absorption du burosumab dans la circulation sanguine à partir des sites d'injection par voie sous-cutanée est quasi complète. Après administration sous-cutanée, le temps jusqu'à la concentration sérique maximale ( $T_{max}$ ) médian du burosumab est d'environ 7 à 13 jours. La concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe de la concentration sérique par rapport au temps (ASC) du burosumab sont proportionnelles à la dose dans l'éventail de doses de 0,1 à 2,0 mg/kg.

### Distribution

Chez les patients atteints d'HLX, le volume de distribution du burosumab observé est à peu près équivalent au volume plasmatique, ce qui semble indiquer une distribution limitée dans les compartiments extravasculaires.

### Biotransformation

Le burosumab, une immunoglobuline naturelle, est composé uniquement d'acides aminés et de glucides et il est peu susceptible d'être éliminé par métabolisme hépatique. Il est attendu que son métabolisme et son élimination suivent les voies d'élimination des immunoglobulines, entraînant la dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.



## Élimination

Compte tenu de sa taille moléculaire, il n'est pas attendu que le burosumab soit éliminé directement. La clairance du burosumab dépend du poids corporel et elle est estimée à 0,290 L/jour et 0,136 L/jour respectivement chez un patient adulte (70 kg) et chez un patient pédiatrique (30 kg) types atteints d'HLX, la demi-vie sérique d'élimination ( $t_{1/2}$ ) correspondante étant de 16 à 19 jours environ. Étant donné l'estimation de la demi-vie  $t_{1/2}$ , le temps nécessaire à l'obtention d'un état d'équilibre est d'approximativement 67 jours. Après administration de doses répétées chez les patients pédiatriques, les concentrations sériques résiduelles atteignent un plateau 8 semaines après le début du traitement.

## Linéarité/non-linéarité

Le burosumab présente une pharmacocinétique indépendante du temps qui est linéaire sur l'éventail de doses sous-cutanées de 0,1 à 2,0 mg/kg.

## Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Avec la voie d'administration sous-cutanée, une relation PK/PD directe entre les concentrations sériques de burosumab et les augmentations de la phosphatémie est observée chez les patients atteints d'HLX ou de TIO et elle est bien décrite par un modèle  $CE_{50}/E_{max}$ . Les concentrations sériques de burosumab et la phosphatémie, ainsi que le rapport TmP/DFG, augmentaient et diminuaient parallèlement et atteignaient des valeurs maximales à peu près au même moment après chaque administration, ce qui corrobore une relation PK/PD directe. L'ASC pour la variation de la phosphatémie, du rapport TmP/DFG et du taux de  $1,25(OH)_2D$  par rapport aux valeurs initiales augmentait de façon linéaire avec l'augmentation de l'ASC du burosumab.

## PK/PD dans la population pédiatrique

Il n'a pas été observé de différences significatives de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique chez les patients pédiatriques par rapport à la PK/PD dans la population adulte. La clairance et le volume de distribution du burosumab dépendent du poids corporel.

## Patients pédiatriques atteints d'ostéomalacie oncogénique

La dose initiale de burosumab chez les patients pédiatriques atteints d'ostéomalacie oncogénique est basée sur une modélisation PK/PD de population et des simulations qui indiquent qu'une dose initiale de 0,4 mg/kg toutes les deux semaines chez les enfants âgés de 1 an à 12 ans et de 0,3 mg/kg toutes les deux semaines chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans devrait permettre d'atteindre une phosphatémie normale chez un certain pourcentage de ces patients. Ces doses peuvent être augmentées jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg administrée toutes les deux semaines (la dose la plus élevée simulée).

## Populations particulières

Les analyses PK de population effectuées en utilisant les données de patients pédiatriques et adultes atteints d'HLX et de patients adultes atteints de TIO ont montré que l'âge, le sexe, le groupe ethnique, l'ethnicité, l'albuminémie à l'inclusion, les taux de phosphatase alcaline sérique et d'alanine aminotransférase à l'inclusion et une clairance de la créatinine  $\geq 49,9$  mL/min à l'inclusion n'étaient pas des facteurs prédictifs significatifs de la pharmacocinétique du burosumab. Selon les analyses PK de population, les caractéristiques pharmacocinétiques du burosumab sont comparables chez les patients atteints d'HLX et chez ceux atteints de TIO.

## Effet postprandial sur la phosphatémie et la calcémie

L'effet du burosumab sur la phosphatémie et la calcémie après un repas a été évalué dans deux sous-études (études UX023-CL301 et UX023-CL303) chez 13 patients pédiatriques (âgés de plus de 3 ans) et 26 patients adultes (âgés de 24 à 65 ans). La phosphatémie et la calcémie étaient mesurées à

la fin de l'intervalle posologique chez les patients pédiatriques et au milieu de l'intervalle chez les adultes. Des échantillons de sang étaient prélevés après une période de jeûne, puis 1 à 2 heure(s) après un repas standard.

Dans les sous-études, l'administration de burosumab n'a pas entraîné d'excursions postprandiales de la phosphatémie ou de la calcémie au-dessus des limites supérieures de la normale pour l'âge que ce soit chez le patient pédiatrique ou adulte.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études précliniques effectuées chez des animaux normaux, des effets indésirables ont été observés à des expositions entraînant une phosphatémie supérieure aux limites normales. Ces effets concordent avec une réponse exagérée à l'inhibition du taux normal de FGF23, entraînant ainsi une augmentation supraphysiologique de la phosphatémie au-delà de la limite supérieure de la normale.

Les études effectuées chez le lapin et chez le singe cynomolgus adulte et juvénile ont montré des élévations dose-dépendantes de la phosphatémie et du taux sérique de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  confirmant les actions pharmacologiques du burosumab chez ces espèces. Une minéralisation ectopique de plusieurs tissus et organes (par exemple rein, cœur, poumon et aorte), ayant des conséquences cliniques comme la néphrocalcinose, dans certains cas, due à une hyperphosphatémie, a été observée chez des animaux normaux à des doses de burosumab entraînant des valeurs de la phosphatémie supérieures à 8 mg/dL (2,6 mmol/L) approximativement. Dans un modèle murin d'HLX, il a été constaté une réduction significative de l'incidence de minéralisation ectopique à des valeurs équivalentes de la phosphatémie, ce qui semble indiquer un risque moindre de minéralisation en présence de FGF23 en excès.

Les effets osseux observés chez les singes adultes et juvéniles consistaient en des modifications des marqueurs du métabolisme osseux, des augmentations de l'épaisseur et de la densité de l'os cortical, une augmentation de la densité de l'os total et un épaississement des os longs. Ces modifications étaient une conséquence des valeurs de la phosphatémie supérieures à la normale, ce qui accélérât le remodelage osseux et entraînait également une hyperostose périostique et une diminution de la solidité osseuse chez les animaux adultes, mais pas chez les animaux juvéniles aux doses testées. Le burosumab n'a pas favorisé un développement osseux anormal, car il n'a pas été constaté de modifications de la longueur du fémur ou de la solidité osseuse chez les animaux juvéniles. Les modifications osseuses étaient cohérentes avec la pharmacologie du burosumab et avec le rôle du phosphate dans la minéralisation, le métabolisme et le remodelage osseux.

Dans les études de toxicologie en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 40 semaines effectuées chez le singe cynomolgus, une minéralisation du rete testis et des tubules séminifères a été observée chez les animaux mâles, mais il n'a pas été constaté de modifications du spermogramme. Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur les organes reproducteurs femelles dans ces études.

Dans l'étude de toxicité sur la reproduction et le développement effectuée chez des guenons cynomolgus gestantes, une minéralisation modérée du placenta a été observée chez les animaux recevant 30 mg/kg de burosumab et est survenue chez les animaux ayant une phosphatémie maximale supérieure à environ 8 mg/dL (2,6 mmol/L). Une diminution de la durée de gestation et l'incidence plus élevée de naissances prématurées ont été observées chez les femelles gestantes aux doses  $\geq 0,3$  mg/kg qui correspondaient à des expositions au burosumab représentant  $\geq 0,875$  à 1,39 fois les concentrations attendues chez l'homme. Le burosumab a été détecté dans le sérum des fœtus, ce qui indique qu'il était transporté jusqu'au fœtus en traversant la barrière placentaire. Il n'a pas été mis en évidence d'effets tératogènes. Il n'a pas été observé de minéralisation ectopique chez les fœtus ou les petits, et le burosumab n'a pas eu d'effets délétères sur le développement prénatal et postnatal, y compris sur la capacité de survie des petits.

Dans les études précliniques, la minéralisation ectopique a été observée plus fréquemment au niveau rénal chez des animaux normaux recevant le burosumab à des doses entraînant des valeurs de la phosphatémie supérieures à 8 mg/dL (2,6 mmol/L). Il n'a pas été observé d'apparition ou d'aggravation cliniquement significative de néphrocalcinose ni de minéralisation ectopique dans les

études cliniques menées chez des patients atteints d'HLX traités par le burosumab pour atteindre des valeurs normales de la phosphatémie.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

L-histidine  
D-sorbitol E420  
Polysorbate 80  
L-méthionine  
Acide chlorhydrique 10 % (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre transparent avec bouchon en caoutchouc butyle et capsule en aluminium.

Boîte d'un flacon.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Chaque flacon est à usage unique.

Ne pas agiter le flacon avant utilisation.

Le burosumab doit être administré en utilisant une technique aseptique et des seringues et aiguilles à injection à usage unique stériles.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Pays-Bas  
+31 (0) 237200822  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1262/001

EU/1/17/1262/002

EU/1/17/1262/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 février 2018

Date du dernier renouvellement : 21 février 2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Kyowa Kirin Co., Ltd.  
Takasaki Plant  
100-1 Hagiwara-machi  
Takasaki  
370-0013 Gunma  
JAPON

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH  
Hildebrandstr. 10-12  
37081 Göttingen  
ALLEMAGNE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 10 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CRYSVITA 10 mg solution injectable  
burosumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 10 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, D-sorbitol E420, polysorbate 80, L-méthionine, acide chlorhydrique 10 % et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
À usage unique.  
Ne pas agiter avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1262/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CRYSVITA 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON 10 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CRYSVITA 10 mg injectable  
burosumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE 20 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CRYSVITA 20 mg solution injectable  
burosumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 20 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, D-sorbitol E420, polysorbate 80, L-méthionine, acide chlorhydrique 10 % et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
À usage unique.  
Ne pas agiter avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1262/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CRYSVITA 20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CRYSVITA 20 mg injectable  
burosumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CRYSVITA 30 mg solution injectable  
burosumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 30 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, D-sorbitol E420, polysorbate 80, L-méthionine, acide chlorhydrique 10 % et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
À usage unique.  
Ne pas agiter avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1262/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CRYSVITA 30 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CRYSVITA 30 mg injectable  
burosumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

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

burosumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CRYSVITA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CRYSVITA
3. Comment utiliser CRYSVITA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CRYSVITA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que CRYSVITA et dans quels cas est-il utilisé

#### Qu'est-ce que CRYSVITA

CRYSVITA contient la substance active burosumab. C'est un type de médicament appelé « anticorps monoclonal humain ».

#### Dans quels cas CRYSVITA est-il utilisé

CRYSVITA est utilisé pour traiter l'hypophosphatémie liée à l'X (HLX). Il est utilisé chez les enfants et les adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes.

CRYSVITA est utilisé pour traiter l'ostéomalacie oncogénique (TIO) chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans et chez les adultes lorsque la tumeur qui provoque cette affection ne peut pas être retirée ou localisée.

#### Qu'est-ce que l'hypophosphatémie liée à l'X (HLX)

L'hypophosphatémie liée à l'X (HLX) est une maladie génétique.

- Les personnes atteintes d'HLX ont des taux anormalement élevés d'une hormone appelée facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23).
- Le FGF23 diminue la quantité de phosphate dans le sang.
- Le taux faible de phosphate peut :
  - entraîner une solidification incorrecte des os et, chez les enfants et les adolescents, un développement incorrect des os ;
  - entraîner des douleurs osseuses et articulaires et une raideur articulaire.

### **Qu'est-ce que l'ostéomalacie oncogénique (TIO)**

- Les personnes atteintes d'ostéomalacie oncogénique ont des taux anormalement élevés d'une hormone appelée FGF23 produite par certains types de tumeurs.
- Le FGF23 diminue la quantité de phosphate dans le sang.
- Le taux faible de phosphate peut entraîner un ramollissement des os, une faiblesse musculaire, une fatigue, des douleurs osseuses et des fractures.

### **Comment agit CRYSVITA**

CRYSVITA se lie au FGF23 dans le sang, ce qui l'empêche d'agir et augmente les taux de phosphate dans le sang de façon à ce que des taux de phosphate normaux puissent être obtenus.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CRYSVITA**

### **N'utilisez jamais CRYSVITA**

- si vous êtes allergique au burosumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous prenez des compléments contenant du phosphate ou des compléments à base de vitamine D (qui contiennent une forme dite « active » de vitamine D, par exemple le calcitriol) ;
- si vous avez déjà eu un taux sanguin élevé de phosphate (« hyperphosphatémie ») ;
- si vous présentez une maladie des reins sévère ou une insuffisance rénale.

### Réactions allergiques

Arrêtez d'utiliser CRYSVITA et contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, car ils pourraient être des signes de réaction allergique :

- éruption cutanée et démangeaisons sur tout le corps ;
- gonflement sévère des paupières, de la bouche ou des lèvres (angioœdème) ;
- essoufflement ;
- battements cardiaques rapides ;
- sueurs.

N'utilisez pas CRYSVITA si l'un des cas ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser CRYSVITA.

### **Avertissements et précautions**

#### Réactions cutanées

Vous pouvez développer des réactions cutanées au site d'injection ; voir la rubrique 4 pour plus d'informations. Si ces réactions sont sévères, informez votre médecin.

#### **Examens et contrôles**

Votre médecin surveillera vos taux sanguin et urinaire de phosphate et de calcium et pourra également demander une échographie rénale au cours de votre traitement afin de réduire le risque d'hyperphosphatémie (quantité excessive de phosphate dans le sang) et de minéralisation ectopique (accumulation de calcium dans des tissus tels que les reins). Votre taux sérique d'hormone parathyroïdienne sera également contrôlé régulièrement.

#### **Enfants âgés de moins d'1 an**

CRYSVITA ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins d'1 an car la sécurité et les effets du médicament n'ont pas été étudiés dans cette tranche d'âge.

#### **Autres médicaments et CRYSVITA**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'utilisez pas CRYSVITA et informez votre médecin si vous prenez :

- des suppléments de phosphate ;
- certains compléments contenant de la vitamine D (qui contiennent une forme dite « active » de vitamine D, par exemple le calcitriol). Il existe certains suppléments de vitamine D que vous pouvez continuer ou commencer à utiliser et votre médecin vous précisera lesquels.

Informez votre médecin avant d'utiliser CRYSVITA :

- si vous prenez des médicaments qui agissent de la même façon que le calcium dans l'organisme (« calcimimétiques »). S'ils sont utilisés ensemble, ils peuvent diminuer le taux de calcium dans le sang ;
- si vous êtes atteint(e) d'ostéomalacie oncogénique et que vous devez recevoir un traitement de la tumeur sous-jacente (p. ex. radiothérapie ou exérèse chirurgicale). Dans ce cas, le traitement par CRYSVITA ne débutera qu'après que le traitement de la tumeur sous-jacente sera terminé et seulement si votre taux sanguin de phosphate est faible.

### **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, car on ne sait pas si CRYSVITA aura des effets nocifs sur l'enfant.

L'utilisation de CRYSVITA n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Si vous êtes en capacité d'avoir des enfants (« en âge de procréer »), vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CRYSVITA. Vous devez en parler avec votre médecin.

On ne sait 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.

### **Conduite de véhicule, bicyclette et utilisation de machines**

Il est possible que CRYSVITA provoque des sensations vertigineuses et affecte votre aptitude à faire de la bicyclette, à utiliser des outils ou machines ou à conduire des véhicules. Si vous pensez ressentir ces effets, ne faites pas de bicyclette, n'utilisez pas d'outils ou machines ou ne conduisez pas et informez votre médecin.

### **CRYSVITA contient du sorbitol.**

Ce médicament contient 45,91 mg de sorbitol par flacon, équivalent à 45,91 mg/mL.

## **3. Comment utiliser CRYSVITA**

CRYSVITA doit être administré en injection sous la peau (voie sous-cutanée) dans le haut du bras, l'abdomen, la fesse ou la cuisse. Ce médicament sera administré à vous-même ou à votre enfant par un professionnel de santé. Toutefois, votre médecin peut vous proposer d'effectuer vous-même les injections. Un professionnel de santé vous montrera comment procéder. La première auto-injection après le début du traitement ou suite à une modification de dose devra être effectuée en sa présence. Une section « Mode d'emploi » détaillée figure à la fin de cette notice. Vous devrez toujours suivre attentivement ces instructions pour vous auto-injecter CRYSVITA ou l'injecter à votre enfant.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

### **Dose de CRYSVITA dont vous aurez besoin**

La dose est basée sur votre poids. Votre médecin calculera la dose appropriée pour vous.

#### *Dose pour le traitement de l'HLX et de TIO*

Votre dose de CRYSVITA devra être injectée :

- toutes les deux semaines chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans ;
- toutes les quatre semaines chez les adultes.

Votre médecin demandera des examens de contrôle afin de s'assurer que vous recevez la dose appropriée et pourra modifier votre dose ou la fréquence d'administration si nécessaire.

#### *Dose maximale chez les patients atteints d'HLX*

La dose maximale que vous recevrez pour le traitement de l'HLX est de 90 mg.

#### *Dose maximale chez les patients atteints d'ostéomalacie oncogénique*

La dose maximale qui sera administrée pour le traitement de l'ostéomalacie oncogénique est de :

- 90 mg chez les enfants âgés de 1 an à 12 ans ;
- 180 mg chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans et les adultes.

#### *Patients atteints d'ostéomalacie oncogénique*

Si vous êtes atteint(e) d'ostéomalacie oncogénique et qu'un traitement de la tumeur sous-jacente (radiothérapie ou exérèse chirurgicale) est nécessaire, votre médecin arrêtera le traitement par CRYSVITA. Une fois le traitement de la tumeur terminé, votre médecin contrôlera votre taux de phosphate et vous reprendrez le traitement par CRYSVITA si votre phosphatémie est faible.

#### **Si vous avez reçu plus de CRYSVITA que vous n'auriez dû**

Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de CRYSVITA, informez immédiatement votre médecin.

#### **Si vous n'avez pas reçu une dose de CRYSVITA**

En cas d'omission d'une dose, parlez-en immédiatement à votre médecin. La dose omise doit être administrée dès que possible et votre médecin réorganisera l'administration des doses suivantes en conséquence.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Effets indésirables chez les enfants et les adolescents atteints d'hypophosphatémie liée à l'X (HLX)**

*Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 enfant et adolescent sur 10)*

- abcès dentaire (infection) ;
- toux ;
- maux de tête ;
- sensations vertigineuses,
- vomissements ;
- nausées ;
- diarrhée ;
- constipation ;
- caries dentaires ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans les muscles (myalgies), dans les mains et les pieds ;
- réactions au site d'administration de l'injection, pouvant être notamment :
  - rougeur ou éruption cutanée,

- douleur ou démangeaisons,
- gonflement,
- saignement ou bleu.

Ces réactions au site d'injection sont généralement légères, elles surviennent dans les 24 heures suivant l'injection et diminuent habituellement en 1 à 3 jours environ.

- fièvre ;
- taux faible de vitamine D dans le sang.

***Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)***

- augmentation du taux de phosphate dans le sang.

**Effets indésirables chez les enfants et les adolescents atteints d'ostéomalacie oncogénique (TIO)**

Les effets indésirables chez les enfants et adolescents ne sont pas connus car il n'a pas été mené d'études cliniques.

**Effets indésirables chez les adultes atteints d'HLX ou de TIO**

***Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 adulte sur 10)***

- abcès dentaire (infection) ;
- maux de tête ;
- sensations vertigineuses ;
- syndrome des jambes sans repos (besoin irrésistible de bouger les jambes pour faire cesser des sensations gênantes, douloureuses ou inhabituelles dans les jambes, en particulier au moment du coucher ou la nuit) ;
- constipation ;
- douleurs dorsales ;
- contractures musculaires ;
- réaction au site d'injection, pouvant comporter une douleur ou un gonflement ;
- taux faible de vitamine D dans le sang.

***Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 adulte sur 10)***

- éruption cutanée (rash) ;
- augmentation du taux de phosphate dans le sang.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver CRYSVITA**

Tenir CRYSVITA hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas CRYSVITA après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas CRYSVITA si la solution contient des particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

En cas d'auto-injection, suivez l'étape 5 du « Mode d'emploi » figurant à la fin de la notice pour savoir comment éliminer le médicament non utilisé et les éléments utilisés pour l'injection.

Pour toutes questions sur la façon d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus, adressez-vous à votre professionnel de santé ou pharmacien.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient CRYSVITA**

La substance active est le burosumab. Chaque flacon contient 10 mg, 20 mg ou 30 mg de burosumab. Les autres composants sont : L-histidine, D-sorbitol (E420), polysorbate 80, L-méthionine, acide chlorhydrique 10 % et eau pour préparations injectables (voir « CRYSVITA contient du sorbitol » à la rubrique 2 pour plus d'informations).

### **Comment se présente CRYSVITA et contenu de l'emballage extérieur**

CRYSVITA est une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair/marron clair présentée dans un petit flacon en verre. Chaque boîte contient 1 flacon.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Pays-Bas  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

### **Fabricant**

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH  
Hildebrandstr. 10-12  
37081 Göttingen  
Allemagne

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.



## MODE D'EMPLOI

Veillez lire attentivement ce mode d'emploi avant d'utiliser CRYSVITA.

- Vous ne devez effectuer vous-même les injections que si votre médecin vous a dit de le faire.
- Vous ne devez effectuer les injections qu'après avoir reçu une formation à la technique d'injection. La première auto-injection après le début du traitement ou suite à une modification de dose devra être effectuée en présence d'un professionnel de santé.
- Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien ou infirmier/ère (votre professionnel de santé). Vérifiez auprès de votre professionnel de santé en cas de doute.
- Votre médecin vous prescrira la dose appropriée. Votre dose est mesurée en milligrammes (mg). CRYSVITA est disponible en flacons de trois dosages différents : 10 mg, 20 mg et 30 mg. Chaque flacon est à usage unique. Utilisez toujours un flacon neuf de CRYSVITA pour chaque injection ; voir l'étape 5 pour savoir comment éliminer les flacons usagés et les autres matériels.
- Votre médecin vous dira quelle dose de CRYSVITA vous devez vous administrer ou administrer à votre enfant. Plusieurs flacons pourront être nécessaires pour obtenir la dose correcte.
- Si votre médecin vous informe que plusieurs injections sont nécessaires pour administrer la dose requise, vous devez répéter les étapes 2 à 5 ci-dessous pour chaque injection. Pour chaque injection, utilisez du matériel neuf et un site d'injection différent.
- Utilisez uniquement la seringue et les aiguilles fournies par votre pharmacien ou prescrites par votre médecin pour l'injection.
  - Utilisez toujours la grosse aiguille pour prélever la solution et n'oubliez pas de la remplacer par la petite aiguille pour injecter la solution.
  - L'utilisation d'une seringue ou d'aiguille inadaptée peut entraîner une erreur de dose ou rendre l'injection douloureuse.
- En cas d'administration de CRYSVITA à un jeune enfant, il peut être utile qu'une autre personne soit présente pour apporter une assistance.
- N'utilisez pas CRYSVITA si vous êtes allergique à l'un des composants de ce médicament. Si vous présentez une réaction allergique pendant ou après l'injection, arrêtez d'utiliser CRYSVITA et contactez immédiatement votre professionnel de santé. Voir la rubrique 2 de la notice pour plus d'informations.

### Étape 1. Préparation et vérification du matériel

Sortez du réfrigérateur le nombre de flacons de CRYSVITA nécessaire.

Vérifiez le dosage sur l'étiquette de chaque flacon.

Assurez-vous d'avoir le nombre correct de flacons pour obtenir la dose en mg prescrite par votre médecin.

En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de santé.

Laissez les flacons en dehors du réfrigérateur pendant 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante. Ne les réchauffez pas d'une autre manière, par exemple dans l'eau chaude ou dans un four à micro-ondes. N'exposez pas les flacons directement aux rayons du soleil

Vérifiez la date de péremption (indiquée après EXP) sur l'étiquette du flacon.

Examinez la solution dans le flacon. N'agitez pas le flacon.

N'utilisez pas le flacon si :

- la date de péremption est dépassée ;
- la solution est trouble, présente une couleur anormale ou contient des particules. La solution de CRYSVITA doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune/marron clair.



Placez tous les éléments dont vous aurez besoin sur un plan de travail propre. Pour chaque injection, vous aurez besoin de ce qui suit :

- A. Un flacon de CRYSVITA solution injectable.
- B. Une seringue avec piston.
- C. Une grosse aiguille pour seringue pour prélever CRYSVITA.
- D. Une petite aiguille pour seringue afin d'injecter CRYSVITA.
- E. Des tampons imprégnés d'alcool.
- F. Un collecteur d'aiguilles.
- G. Un pansement (en cas de besoin).
- H. Une compresse de gaze ou un morceau de coton.

Si vous n'avez pas ces éléments, contactez votre professionnel de santé.

Votre professionnel de santé vous expliquera l'utilisation des différentes aiguilles.

La **grosse aiguille** est utilisée pour prélever CRYSVITA à partir du flacon.

La **petite aiguille** est utilisée pour injecter CRYSVITA.

En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de santé avant utilisation.

N'utilisez pas les éléments dont certaines pièces manquent ou sont endommagés.

Ne retirez pas les capuchons des aiguilles avant d'être prêt(e) à utiliser les aiguilles.

Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon avant de passer à l'étape 2.

## Étape 2. Prélèvement de CRYSVITA et préparation de l'injection

Retirez l'opercule du flacon pour laisser apparaître le bouchon en caoutchouc.

Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon imprégné d'alcool et laissez-le sécher. Ne touchez pas le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé.



Sortez la **grosse** aiguille de son emballage stérile, mais ne retirez pas le capuchon de protection.

Pour fixer l'aiguille à la seringue, tenez la **grosse** aiguille d'une main au niveau du capuchon et la seringue de l'autre main au niveau du corps de la seringue.

En fonction des éléments que vous avez reçus :

- vous devrez pousser l'aiguille vers le bas et la tourner sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fixée fermement ;
- **ou** pousser l'aiguille vers le bas jusqu'à ce qu'elle soit fixée fermement.

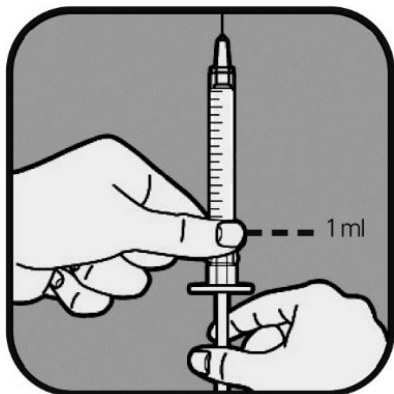
Ne touchez pas l'aiguille ou l'extrémité de la seringue à laquelle est fixée l'aiguille.

Une fois l'aiguille fixée fermement, tenez la seringue par le centre, l'aiguille dirigée vers le haut. Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant vers le haut.

Ne jetez pas le capuchon de la seringue.

Après avoir retiré le capuchon, ne touchez pas l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec une surface.

N'utilisez pas la seringue si vous la faites tomber après avoir retiré le capuchon ou si l'aiguille semble endommagée.



Votre professionnel de santé vous dira quel est le volume de solution que vous devez injecter. Il sera généralement de 1 mL pour chaque injection. Votre professionnel de santé vous montrera quel est le repère à utiliser si vous devez injecter moins d'1 mL.

Utilisez toujours le repère correspondant à votre dose. En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de santé avant utilisation.

Tirez le piston de la seringue jusqu'à ce que l'extrémité du piston soit alignée sur le repère correspondant à votre dose. Cela fait entrer de l'air dans la seringue.



Tenez le flacon posé sur une surface plane. Insérez lentement la grosse aiguille dans le flacon à travers le bouchon en caoutchouc.

Ne laissez pas la pointe de l'aiguille toucher la solution dans le flacon.

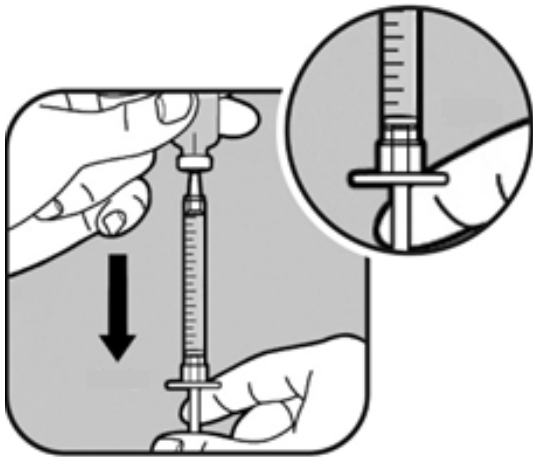
Si la pointe de l'aiguille touche la solution, tirez lentement l'aiguille jusqu'à ce qu'elle ne soit plus en contact avec la solution.

Appuyez lentement sur le piston pour expulser l'air de la seringue dans le flacon.



Maintenez l'aiguille dans le flacon et retournez le flacon.

Vérifiez que la pointe de l'aiguille est dans le fond de la solution.



Tirez lentement le piston pour remplir la seringue jusqu'à ce que l'extrémité du piston soit alignée sur le repère correspondant à votre dose. Maintenez la pointe de l'aiguille dans la solution à tout moment.



Examinez la solution dans la seringue pour vérifier l'absence de bulles d'air.

Si vous voyez des bulles,

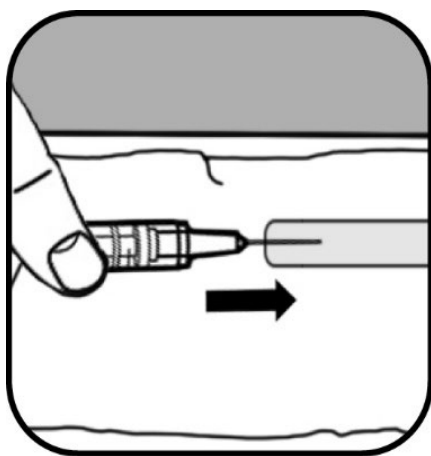
- tenez la seringue en position verticale avec l'aiguille toujours dans le flacon ;
- tapotez doucement le corps de la seringue avec le doigt pour éliminer les bulles d'air ;
- lorsque les bulles d'air sont en haut de la seringue, appuyez doucement sur le piston pour les faire sortir.

Vérifiez à nouveau votre dose par rapport aux repères sur la seringue.

Si nécessaire, prélevez un peu plus de solution pour aligner l'extrémité du piston sur le repère correspondant à votre dose.

Vérifier à nouveau l'absence de bulles et répétez le processus si nécessaire.

Lorsqu'il n'y a plus de bulles dans la seringue, retirez la seringue et l'aiguille du flacon en tirant droit.



Retirez la grosse aiguille de la seringue.

- Pour ce faire, placez le capuchon de la grosse aiguille sur une surface plate.
- À l'aide d'une main, faites glisser la grosse aiguille dans le capuchon et poussez pour couvrir l'aiguille sans utiliser votre autre main pour éviter de vous blesser. De l'autre main, faites ensuite avancer le capuchon jusqu'à ce que vous entendiez un clic.
- En fonctions de vos éléments :
  - vous devrez tourner la grosse aiguille recouverte de son capuchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour la retirer de la seringue ;
  - ou vous devrez retirer la grosse aiguille recouverte de son capuchon de la seringue en tirant droit et la placer ensuite dans le collecteur d'aiguilles.

Sortez la **petite** aiguille de son emballage stérile, mais ne retirez pas le capuchon de protection.

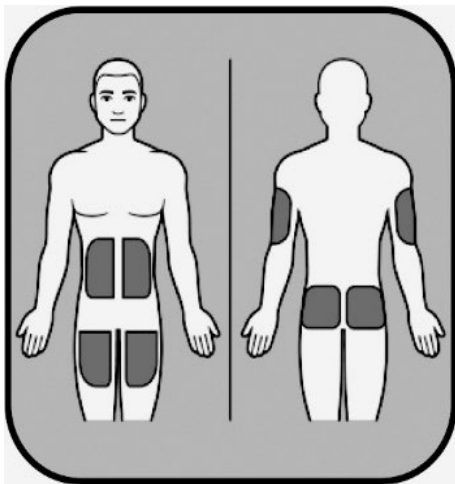
Pour fixer l'aiguille à la seringue, tenez la **petite** aiguille d'une main au niveau du capuchon et la seringue de l'autre main au niveau du corps de la seringue.

En fonction des éléments que vous avez reçus :

- vous devrez pousser l'aiguille vers le bas et la tourner sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fixée fermement ;
- **ou** pousser l'aiguille vers le bas jusqu'à ce qu'elle soit fixée fermement.

Ne touchez pas l'aiguille ou l'extrémité de la seringue à laquelle est fixée l'aiguille.

### Étape 3. Préparation du site d'injection



L'injection doit être administrée dans la couche de tissu adipeux juste sous la peau. Vous devrez choisir un site d'injection. Si vous vous auto-injectez le médicament, les sites adaptés sont :

- la région de l'estomac, le haut des cuisses.

Si vous injectez le médicament à une autre personne, les sites d'injection adaptés sont :

- la région de l'estomac, le haut des cuisses, la face externe du haut des bras, les fesses.

N'injectez pas :

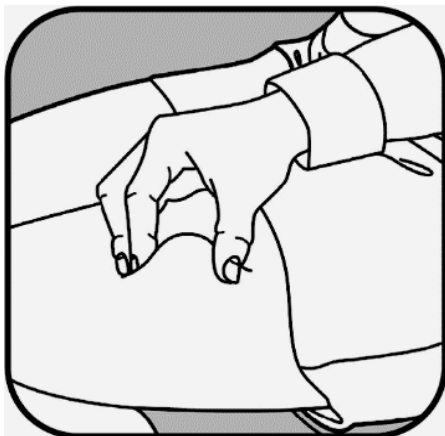
- dans une zone sensible, présentant une rougeur, une ecchymose ou une lésion cutanée ;
- dans une zone présentant des vergetures ou une cicatrice (y compris de brûlure) ;
- directement dans un grain de beauté ou dans la zone environnante.

Si vous devez administrer plusieurs injections, utilisez un site différent pour chaque injection.

Nettoyez chaque site d'injection avec un tampon imprégné d'alcool neuf et laissez la peau sécher.

CRYSVITA doit être injecté dans une peau propre et sèche.

### Étape 4. Injection de CRYSVITA



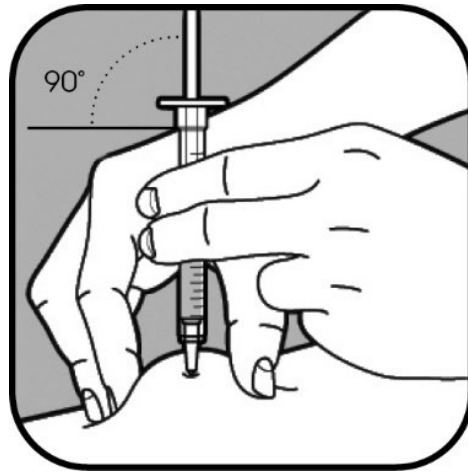
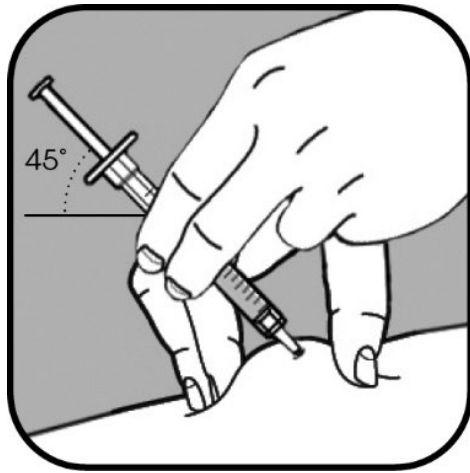
Retirez le capuchon de la petite aiguille en tirant droit.

Pincez fermement la peau entre le pouce et vos autres doigts pour créer une zone d'environ 5 cm de largeur.

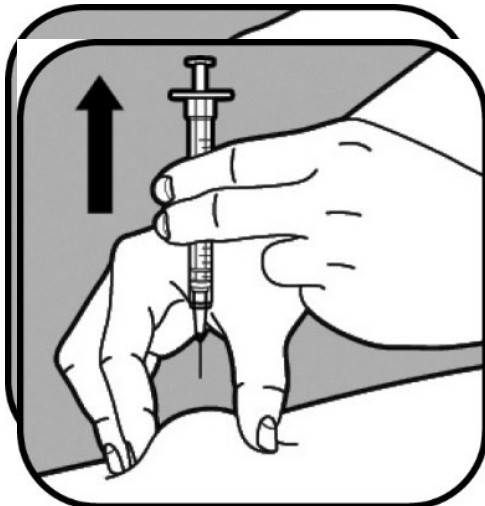
Tenez la seringue entre le pouce et l'index de votre main dominante.

L'aiguille doit être insérée dans la peau à un angle de 45° ou de 90°.

Votre professionnel de santé vous indiquera quel est l'angle à utiliser.



D'un coup sec, insérez l'aiguille dans la peau pincée comme si c'était une fléchette. N'appuyez pas sur le piston en insérant l'aiguille.



Une fois l'aiguille insérée, ne la déplacez pas.

Continuez à pincer la peau.  
Appuyez lentement sur le piston pendant une durée allant jusqu'à 30 secondes, jusqu'à ce que la seringue soit vide.

Après avoir administré la dose complète, retirez l'aiguille en tirant doucement la seringue vers le haut.

Relâchez la peau pincée.  
Appuyez sur le site d'injection avec un morceau de coton ou une compresse de gaze pendant quelques secondes pour arrêter le saignement. Appliquez un pansement si nécessaire.

Ne frottez pas le site d'injection.

Pour éviter une blessure, ne remettez pas le capuchon sur la petite aiguille. Placez l'aiguille sans son capuchon dans le collecteur d'aiguilles.

## Étape 5. Après chaque injection

Placez les aiguilles, les capuchons et les seringues usagés dans le collecteur d'aiguilles ; les flacons usagés doivent être éliminés conformément aux recommandations en vigueur.

Ne jetez pas les aiguilles ou les seringues avec les ordures ménagères.

Ne gardez pas les flacons contenant un reste de médicament pour les réutiliser ou les donner à d'autres personnes.

Lorsque votre collecteur d'aiguilles sera presque plein, vous devrez suivre les recommandations en vigueur pour demander un autre collecteur et éliminer le premier correctement.

**Rappel :** si vous devez administrer plusieurs injections, répétez les étapes 2 à 5 pour chaque injection. Utilisez des éléments neufs pour chaque injection.

Notez la date de la ou des injection(s) et tous les sites d'injection de façon à pouvoir utiliser un site différent pour la prochaine injection.

Une vidéo montrant comment préparer et administrer l'injection est disponible à l'adresse suivante : [www.myinject.eu](http://www.myinject.eu)