

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vosoritide

VOXZOGO**0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg****Solution pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 8 décembre 2021**

- ➔ **Maladie rare - Achondroplasie**
- ➔ **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

Traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 5 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	3
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	11
6.	Recommandation de la Commission	11
7.	Informations administratives et réglementaires	11

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg, solution pour perfusion (vosoritide) dans l'indication du « traitement de l'achondroplasie chez les **patients âgés d'au moins 5 ans** et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament VOXZOGO (vosoritide) a obtenu une AMM le 26 août 2021 dans l'indication « traitement de l'achondroplasie chez les **patients âgés d'au moins 2 ans** et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic de l'ACH doit être confirmé par un test génétique approprié ».

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la transparence.

Ainsi, l'indication concernée par la demande d'accès précoce est plus restreinte que l'indication de l'AMM.

A noter que VOXZOGO (vosoritide) a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce, octroyée le 24 juin 2021.

VOXZOGO (vosoritide) est un médicament désigné orphelin.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 5 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

L'indication de l'AMM de VOXZOGO (vosoritide), à savoir le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés **d'au moins 2 ans** et dont les épiphyses ne sont pas soudées », est plus large que l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de VOXZOGO (vosoritide) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'achondroplasie (ACH), forme la plus fréquente des dysplasies osseuses d'origine génétique, est une maladie génétique rare (ORPHA : 15 ; OMIM : 100800) qui résulte d'une mutation du gène codant pour le *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor type 3*), régulateur négatif de la croissance osseuse longitudinale. Lorsqu'il est muté, le gène *FGFR3* provoque une production excessive de la protéine *FGFR3* active, présente dans les chondrocytes et les ostéoblastes. Sa surexpression affecte la croissance osseuse et l'ossification.

Tous les cas d'achondroplasie résultent de mutations autosomiques dominantes. Ces mutations sont totalement pénétrantes et ne présentent qu'une modeste variabilité d'expression.

Le diagnostic repose sur la présence des caractéristiques cliniques et radiologiques, confirmé par un test de génétique moléculaire mettant en évidence de la mutation de *FGFR3*.

L'achondroplasie est une maladie rare avec une incidence de 1 sur 25 000 naissances^{1,2}. Cette maladie, bien qu'étant la forme la plus courante de petite taille avec disproportion, a une prévalence estimée de 3,72 à 4,6/100 000 naissances en Europe selon le registre EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*)^{3,4}. La grande majorité des personnes atteintes d'achondroplasie sont diagnostiquées dans la petite enfance ou à la naissance, bien que le diagnostic prénatal soit devenu plus fréquent.

L'ACH se manifeste par une rhizomélie, une hyperlordose, une brachydactylie et une macrocéphalie avec front proéminent et une hypoplasie de l'étage moyen du visage.^{5,6,7,8,9}

Les complications sont fréquentes et se manifestent à toutes les étapes de la vie et doivent être dépistées précocement :

- Chez le bébé : étroitesse du trou occipital, apnées du sommeil, rhinite obstructive, otite séreuse et cyphose dorso-lombaire. Une surveillance étroite pendant les deux premières années de vie est essentielle. La mort subite du nourrisson survient chez 2 à 5% des enfants atteints d'ACH et des événements mettant en jeu le pronostic vital surviennent chez 3,8% des nourrissons atteints d'ACH au cours de la première année de vie.
- Chez l'enfant : surcharge pondérale, incurvation des membres inférieurs, cyphose dorso-lombaire, otite séreuse.

¹ Orphanet. Achondroplasie. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=15

² Coi, A., et al., *Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe*. Am J Med Genet A, 2019. 179(9): p. 1791-1798..

³ Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor M-C, Alessandri J-L, et al. Epidemiology of achondroplasia: a population-based study in Europe. Am J Med Genet Part A. 2019;179:1-8

⁴ Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediak R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: a systematic literature review and meta-analysis. Am J Med Genet. 2020;182A:2297-316.

⁵ Marzin P, Cormier-Daire V. New perspectives on the treatment of skeletal dysplasia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11:1-16

⁶ Calendrier OSCAR de suivi de l'achondroplasie – Avril 2017 : https://filiere-oscar.fr/fileadmin/user_upload/calendrier-de-suivi-achondroplasie-oscar-avril-2017.pdf

⁷ Hoover-Fong J, Scott CI, Jones ME, AAP Committee on Genetics. Health supervision for people with achondroplasia. Pediatrics. 2020;145:e20201010

⁸ Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. Am J Med Genet. 2007;143A:2502-11

⁹ Legare JM, Smid CJ, Modaf P, Pauli RM. Achondroplasia is associated with increased occurrence of apparent life threatening events. Acta Paediatr. 2021. <https://doi.org/10.1111/apa.15760>

- Chez l'adolescent : surcharge pondérale, dysharmonie maxillo-dentaire, canal lombaire étroit, genu varum, difficultés psychologiques.
- Chez l'adulte : canal lombaire étroit, apnées du sommeil, baisse de l'acuité auditive, surcharge pondérale, complications cardiovasculaires, difficultés psychologiques.

Globalement les personnes atteintes d'ACH ont une espérance de vie normale, ou quasi normale, bien que certaines publications indiquent une mortalité liée aux pathologies cardiaques entre 25 et 35 ans 10 fois plus élevée que dans la population générale avec, chez ces patients, une espérance de vie réduite de 10 ans.

L'impact majeur de ces atteintes sur la qualité de vie est rapporté par les associations de patients.

La spécialité VOXZOGO (vosoritide) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement, il n'existe pas de médicament ayant une AMM pour les enfants et adolescents atteints d'achondroplasie. La prise en charge des complications respiratoires, neurologiques et orthopédiques nécessitent une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire qui repose sur le suivi, la prévention et le traitement des complications dues au défaut de croissance et la disproportionnalité des patients dès la petite enfance et tout au long de la vie.

D'après un consensus européen composé de cliniciens et de chirurgiens orthopédiques (*European Achondroplasia Forum*, EAF) ¹⁰, la prise en charge de l'achondroplasie repose sur 6 principes :

- L'achondroplasie est une maladie qui persiste toute la vie et qui nécessite une prise en charge à vie par une équipe multidisciplinaire expérimentée, dirigée par des médecins cliniciens expérimentés dans la prise en charge de l'achondroplasie. Une surveillance étroite pendant les deux premières années de vie est essentielle.
- Lorsqu'un diagnostic d'achondroplasie est posé ou suspecté, que ce soit in utero ou après la naissance, la famille doit être orientée dès que possible vers un médecin expérimenté pour discuter du pronostic et de la prise en charge de la maladie.
- Les décisions concernant la prise en charge doivent être prises avec une équipe multidisciplinaire conjointement avec la personne atteinte d'achondroplasie et/ou sa famille
- Les objectifs principaux de la prise en charge sont de permettre l'anticipation, l'identification et le traitement des problèmes, d'apporter l'éducation et le soutien pour encourager un mode de vie sain, une estime de soi et une santé mentale positives, l'autonomie et l'indépendance.
- Les patients doivent avoir accès à une variété de mesures d'adaptation, à un soutien pour garantir une utilisation correcte et à l'accès aux options de traitement approuvées dès qu'elles sont disponibles.
- Le suivi régulier à l'adolescence et à l'âge adulte doit se poursuivre avec une équipe multidisciplinaire spécialisée dans la prise en charge de l'achondroplasie. Les soins doivent inclure le conseil génétique, la transition vers l'âge adulte, le bien-être psychosexuel et la gestion de la grossesse.

¹⁰ Cormier-Daire, V., AlSayed, M., Ben-Omran, T. et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis* 16, 333 (2021).

Les interventions thérapeutiques sont multiples :

- une décompression chirurgicale du foramen magnum et/ou un shunt pour l'hydrocéphalie peut être nécessaires chez les nouveau-nés,
- le traitement des infections auriculaires et des otites moyennes séreuses, ainsi que l'évaluation des troubles auditifs potentiels est nécessaire,
- l'orthophonie peut être proposée si besoin,
- le traitement de l'apnée obstructive du sommeil inclut une adénotonsillectomie, une perte de poids, et/ou une pression continue positive des voies aériennes,
- certaines interventions chirurgicales sont parfois nécessaires en vue d'une amélioration fonctionnelle ou esthétique ou en prévention de la gonarthrose (ostéotomie de réalignement de la courbure des jambes, laminectomie lombaire chez l'adulte en cas de sténose vertébrale),
- la prise de poids doit être suivie dans l'enfance pour éviter des complications,
- les activités avec risque de blessure au niveau de l'articulation craniocervicale doivent être évitées,
- un soutien psychologique et social doit être proposé.

Une chirurgie d'allongement des membres peut être envisagée dans de rares cas chez certains jeunes adultes ou adolescents de plus de 12 ans ayant terminé leur croissance (après fermeture des épiphyses), sauf contre-indication (formes sévères, complications neurologiques, fessum majeur de hanche, importante laxité des genoux), sur demande du patient et après évaluation de ses motivations. Il s'agit d'une chirurgie lourde, pouvant exposer les patients à des complications infectieuses ou cutanées, nécessitant souvent des réinterventions, et à d'importantes douleurs pendant les phases d'allongement.

Il n'existe actuellement aucun médicament ayant une AMM dans le traitement de l'achondroplasie. La prise en charge repose essentiellement sur des soins de support visant à prévenir et à traiter les multiples complications de la maladie.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de VOXZOGO (vosoritide) correspondent à tous les médicaments ou toute autre thérapeutique qui seraient utilisés chez les patients âgés d'au moins 5 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées dans le traitement de l'achondroplasie.

4.2.2.1 Médicaments

A ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux indiqué dans l'achondroplasie.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins de support (ORL, orthopédiques, neurologiques) ne sont pas considérés comme des CPP s'agissant de traitements visant à prendre en charge les complications de la maladie, sans impact sur la croissance.

De même, la chirurgie d'allongement des membres, dont la place dans la stratégie thérapeutique de l'achondroplasie est très restreinte du fait de sa lourdeur et des risques de complications, n'est pas considérée comme un CCP car elle s'adresse uniquement à des patients ayant terminé leur croissance.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à VOXZOGO (vosoritide), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 5 ans et plus, et dont les épiphyses ne sont pas soudées, est une maladie grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

VOXZOGO (vosoritide) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Le besoin médical étant actuellement non couvert dans la prise en charge de l'achondroplasie, il existe un besoin médical à disposer d'un médicament permettant d'améliorer la croissance et la qualité de vie des patients et de prévenir l'apparition des nombreuses complications inhérentes à cette maladie, ce dès le plus jeune âge, et avec une tolérance satisfaisante.

VOXZOGO (vosoritide) constitue une nouvelle modalité de prise en charge de l'achondroplasie.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

Une étude clinique de phase III (111-301), multicentrique, randomisée, en double aveugle, ayant inclus des enfants âgés de ≥ 5 ans à < 18 ans, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la sécurité du vosoritide après 52 semaines de traitement, en comparaison au placebo.

Les patients pouvaient ensuite être inclus dans une phase de suivi (111-302) non comparative au cours de laquelle tous les patients étaient traités par vosoritide, jusqu'à ce qu'ils atteignent leur taille définitive définie par la mise en évidence de la fermeture de la plaque de croissance et une vitesse de croissance annualisée (VCA) $< 1,5$ cm/an.

Tous les patients inclus avaient au préalable été suivis sur une période d'au moins 6 mois dans le cadre d'une étude observationnelle afin de recueillir les données de croissance sans traitement, utilisées comme données de croissance à l'inclusion dans l'étude de phase III à laquelle ils participaient par la suite.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment la présence de certaines affections telles que hypo/hyperthyroïdie ou diabète insulino-dépendant, insuffisance rénale chronique, anémie, hypotension artérielle ou maladie cardiaque ou vasculaire, traitement chronique en

cours par un médicament antihypertenseur, planification d'une chirurgie d'allongement des membres ou chirurgie osseuse, ou traitement antérieur par hormone de croissance ou anabolisant de plus de 6 mois. Une diminution de la vitesse de croissance annualisée (VCA) ($VCA < 1,5$ cm/an) ou la fermeture de la plaque de croissance (tibia proximal, fémur distal) étaient également des critères de non-inclusion. A noter que ceux ayant subi une chirurgie d'allongement des membres il y a plus de 18 mois pouvaient être inclus.

➔ Résultats :

Un total de 121 patients âgés entre 5 et 18 ans a été inclus dans l'étude 111-301 et randomisés (stratification sur le sexe et le stade de Tanner), 61 patients pour recevoir un placebo et 60 patients pour recevoir le vosoritide à la posologie de 15 µg/kg par jour.

L'âge médian des patients était de 7,78 ans (min-max : 5,1 – 13,1) dans le groupe vosoritide et de 9,31 (min-max : 5,1-14,9) dans le groupe placebo, avec une proportion de patients âgés entre 5 et 7 ans supérieure dans le groupe vosoritide par rapport au groupe placebo (respectivement 51,7% versus 39,3%). La majorité des patients (79,3%) était au stade pré-pubertaire (stade de Tanner I), conformément au protocole qui limitait à 20% le recrutement de patients à un stade de Tanner >I.

Au total, 2 patients du groupe vosoritide ont arrêté prématurément l'étude (anxiété des injections et douleur durant les injections), aucun dans le groupe placebo.

Après 52 semaines de traitement, une variation de la vitesse de croissance annualisée (VCA) (critère principal de jugement) supérieure a été observée dans le groupe vosoritide en comparaison au placebo, avec une VCA moyenne de 1,71 cm/an dans le groupe vosoritide versus 0,13 cm/an dans le groupe placebo, soit une différence moyenne en faveur du vosoritide de 1,57 cm/an (IC95% [1,22 ; 1,93], $p < 0,0001$). Des résultats cohérents ont été observés dans les analyses en sous-groupes planifiées (notamment sexe, groupe d'âge, stade de Tanner, Z-score de taille à l'inclusion), tous en faveur du vosoritide.

La supériorité du vosoritide a également été démontrée sur le Z-Score de la taille à 52 semaines (critère secondaire hiérarchisé), avec une variation moyenne depuis l'inclusion de -0,01 dans le groupe placebo et de +0,27 dans le groupe vosoritide, soit une différence entre les deux groupes de +0,28 SDS (IC95% : [0,17 ; 0,39], $p < 0,0001$) en faveur du vosoritide. Des résultats cohérents en faveur du vosoritide ont été observés dans la majorité des sous-groupes prédéfinis, à l'exception de trois sous-groupes pour lesquels les résultats sont en faveur du placebo.

La supériorité du vosoritide n'a pas été démontrée sur le 2nd critère secondaire hiérarchisé qui était la variation moyenne du ratio des segments supérieur et inférieur du corps (différence moyenne entre les groupes de -0,01 SDS (IC95% : [-0,05 ; 0,302], NS).

Tous les patients ayant terminé les 52 semaines de traitement en double-aveugle ont été inclus dans la phase de suivi (111-302) pour recevoir du vosoritide. A la date d'analyse, 3 patients initialement randomisés dans le groupe vosoritide de l'étude 111-301 avaient quitté prématurément la phase de suivi (2 en raison de l'anxiété des injections quotidiennes et 1 qui souhaitait subir une chirurgie d'allongement des membres).

Pour les patients ayant reçu initialement 52 semaines de vosoritide dans l'étude 111-301 (groupe vos/vos), il a été observé après 52 semaines de traitement supplémentaires dans l'étude 111-302 (soit 104 semaines de traitement) :

- une VCA similaire au cours de la 2ème année : VCA moyenne de 5,67 ($\pm 0,98$) cm/an ($n=58$) à 52 semaines et de 5,65 [$\pm 1,02$] cm/an ($n=48$) à 104 semaines. Dans le groupe de patients initialement

traités par placebo dans l'étude 111-301 (groupe plc/vos), la VCA après 52 semaines était du même ordre (5,64 ($\pm$ 1,49) cm/an).

- rapport entre le segment supérieur et le segment inférieur : une variation de -0,09 (0,11) par rapport à l'inclusion (n=43).
- Z-score de la taille : une variation par rapport à l'inclusion de de +0,45 SDS après 104 semaines de traitement (n=48).

A noter cependant que l'on observe un certain nombre de données manquantes sur les évaluations faites à S52 de l'étude 111-302, uniquement dans le groupe placebo (8 patients sans mesure de taille debout et 15 sans mesure de taille debout et assis).

→ **Qualité de vie**

La qualité de vie des patients traités par vosoritide a été évaluée dans l'étude pivot 111-301 parmi les critères de jugement secondaires exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : QoLISSY (Quality of Life in Short Stature Youth) et PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory). Une évaluation des variations d'indépendance fonctionnelle a également été réalisée à titre exploratoire à l'aide de l'outil de recueil « Functional Independence Measure for Children » (WeeFIM).

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, conduites à court terme, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

→ **Données disponibles de l'ATU de cohorte :**

VOXZOGO (vosoritide) fait l'objet d'une ATU de cohorte approuvée le 24 juin 2021 dans la même indication que celle faisant l'objet de cette demande d'accès précoce : « Traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 5 ans et plus dont les épiphyses ne sont pas soudées. »

A la date du 8 novembre 2021 (données fournies par le laboratoire) : 23 patients, tous âgés de 7 ans et plus, étaient inclus dans l'ATU de cohorte (5 patients âgés de 7 ans, 5 patients âgés de 8 ans, 1 patient âgé de 9 ans, 6 patients âgés de 10 ans, 3 patients âgés de 11 ans, 2 patients âgés de 12 ans et 1 patient âgé de 13 ans). Un premier patient a débuté son traitement le 27 septembre 2021.

4.5.2.2 Tolérance

Au cours du développement clinique, 2 patients traités à la posologie de l'AMM et âgés de 5 ans ou plus ont arrêté définitivement une étude en raison d'un événement indésirable (anxiété procédurale et augmentation des transaminases).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude 111-301 ont été des réactions au site d'injection (85 %), des vomissements (27 %) et une diminution de la pression artérielle (13 %).

Dans l'étude 111-301, 13% des patients traités par vosoritide ont rapporté des diminutions transitoires de la pression artérielle qui ont disparu sans intervention (2 % des patients présentaient un épisode symptomatique avec sensation vertigineuse et vomissement). Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 85% des patients traités par vosoritide contre 82 % des patients sous placebo, avec une médiane de 76 événements sous vosoritide versus 7,5 sous placebo sur une période de 52 semaines. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes ont été une réaction au site d'injection (73%), un érythème au site d'injection (68%), un gonflement au site d'injection (38%) et une urticaire au site d'injection (13%). Toutes les réactions au site d'injection étaient de grade 1 (légères), à l'exception de 5 événements chez deux patients qui étaient de grade 2 (urticaire et vésicules au site d'injection).

Aucun « risque important identifié » ou « risque important potentiel » n'est mentionné dans le PGR de VOXZOGO (vosoritide). Y sont considérées comme informations manquantes la tolérance à long terme (y compris les effets sur le squelette tels que l'altération de la fonction des extrémités et des articulations et le potentiel immunogène), l'utilisation pendant la grossesse et l'utilisation chez les enfants de 2 à 5 ans. Le PGR prévoit des mesures additionnelles de pharmacovigilance afin de récolter des données de tolérance à long terme en condition réelles d'utilisation.

D'après l'EPAR, aucun cas de fracture spontanée (uniquement 2 fractures traumatiques résolues sans complication) ni de nécrose avasculaire, d'ostéonécrose ou d'épiphyse fémorale à glissement capital n'a été rapporté au cours des études cliniques. Celui-ci mentionne également que, globalement, les données d'imagerie disponibles semblent confirmer que l'amélioration de la croissance n'est pas associée à une maturation osseuse prématurée. De même, il n'existe actuellement pas de preuve en faveur d'une croissance disproportionnée du squelette, d'une accélération de l'âge osseux, d'une morphologie osseuse anormale ou de changements délétères de la densité ou du contenu minéral osseux avec le traitement par le vosoritide au fil du temps.

4.5.3 Plan de développement

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude clinique interventionnelle		
Pas de nom	Etude de phase A, unicentrique, randomisée, en ouvert, croisée en deux périodes et deux séquences, afin de comparer deux dispositifs d'injection de vosoritide à des sujets sains. L'objectif est de démontrer la bioéquivalence d'une présentation pré-remplie de vosoritide à la présentation actuelle.	T4 2022
Etudes en vie réelle		
Etude de tolérance post-AMM (soumise à l'EMA lors de la soumission réglementaire)	Un draft de protocole a été partagé avec l'EMA au cours du process d'évaluation réglementaire.	A confirmer
Etude 111-502 : Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA)	Etude en cours, multinationale, épidémiologique, observationnelle, rétrospective et transversale sur le fardeau des patients atteints d'achondroplasie âgés de 3 ans et plus, menée sur quatre sites d'étude dans trois pays d'Amérique latine (Brésil, Argentine et Colombie). L'étude comprend un examen sur trois ans des données cliniques historiques, ainsi qu'une collecte ponctuelle de données par questionnaire, afin d'étudier la qualité de vie, l'utilisation des ressources de santé et le fardeau clinique, socio-économique et psychologique des patients atteints d'achondroplasie par rapport à une population de stature moyenne.	En cours

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans une indication validée par l'AMM (en post -AMM) et en prenant en compte :

- le besoin médical actuellement non couvert dans la prise en charge de l'achondroplasie ;
- la quantité d'effet cliniquement pertinente présentée dans l'étude 111-301 : variation de la vitesse de croissance annualisée moyenne de 1,71 cm/an dans le groupe vosoritide versus 0,13 cm/an dans le groupe placebo, soit une différence moyenne en faveur du vosoritide de 1,57 cm/an (IC95% [1,22 ; 1,93], p <0,0001) ;

- un plan de développement adapté ;
- un profil de tolérance favorable,

Critères présumant le caractère innovant

- ☑ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de gain statural annuel.
- ☑ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☑ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, **VOXZOGO (vosoritide)** est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la prise en charge actuelle repose uniquement sur un suivi multidisciplinaire à visée préventive et palliative.
- ➔ Dans la mesure où l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 5 ans et plus, et dont les épiphyses ne sont pas soudées, est une maladie grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- ➔ **VOXZOGO (vosoritide)**, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de l'achondroplasie avec un effet cliniquement pertinent et un profil de tolérance favorable chez les patients de 5 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de **VOXZOGO (vosoritide) dans l'indication suivante « traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 5 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées ».**

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation

Date d'accusé réception de dossier complet : 04/10/2021
Date d'examen et d'adoption : 08/12/2021

Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)

Oui (contribution écrite et audition lors de l'examen) : APPT - Association des Personnes de Petite Taille

Expertise externe	Oui
Présentations concernées	VOXZOGO 0,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable 10 flacons de poudre + 10 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant + 10 aiguilles individuelles à usage unique + 10 seringues individuelles à usage unique (CIP : 34009 302 366 7 3) VOXZOGO 0,56 mg, poudre et solvant pour solution injectable 10 flacons de poudre + 10 seringues préremplies de 0,7 mL de solvant + 10 aiguilles individuelles à usage unique + 10 seringues individuelles à usage unique (CIP : 34009 302 366 9 7) VOXZOGO 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable 10 flacons de poudre + 10 seringues préremplies de 0,6 mL de solvant + 10 aiguilles individuelles à usage unique + 10 seringues individuelles à usage unique (CIP : 34009 302 367 0 3)
Demandeur	BioMarin
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 26/08/2021 Spécificités : – Soumission du premier PSUR dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation – Plan de Gestion des Risques avec Mesures de Réduction des Risques – Obligation de mise en place de mesures post-autorisation pour septembre 2022 (<i>PAES post-authorisation efficacy study</i>) : le titulaire de l'AMM doit envoyer les résultats finaux de l'étude 111-206
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 24/01/2013) ATU cohorte (24 juin 2021) Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie, en endocrinologie, en rhumatologie ou en génétique médicale. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	R05AB01

VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg, 8 décembre 2021
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social