

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT DES RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrCRYSVITA™**

Injection de Burosumab

Solution pour injection sous-cutanée

10 mg/ml

20 mg/ml

30 mg/ml

Inhibiteur du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23)

Code ATC : M05BX05

Kyowa Kirin Limited  
Galabank Business Park  
Galashiels, Royaume-Uni  
[www.kyowa-kirin.com](http://www.kyowa-kirin.com)

Date de l'approbation initiale :  
05 décembre 2018

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

Numéro de contrôle de la présentation : 216239

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
3.1 Considérations posologiques.....	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
3.3 Administration .....	6
3.4 Omission d'une dose.....	6
<b>4 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>7</b>
<b>6 DESCRIPTION .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Pédiatrie.....	9
7.1.4 Gériatrie.....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables déterminés au cours d'essais cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables moins courants déterminés au cours d'essais cliniques.....	13
8.4 Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après la mise en marché.....	13
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>13</b>
9.1 Aperçu.....	13
9.2 Interactions entre des médicaments .....	13
9.3 Interactions médicament-aliments .....	13
9.4 Interactions médicament-herbes.....	13
9.5 Interactions médicament-essais de laboratoire.....	13
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>14</b>
10.1 Mécanisme d'action .....	14
10.2 Pharmacodynamique.....	14
10.3 Pharmacocinétique .....	14
<b>11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>15</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>16</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>16</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>17</b>

14.1	Conception de l'essai et données démographiques .....	17
14.2	Résultats de l'étude .....	19
<b>15</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>26</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

CRYSVITA (Injection de Burosumab) est indiqué pour le traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) chez les patients adultes et pédiatriques âgés d'un an et plus.

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

#### 1.1 Pédiatrie

**Pédiatrie (> 1 an) :** Selon les données soumises et examinées par Santé Canada chez les patients âgés de 1 à 12 ans au moment de l'inscription, l'innocuité et l'efficacité de CRYSVITA chez les patients pédiatriques ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour une utilisation pédiatrique. Les données ont été recueillies auprès d'un petit nombre de patients qui sont entrées dans l'adolescence au cours des essais cliniques. La posologie chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) a été calculée à l'aide de la modélisation et de la simulation de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les adultes et les enfants.

#### 1.2 Gériatrie

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- CRYSVITA est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients présents dans la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les formes posologiques, les concentrations, la composition et le conditionnement.
- Ne pas utiliser CRYSVITA avec un phosphate par voie orale ou des analogues actifs de la vitamine D.
- Ne pas entreprendre un traitement au CRYSVITA si le phosphore sérique se trouve dans ou au-dessus de la plage normale pour l'âge.
- CRYSVITA est contre-indiqué chez les patients atteints de faiblesses rénales graves ou d'une insuffisance rénale terminale, car ces conditions sont associées à un métabolisme anormal des minéraux.

### 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 3.1 Considérations posologiques

Cesser la prise du phosphate oral et d'analogues de la vitamine D au moins une semaine avant le début du traitement. Une concentration de phosphore sérique à jeun doit se trouver sous la plage de référence pour l'âge avant d'entreprendre un traitement.

### **3.2 Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Patients pédiatriques atteints d'une hypophosphatémie liée au chromosome X (un an à moins de 18 ans)**

Le schéma posologique de départ recommandé est de 0,8 mg/kg de poids corporel, arrondi au 10 mg le plus près, administré toutes les 2 semaines. La dose minimale de départ est de 10 mg jusqu'à une limite d'innocuité de 90 mg.

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

#### Augmentation de la dose :

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

#### Réduction de la dose :

Si le phosphore sérique se trouve au-dessus de la plage de référence pour l'âge, retenir la dose suivante et réévaluer le taux de phosphore sérique dans quatre semaines. Le patient doit avoir un phosphore sérique sous la plage de référence pour l'âge pour recommencer CRYSVITA. Une fois que le phosphore sérique a baissé sous la plage de référence pour l'âge, le traitement peut être repris à la moitié de la dose administrée précédemment. Réévaluer le taux de phosphore sérique quatre semaines après l'adaptation posologique. Si le taux se situe sous la plage de référence pour l'âge après que la dose de reprise est administrée, elle doit être augmentée progressivement selon les instructions de son augmentation.

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

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

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

#### Augmentation de la dose :

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

#### Réduction de la dose :

Si le phosphore sérique se trouve au-dessus de la plage normale, retenir la dose suivante et réévaluer le taux de phosphore sérique après 4 semaines. Le patient doit avoir un phosphore

sérique sous la plage normale pour pouvoir recommencer CRYSVITA. Une fois que le phosphore sérique a baissé sous la plage normale, le traitement peut être repris à la moitié de la dose précédente jusqu'à un maximum de 40 mg toutes les 4 semaines. Réévaluer le phosphore sérique 2 semaines après toute modification de la dose. Ne pas ajuster la dose de CRYSVITA plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

### **3.3 Administration**

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

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

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

### **3.4 Omission d'une dose**

Si un patient omet une dose, reprendre CRYSVITA dès que possible à celle qui est prescrite et commencer un nouveau schéma posologique en fonction de la date de reprise de l'administration.

## **4 SURDOSAGE**

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

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

Pour la gestion d'une surdose suspectée de médicament, communiquer avec le centre antipoison régional.
--

## 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, compositions et conditionnement

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

## 6 DESCRIPTION

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### Hyperphosphatémie et risque de minéralisation ectopique

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

#### Réactions au site d'injection

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

### Diminution de la vitamine D

Pendant le traitement par le burosumab, il est conseillé de surveiller la concentration de 25-hydroxyvitamine D (25[OH]D). Si les taux de vitamine D descendent sous la normale, une supplémentation en celle-ci peut être nécessaire. Les analogues de vitamine D active sont contre-indiqués.

### Conduite et utilisation de machines

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

## **Réponse immunitaire**

### Hypersensibilité

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

### Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité de réaction immunogène. En raison de la limitation du dosage d'anticorps antimédicament utilisé dans les essais cliniques, ceux dirigés contre le burosumab n'ont pu être évalués chez la majorité des patients en raison des concentrations sériques de burosumab  $\geq 3750$  ng/ml. On ne sait pas si le burosumab est associé au développement d'anticorps antimédicament ou d'anticorps neutralisants, ni quels sont les effets de ceux-ci sur l'innocuité ou l'efficacité.

### Surveillance et tests de laboratoire

La concentration de phosphore sérique doit être inférieure à la plage de référence normale avant le début de l'administration du burosumab. Le phosphore sérique doit être surveillé et la posologie doit être ajustée en fonction des populations pédiatrique et adulte [consulter la section 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION]. Le calcium sérique, la créatinine, l'hormone parathyroïde et la calciurie doivent être surveillés périodiquement.

## **Santé sexuelle**

### Fertilité

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



## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de CRYSVITA chez les femmes enceintes pour les informer d'un risque associé au médicament des répercussions néfastes sur le développement. In utero, une exposition au burosumab chez des guenons cynomolgus non XLH enceintes n'a pas entraîné d'effets tératogènes. Des effets indésirables, comme une perte fœtale et une naissance prématurée, ont été observés chez des guenons cynomolgus enceintes. Des pertes fœtales ont été observées à une exposition supérieure à la dose maximale recommandée chez les humains qui est fixée à 1 mg/kg. Elles étaient accompagnées d'une hyperphosphatémie maternelle et d'une minéralisation placentaire. Des naissances prématurées ont été observées à une exposition inférieure à celle fournie par la dose maximale recommandée chez l'humain. En outre, le burosumab a été détecté dans le sérum de fœtus de singe, ce qui indique le transport dans le placenta. [consulter la section 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE].

Les études menées sur des animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain; par conséquent, on ne sait pas si CRYSVITA peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les taux de phosphore sérique doivent être surveillés au cours de la grossesse [consulter la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION]. Rapporter les grossesses à la ligne de signalisation des événements indésirables de KKL au 1 833 229-1036.

### **7.1.2 Allaitement**

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

### **7.1.3 Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de CRYSVITA ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 12 ans [consulter les sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 14 ÉTUDES CLINIQUES]. L'efficacité chez les patients pédiatriques atteints de XLH est fondée sur des études ouvertes sur 52 patients pédiatriques âgés de 5 à 12 ans (étude UX023-CL201) et sur 13 patients pédiatriques âgés de 1 à 4 ans (étude UX023-CL205) évaluant le phosphore sérique et les découvertes radiographiques. La posologie chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) était obtenue par modélisation et simulation de données de pharmacodynamiques (PD) et de pharmacocinétiques (PC) chez des patients adultes et pédiatriques.

L'innocuité et l'efficacité de CRYSVITA chez des patients pédiatriques atteints de XLH de moins d'un an n'ont pas été établies.

### **7.1.4 Gériatrie**

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 65 patients pédiatriques de 1 à 12 ans atteints de XLH ont été exposés à CRYSVITA pendant une durée moyenne de 108 semaines (min. 40,9, max. 150,0). Les effets indésirables communs chez les patients pédiatriques sont présentés au Tableau 2. Aucun patient pédiatrique n'a interrompu son traitement en raison d'effets indésirables.

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

### 8.2 Effets indésirables déterminés au cours d'essais cliniques

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

#### Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints de XLH

Les données d'innocuité décrites ci-dessous reflètent une exposition à CRYSVITA chez 65 patients pédiatriques atteints de XLH âgés de 1 à 12 ans qui en comprenaient 52 exposés pendant au moins 64 semaines (étude UX023-CL201) et 13 patients exposés pendant au moins 40 semaines (étude UX023-CL205). Dans l'ensemble, la cohorte de patients était âgée d'un à douze ans (âge moyen de 7,4), 51 % de patients masculins et 89 % de blancs/caucasiens. Les doses initiales étaient de 0,1 à 0,6 mg/kg dans l'étude UX023-CL201, et de 0,8 mg/kg dans celle qui est identifiée UX023-CL205, et la posologie a été ajustée en fonction d'un taux de phosphore sérique cible de 3,5 à 5,0 mg/dl. Dans l'étude UX023-CL201, 26 des patients ont reçu une dose moyenne de 1,05 mg/kg (plage de 0,4 à 2,0 mg/kg) de CRYSVITA toutes les 2 semaines pendant un total de 64; les 26 autres patients ont reçu le CRYSVITA toutes les 4 semaines. Dans l'étude UX023-CL205, des patients ont reçu une dose moyenne de 0,89 mg/kg (plage de 0,8 à 1,2 mg/kg) de CRYSVITA toutes les 2 semaines pendant un total de 40. Des effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients pédiatriques traités avec CRYSVITA sont présentés au Tableau 2.

**Tableau 2 : Des effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients pédiatriques recevant du CRYSVITA dans les études UX023-CL201 et UX023-CL205**

Effet indésirable (MedDRA 18.1)	UX023-CL201 [âgés de 5 à 12 ans] (N = 52) n (%)	UX023-CL205 [âgés de 1 à 4 ans] (N = 13) n (%)	Dans l'ensemble (N = 65) n (%)
Mal de tête	38 (73)	1 (8)	39 (60)
Réaction au site d'injection <sup>1</sup>	35 (67)	3 (23)	38 (59)

Effet indésirable (MedDRA 18.1)	UX023-CL201 [âgés de 5 à 12 ans] (N = 52) n (%)	UX023-CL205 [âgés de 1 à 4 ans] (N = 13) n (%)	Dans l'ensemble (N = 65) n (%)
Douleur aux extrémités	24 (46)	3 (23)	27 (42)
Réduction de la vitamine D <sup>2</sup>	19 (37)	2 (15)	21 (32)
Éruption <sup>3</sup>	14 (27)	1 (8)	15 (23)
Mal de dents	12 (23)	2 (15)	14 (22)
Myalgie	9 (17)	1 (8)	10 (15)
Abcès dentaire	8 (15)	3 (23)	11 (17)
Vertige <sup>4</sup>	8 (15)	0 (0)	8 (12)

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

<sup>1</sup> Une réaction au site d'injection comprend : réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, éruption au site d'injection, contusion au site d'injection, décoloration au site d'injection, inconfort 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>2</sup> Une réduction de la vitamine D comprend : carence en vitamine D, réduction du 25-hydroxycholecalciférol sanguin et réduction de la vitamine D

<sup>3</sup> Les éruptions comprennent : éruption, éruption avec prurit, éruption maculopapuleuse et éruption pustuleuse

<sup>4</sup> Les vertiges comprennent : vertiges et vertiges d'effort

### Réactions d'hypersensibilité

Chez les patients pédiatriques, les évènements d'hypersensibilité potentiels les plus fréquents sont une éruption (22 %), une éruption au site d'injection (6 %) et l'urticaire (5 %).

### Hyperphosphatémie

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

### Réactions au site d'injection (RSI)

Lors des études pédiatriques, environ 58 % des patients ont présenté une réaction locale (p. ex., urticaire, érythème, éruption, gonflement, contusion, douleur, prurit et hématome) au site d'injection de CRYSVITA. Les réactions au site d'injection étaient généralement de faible intensité, se produisaient dans la journée suivant l'administration, et duraient environ une à trois journées.

### Effets indésirables chez les patients adultes atteints de XLH

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

traités au placebo, tirés de la période contre placebo de 24 semaines de l'étude UX023-CL303, sont présentés au Tableau 3.

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

Effet indésirable (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 68) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Douleur au dos	10 (15)	6 (9)
Mal de tête <sup>1</sup>	9 (13)	6 (9)
Infection dentaire <sup>2</sup>	9 (13)	6 (9)
Syndrome des jambes sans repos	8 (12)	5 (8)
Réduction de la vitamine D <sup>3</sup>	8 (12)	3 (5)
Vertige	7 (10)	4 (6)
Constipation	6 (9)	0 (0)
Spasme musculaire	5 (7)	2 (3)
Phosphore sanguin accru <sup>4</sup>	4 (6)	0 (0)

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

<sup>1</sup> Mal de tête comprend : mal de tête et inconfort dans la tête

<sup>2</sup> Infection dentaire comprend : abcès dentaire et infection dentaire

<sup>3</sup> Réduction de la vitamine D comprend : carence en vitamine D, réduction du 25-hydroxycholécalférol sanguin et réduction de la vitamine D

<sup>4</sup> Phosphore sanguin accru comprend : phosphore sanguin accru et hyperphosphatémie

### *Réactions d'hypersensibilité*

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

### *Hyperphosphatémie*

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

### *Réactions au site d'injection (RSI)*

Lors de la période en double aveugle de l'étude UX023-CL303, environ 12 % des patients dans les 2 groupes de traitement (CRYSVITA et placebo) ont eu une réaction locale (p. ex., au site d'injection, un érythème, une éruption, une contusion, une douleur, un prurit et un hématome). Les réactions au site d'injection étaient généralement de faible intensité, se produisaient dans la journée suivant l'injection, duraient environ une à trois journées, ne nécessitaient aucun traitement et étaient résolues dans presque tous les cas.

### *Syndrome des jambes sans repos (SJSR)*

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

### *Sténose du canal rachidien*

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

## **8.3 Effets indésirables moins courants déterminés au cours d'essais cliniques**

Sans objet en raison de la taille des essais; consulter les Tableaux 2 et 3.

## **8.4 Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après la mise en marché**

Aucune donnée après la commercialisation n'était disponible.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Aperçu**

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

### **9.2 Interactions entre des médicaments**

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

### **9.3 Interactions médicament-aliments**

Aucune interaction n'a été établie avec des aliments.

### **9.4 Interactions médicament-herbes**

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base d'herbe.

### **9.5 Interactions médicament-essais de laboratoire**

Aucune interaction n'a été établie avec des essais de laboratoire.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mécanisme d'action

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

### 10.2 Pharmacodynamique

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

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

Le burosumab présentait une pharmacocinétique linéaire à la suite d'injections s.c. dans la plage de doses de 0,1 à 1,0 mg/kg.

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

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

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

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

## Populations et conditions particulières

**Pédiatrie** : Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose toutes les 2 semaines, la concentration moyenne minimale ( $\pm$  écart-type) à l'état stationnaire était de 15,8 ( $\pm$  9,4)  $\mu\text{g/ml}$  chez les enfants de 5 à 12 ans et de 11,2 ( $\pm$  4,6)  $\mu\text{g/ml}$  chez ceux de 1 à 4 ans. D'après les estimations de la pharmacocinétique dans la population, on estime que l'accumulation systémique est 2,5 fois plus élevée pour le schéma posologique d'une fois toutes les 2 semaines.

L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la clairance et le volume de distribution du burosumab augmentent quand le poids corporel s'avère en hausse. Il a été observé que l'âge n'influence pas de manière importante la PC du burosumab. D'après les estimations modélisées en pharmacocinétique de population pour un patient dont le poids corporel est de 30 kg, le volume de distribution apparent a été estimé à 3,4 l et la clairance apparente à 0,136 l/jour.

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

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

## 11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

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

Ne pas congeler ou agiter le CRYSVITA.

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

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

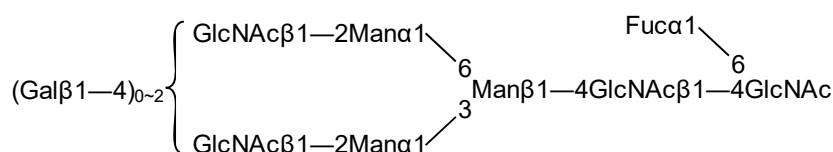
#### Substance médicamenteuse

Nom exact : Burosumab

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le burosumab est une immunoglobuline G humaine de la sous-classe 1 (IgG1), un anticorps anti-(antigène humain du facteur de croissance des fibroblastes 23 [FGF23]) produite par une technologie de l'ADN recombinant à l'aide d'une culture de cellules de mammifères provenant d'ovaires de hamster chinois (CHO). Le burosumab est constitué de 2 molécules à chaîne lourde (chaîne  $\gamma$ 1) et 2 molécules LC (chaîne  $\kappa$ ). Chaque chaîne lourde (chaîne H) possède une fraction glucidique liée par N à l'asparagine 297 (Asn297). La masse moléculaire calculée par spectroscopie de masse est d'environ 147 kilodaltons (kDa).

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



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

#### Caractéristiques du produit

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



## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et données démographiques

**Tableau 4 : Sommaire des données démographiques des patients pour les essais cliniques, dans le cas d'une hypophosphatémie liée au chromosome X**

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

UX023-CL303	De phase 3, sur échantillon aléatoire, en double aveugle contre placebo, suivi d'une prolongation en ouvert	Traitement contre placebo par injection sous-cutanée de 1 mg/kg toutes les 4 semaines jusqu'à 24 semaines, suivi par un traitement en ouvert pour tous les sujets jusqu'à 48 semaines	134 patients adultes atteints de XLH	Âgés de 40 ans (19 à 66)	47 hommes 87 femmes
UX023-CL304	Étude ouverte de phase 3 à un seul groupe	Sous-cutanée de 1,0 mg/kg toutes les 4 semaines	14 patients adultes atteints de XLH	Âgés de 40 ans (25 à 52)	6 hommes 8 femmes

### **Hypophosphatémie liée au chromosome X chez les patients pédiatriques**

CRYSVITA a été évalué chez 65 patients pédiatriques atteints de XLH. Aux fins des essais cliniques portant sur CRYSVITA chez des enfants de 1 à 12 ans atteints de XLH, l'amplitude normale pour le phosphore sérique utilisé allait de 3,2 à 6,1 mg/dl et celle pour l'ALP sérique allait de 297 à 385 U/l.

Protocole UX023-CL201 :

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

Protocole UX023-CL205 :

Le protocole UX023-CL205 est une étude ouverte de 64 semaines chez 13 patients, âgés d'un à 4 ans. Tous les patients ont terminé au moins 40 semaines pendant l'étude; aucun ne l'a interrompu. Tous les patients présentaient des signes radiographiques de rachitisme au début de l'étude et avaient reçu du phosphate oral et des analogues actifs de la vitamine D pour une

durée moyenne de 16,9 (13,9) mois. Le phosphate oral et les analogues actifs de la vitamine D ont été interrompus avant l'inscription à l'étude.

### **Hypophosphatémie liée au chromosome X chez des adultes**

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

Protocole UX023-CL303 :

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

Protocole UX023-CL304 :

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

## **14.2 Résultats de l'étude**

### **Hypophosphatémie liée au chromosome X chez les patients pédiatriques**

#### **Phosphore sérique**

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

**Tableau 5 : Phosphore sérique chez les enfants de 1 à 12 ans recevant du CRYSVITA toutes les 2 semaines dans les études UX023-CL201 (5 à 12 ans) et UX023-CL205 (1 à 4 ans)**

Phosphore sérique	CL201 (n = 26)	CL205 (n = 13)
Moyenne de référence, mg/dl (écart-type)	2,4 (0,40)	2,5 (0,28)
Moyenne pour la semaine 40, mg/dl (écart-type)	3,3 (0,40)	3,5 (0,49)
Moyenne pour la semaine 64, mg/dl (écart-type)	3,4 (0,45)	

#### Évaluation radiographique du rachitisme

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

**Tableau 6 : Réponse du rachitisme chez des enfants de 1 à 12 ans recevant du CRYSVITA une fois toutes les 2 semaines lors de l'étude UX023-CL201 et de l'étude UX023-CL205**

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

- a) Les estimations des moyennes LS et d'un IC de 95 % (intervalle de confiance) proviennent d'un modèle d'équation d'estimation généralisée tenant compte du RSS de référence, des visites et du schéma et de son interaction pour l'étude UX023-CL201 et du modèle ANCOVA tenant compte de l'âge et du RSS de référence. Un score RSS réduit indique une amélioration de la gravité du rachitisme.

Dans l'étude CL201, 18 des 26 patients recevant du CRYSVITA toutes les 2 semaines ont obtenu un score RGI-C de  $\geq + 2,0$ . Dans l'étude CL205, les 13 patients ont tous obtenu un score RGI-C global de  $\geq + 2,0$ .

#### Activité de la phosphatase alcaline sérique

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

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

#### Hypophosphatémie liée au chromosome X chez des adultes

##### Phosphore sérique

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

**Tableau 7 : Proportion de patients adultes atteignant des taux de phosphore sérique moyens supérieurs à la LIN, au point médian de l'intervalle entre les doses, pendant la période contre placebo de 24 semaines dans le cadre de l'étude UX023-CL303**

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

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

<sup>a</sup> La valeur p provient de l'essai Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pour l'association entre la réalisation du point médian principal et du groupe de traitement, en réglant pour les stratifications de répartition aléatoire.

Dans le groupe initial CRYSVITA, les concentrations moyennes de phosphore sérique restaient égales ou supérieures à la LIN jusqu'à la semaine 48 du traitement. Chez les patients qui ont

passé du placebo au CRYSVITA à la semaine 24, les concentrations moyennes de phosphore sérique ont augmenté au-dessus de la LIN à la première visite après l'administration de CRYSVITA (semaine 26) et sont restées égales ou supérieures à la LIN pendant le traitement au CRYSVITA.

#### Raideurs associées au XLH

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

#### Évaluation radiographique de l'ostéomalacie

Dans l'étude UX023-CL303, un examen du squelette a été réalisé au départ pour identifier les fractures et pseudo-fractures associées à l'ostéomalacie. Les fractures associées à l'ostéomalacie sont définies comme des espaces clairs atraumatiques qui s'étendent sur les cortex osseux et les pseudo-fractures sont comme des espaces clairs atraumatiques qui s'étendent sur un cortex. Les fractures actives et les pseudo-fractures étaient situées principalement dans les fémurs, le tibia/la fibule et les métatarses des pieds. L'évaluation de ces sites de fractures/pseudo-fractures actives à la semaine 24 a révélé un taux plus élevé de guérison complète dans le groupe CRYSVITA que dans le groupe placebo, comme l'indique le Tableau 8.

**Tableau 8 : Comparaison de la guérison des fractures avec CRYSVITA c. placebo dans l'étude UX023-CL303**

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

a. Pourcentage selon les valeurs initiales

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

### Histomorphométrie osseuse

Dans l'étude UX023-CL304, après 48 semaines de traitement, nous avons observé une amélioration histomorphométrique de l'ostéomalacie chez 10 patients comme le démontrait des baisses dans les mesures indirectes du ratio volume ostéoïde/volume osseux (OV/BV) est passé d'un score moyen (ET) de 26,1 % (12,4) au départ à 11,2 % (6,5), une réduction de 57 % (n = 11). L'épaisseur ostéoïde (O.Th) a baissé chez onze patients d'une moyenne (ET) de 17,2 (4,1) à 11,6 (3,1) micromètres, une réduction de 33 % (= 11). Le délai de minéralisation (MLt) a baissé chez d'une moyenne (ET) de 594 (675) à 156 (77) jours, une réduction de 74 % (n = 6).

## **15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### Toxicologie générale

Au cours d'études de toxicité à doses répétées d'une durée de 40 semaines menées chez des singes cynomolgus adultes et juvéniles normaux non atteints de XLH, le burosumab a été administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines à raison de 0,03, 0,3, 3 et 30 mg/kg chez des adultes et 0,03, 0,3 et 3 mg/kg chez de jeunes animaux. Dans ces études, le burosumab a également été administré par voie sous-cutanée à la dose élevée. Le burosumab a augmenté les concentrations sériques de phosphore et de 1,25 dihydroxy vitamine D en fonction de la dose. Les principaux effets indésirables ont consisté en une minéralisation ectopique, dans de multiples tissus et organes, qui a été observée à des doses de burosumab entraînant une augmentation des concentrations sériques de phosphore par rapport à celles qui étaient initiales et témoins (0,3, 3 et 30 mg/kg chez les animaux adultes et 3 mg/kg chez ceux qui étaient juvéniles). La minéralisation ectopique a été observée principalement dans les reins, les poumons, les yeux, le nerf sciatique et le cœur chez les adultes, et dans les reins chez les jeunes juvéniles. Chez les adultes, la minéralisation ectopique des reins et du cœur a été associée à des effets secondaires indésirables (p. ex., dégénérescence ou nécrose des canaux collecteurs et fibrose interstitielle des reins à  $\geq 3$  mg/kg et augmentation de la fréquence cardiaque accrue, sous-décalage de ST à l'ECG chez un animal à 30 mg/kg, et effets sur la fonction cardiaque à 30 mg/kg). Une minéralisation a également été observée dans le tissu conjonctif de celui qui est sous-cutané, des muscles squelettiques ou de la capsule articulaire, entraînant un gonflement, une accumulation de matière et des masses blanches aux extrémités. Les effets sur les os observés chez les singes cynomolgus adultes et juvéniles ayant reçu du burosumab comprenaient des changements dans les biomarqueurs du renouvellement des cellules osseuses et une augmentation de l'épaisseur de l'os cortical, la densité minérale osseuse totale ou de l'os cortical, et le contenu minéral osseux total ou de l'os cortical. Chez les adultes, l'épaississement des os longs s'est accompagné de résultats histopathologiques, y compris une hyperostose de l'os cortical à 30 mg/kg. Des diminutions de la solidité du fémur et de l'os vertébral ont également été observées chez les adultes ayant reçu 30 mg/kg. Chez les animaux juvéniles, l'administration de burosumab n'a pas eu d'effet négatif sur le développement osseux, car aucun effet sur la solidité osseuse, sur la hauteur des vertèbres ou sur la longueur du fémur n'a été observé. Il n'y a pas eu non plus d'effets sur l'épaisseur des plaques de croissance épiphysaire.

D'après les résultats de la minéralisation ectopique, la dose sans effet observé (DSENO) pour la toxicité générale du burosumab chez le singe cynomolgus était de 0,03 mg/kg chez les mâles adultes, de 0,3 mg/kg chez les femelles adultes et de 0,3 mg/kg chez les jeunes animaux (des deux sexes). La DSENO de 0,03 mg/kg pour le mâle adulte correspondait à une exposition (de 0,13 fois) inférieure à l'exposition prévue des êtres humains chez l'adulte à la dose de 1 mg/kg toutes les 4 semaines, et la DSENO de 0,3 mg/kg pour la femelle adulte correspond à une

exposition équivalente à l'exposition prévue des êtres humains. La DSENO de 0,3 mg/kg chez les animaux juvéniles correspondait également à une exposition inférieure à l'exposition prévue des patients pédiatriques après l'administration d'une dose toutes les 2 semaines (0,38 fois l'exposition chez les enfants de 1 à < 5 ans avec une dose moyenne de 0,77 mg/kg, et 0,29 fois l'exposition chez ceux de 5 à ≤ 12 ans avec une dose moyenne de 1,31 mg/kg).

### Carcinogénèse

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

### Génotoxicité

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

### Toxicologie de la reproduction et du développement

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

Dans une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 40 semaines menée chez des singes cynomolgus adultes non atteints de XLH, aucun effet indésirable sur les organes femelles de reproduction ou sur la longueur du cycle menstruel n'a été observé à des doses allant jusqu'à celles qui étaient maximales (exposition allant jusqu'à 65 fois l'exposition humaine prévue d'un adulte à la dose de 1 mg/kg toutes les 4 semaines). Chez les singes mâles, une minéralisation minimale des *rete testis* ou des tubes séminifères associée à une hyperphosphatémie a été observée à des doses allant jusqu'à 0,3 mg/kg (exposition inférieure à l'exposition prévue que l'on retrouve chez l'être humain adulte [0,79 fois]). Une analyse de sperme n'a pas montré d'effets indésirables, peu importe la dose.

Dans le cadre d'une étude approfondie portant sur le développement prénatal et postnatal menée sur des singes cynomolgus non atteints de XLH, on a administré du burosumab par voie intraveineuse à raison de 0,3, 3 ou 30 mg/kg toutes les 2 semaines, du 20<sup>e</sup> jour de gestation à l'accouchement ou la césarienne au jour 133, qui comprend la période d'organogénèse. Les doses correspondaient à des expositions maternelles de 0,9, 7 et 64 fois supérieures à l'exposition prévue que l'on retrouve chez l'être humain adulte à la dose de 1 mg/kg toutes les 4 semaines. Chez les animaux ayant mis bas, le burosumab a augmenté les concentrations sériques de phosphore et de 1,25-dihydroxyvitamine D en fonction de la dose, et a entraîné des modifications au niveau des biomarqueurs du renouvellement des cellules osseuses et de l'architecture osseuse semblables à celles observées dans les études de toxicité à doses répétées. En outre, une minéralisation ectopique des tissus des animaux ayant mis bas (semblable à celles mentionnées précédemment), y compris dans le placenta, ainsi qu'un raccourcissement de la période de gestation ont été observés à ≥ 3 mg/kg. Une augmentation de l'incidence des pertes d'embryons/fœtus (à l'exclusion des mortinaissances) a été observée à 30 mg/kg, ainsi qu'une augmentation des incidences de naissances prématurées à toutes les doses. Toutefois, l'administration de burosumab n'a pas entraîné d'effets tératogéniques ni d'effets indésirables sur le développement de la progéniture, y compris dans les os, car aucun effet n'a été clairement observé dans les paramètres relatifs à la solidité osseuse, à la hauteur des vertèbres, à la longueur du fémur, et à l'histomorphométrie osseuse. Une DSENO pour la toxicité générale et la toxicité du burosumab pour la reproduction chez les singes cynomolgus ayant mis bas n'a pas pu être déterminée en raison de l'augmentation de l'incidence de naissances prématurées observée à toutes les doses. La DSENO pour la toxicité du burosumab sur le développement était de 3 mg/kg (exposition maternelle 7 fois supérieure à l'exposition prévue de l'humain adulte), à partir de l'augmentation de l'incidence des pertes fœtales observées à 30 mg/kg. Le burosumab a été détecté dans le sérum de fœtus, ce qui indique un



transport à travers le placenta. L'hyperphosphatémie était présente chez les fœtus et la progéniture à la dose maternelle de 30 mg/kg, mais pas la minéralisation ectopique.

#### RÉFÉRENCES

Thacher, TD, Fischer, PR, Pettifor, JM, Lawson, JO, Manaster, BJ, et Reading, JC. 2000. *Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets*. J Trop Pediatr 46 (3):132-9.

**LIRE CECI POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**CRYSVITA (krisvita)  
Burosumab solution injectable**

Lisez ce document attentivement avant de commencer à prendre **CRYSVITA** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Cette notice est un sommaire et ne vous dira pas tout au sujet de ce médicament. Parlez à votre médecin au sujet de votre problème de santé et du traitement et demandez si de nouveaux renseignements existent sur **CRYSVITA**.

**Qu'est-ce que CRYSVITA?**

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

**Comment CRYSVITA agit-il?**

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

**Quels ingrédients retrouve-t-on dans CRYSVITA?**

Ingrédients médicinaux : burosumab

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

**CRYSVITA est offert dans les formes posologiques suivantes :**

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

**N'utilisez pas CRYSVITA si :**

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

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre médecin avant de prendre CRYSVITA. Discutez de tout problème de santé que vous avez, notamment si vous :**

- Prenez des suppléments de phosphates ou de vitamine D

**Autres mises en garde que vous devez connaître :**

Réactions cutanées

Vous pourriez avoir des réactions cutanées au site d'injection. Si ces réactions sont graves, vous devriez communiquer avec votre professionnel de la santé immédiatement.

Enfants de moins d'un an

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

Grossesse et allaitement

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

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

**Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris toutes les vitamines ou médecines douces ainsi que tous les minéraux et suppléments naturels.** Aucune étude sur la manière dont CRYSVITA interagit avec les autres médicaments n'a été réalisée.

**Comment prendre CRYSVITA :**

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

**Posologie habituelle :**

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

Tests et vérifications

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

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

La dose maximale que vous recevrez est de 90 mg.

**Surdose :**

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

**Omission d'une dose :**

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

**Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de CRYSVITA?**

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

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

Les effets secondaires chez les enfants peuvent comprendre :

- Abscès dentaire (infection)
- Mal de tête
- Mal de dents
- Éruption
- Douleurs musculaires (myalgie) ainsi que dans les mains et les pieds
- Réactions au site d'injection notamment :
  - Rougeurs ou éruptions
  - Douleur ou démangeaisons

- Gonflement
- Saignements ou hématomes

Ces réactions au site d'injection sont habituellement légères et se produisent au cours de la journée qui suit l'injection. Elles s'améliorent habituellement dans les unes à trois journées suivantes.

- Taux faible de vitamine D
- Vertiges

Les effets secondaires chez les adultes peuvent comprendre :

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

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme / effet	Parlez à votre médecin		Arrêtez de prendre le médicament et demandez une aide médicale immédiatement
	Seulement en cas de réaction grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COMMUNS</b> Réactions cutanées	√		
Vertiges	√		
<b>RARES</b> Réactions allergiques se produisant peu après l'administration de CRYSVITA : éruptions et démangeaisons sur tout le corps, gonflement grave des paupières, de la bouche ou des lèvres, essoufflement, rythme cardiaque élevé, sueurs		√	

Si vous présentez des symptômes troublants ou qui ne sont pas indiqués ici ou qui s'aggravent suffisamment pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez rapporter tout effet secondaire suspect associé à votre utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour des renseignements sur la manière de les rapporter en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- Appelant sans frais au 1 866 234-2345

*REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel des soins de santé si vous avez besoin de renseignements sur la manière de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance n'offre aucun conseil médical.*

### **Stockage :**

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

Ne pas congeler ou agiter CRYSVITA.

Garder hors de la portée des enfants.

### **Si vous cherchez plus de renseignements sur CRYSVITA :**

- Parlez à votre médecin
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de soins de santé et renferme ces Renseignements pour le consommateur en visitant le site Web de Santé Canada; le site Web de Kyowa Kirin Limited <http://international.kyowa-kirin.com/ca/crysvita/pm/> ou en appelant le 1 833 388-5872.

Ce dépliant a été préparé par Kyowa Kirin Limited (KKL)

Dernière révision : 05-DEC-2018