

Décision n°2022.0376/DC/SEM du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VOXZOGO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 novembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2021.0291 du 13 décembre 2021 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED, reçue le 12 septembre 2022 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 26 et 30 septembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 28 septembre et 11 octobre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 12 octobre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 octobre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 13 décembre 2022 à la spécialité VOXZOGO du laboratoire BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED dans l'indication « pour le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 5 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 novembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****vosoritide****VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg et
1,2 mg****Solution pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 26 octobre 2022**

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

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de 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.	Données issues du PUT-RD	3
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
5.2	Existence de traitements appropriés	5
5.3	Mise en œuvre du traitement	6
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	6
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6
6.	Conclusions de la Commission	7
7.	Recommandation de la Commission	7
8.	Informations administratives et réglementaires	8

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg, solution pour perfusion (vosoritide) délivrée le 13 décembre 2021 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 suivante : « 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 ».

VOXZOGO (vosoritide) a le statut de médicament orphelin et avait fait l'objet d'une ATU de cohorte approuvée par l'ANSM le 24 juin 2021¹ dans la même indication que celle de l'accès précoce.

Dans son avis du 15 décembre 2021², la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable à l'inscription de VOXZOGO (vosoritide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM, avec un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique par rapport à la prise en charge actuelle.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'accès précoce dans les mêmes conditions.

2. Indication

➔ **Indication concernée par la demande de renouvellement 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. Données issues du PUT-RD

Le laboratoire a fourni le premier rapport périodique portant sur les patients traités précédemment dans le cadre de l'ATU de cohorte et dans le cadre de l'AAP (données du PUT RD - périodicité fixée à 8 mois). Ce rapport couvre la période du 13/12/2021 au 08/08/2022.

Le laboratoire a présenté les données combinées de l'ATUc et de l'AP.

Au cours de cette période, un total de **48 patients ont été suivis, dont 29 patients dans le cadre de l'ATUc et 19 patients dans le cadre de cet AP** conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. A

¹ ATU de cohorte débutée le 19 juillet 2021.

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19521_VOXZOGO_PIC_INS_AvisDef_CT19521.pdf

la date de *cut-off* de ce rapport périodique, 46 patients (95,8 %) ont été traités par vosoritide, 23 patients dans le cadre de l'ATUc et 17 dans le cadre de l'AAP.

Sur ces 46 patients, seuls 30 patients ont effectué la visite à 6 mois.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les patients étaient des garçons dans 47,8 % des cas. L'âge moyen des patients était de 8,9 ans, avec un âge compris entre 5,0 ans et 13,0 ans. À l'inclusion, la taille moyenne (écart-type, ET) était de 104,2 (8,73) cm. La majorité des patients (54,3%) était au stade pré-pubertaire (stade de Tanner I) et 2 patients (4,3 %) à un stade de Tanner II. Le stade de Tanner n'a pas été évalué chez 19 patients (41,3 %).

Concernant les caractéristiques de la maladie, l'âge moyen (ET) lors du diagnostic de l'ACH était de 0,6 (1,78) ans et l'âge moyen (ET) lors de la confirmation par les analyses génétiques était de 4,1 (4,23) ans. Le diagnostic a d'abord reposé chez 63,0 % des patients sur l'évaluation par un spécialiste du résultat d'examens médicaux et/ou radiologiques, puis confirmé par des analyses génétiques.

Concernant l'examen radiographique à l'inclusion, les plaques de croissance épiphysaires de la main étaient ouvertes chez 31 des 46 patients (67,4 %) et partiellement soudées chez 4 patients (8,7 %). Celles du genou étaient ouvertes chez 16 des 46 patients (34,8 %) et partiellement soudées chez 4 patients (8,7 %). **Aucun patient n'avait d'épiphyes complètement soudées, conformément à l'indication de l'accès précoce.**

Les 48 patients ont été inclus dans 6 centres hospitaliers français spécialisés dans la prise en charge des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques.

Conditions d'utilisation du médicament

Pour rappel, VOXZOGO (vosoritide) s'administre sous forme d'une injection sous-cutanée quotidienne.

A la date du 8 août 2022 :

- la durée moyenne de traitement (ET) depuis la première dose de vosoritide (n=46 patients traités) était de 202,9 (109,24) jours (min-max : 29 – 316),
- aucun ajustement de dose n'avait été signalé,
- aucun patient n'avait arrêté l'étude.

Au cours la période de suivi, on note une bonne observance thérapeutique avec seulement 7 patients ayant manqué au moins 1 dose de traitement au cours des six mois et un total de 13 doses manquées.

Données d'efficacité du médicament, y compris l'efficacité liée à la qualité de vie

Concernant l'analyse des données d'efficacité, seules les données relatives à l'évolution du **Z-score de taille et de poids** ont été collectées au cours de cette 1^{ère} période de l'AP, conformément au PUT-RD, après un suivi maximal de 6 mois :

- La moyenne (ET) du z-score de taille à l'inclusion était de -4,9 (1,07) (n = 43) et la moyenne (ET) du z-score à 6 mois était de -4,0 (1,06), en notant que 43 patients ont été évalués à l'inclusion et seulement 28 patients à 6 mois,

- L'augmentation moyenne du poids entre l'inclusion et 6 mois était de +1,6 (1,21) kg, en notant que 44 patients ont été évalués à l'inclusion et seulement 26 patients à 6 mois.

Ces données suggèrent globalement une amélioration de la croissance. Néanmoins, considérant la durée de suivi et les effectifs limités, ainsi que le caractère descriptif de ces données, leur interprétation doit être prudente.

Aucune donnée sur la qualité de vie n'a été recueillie dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce.

Données de sécurité, en accord avec la réglementation en vigueur en matière de pharmacovigilance

Sur la durée totale cumulée de mise à disposition de VOXZOGO (vosoritide) en France (périodes d'ATUc et d'AAP regroupées), 17 effets indésirables (EI) ont été signalés chez 9 patients (19,6 %) dont 15 EI relatifs à des réactions au site d'injection :

- érythème au site d'injection (n = 5),
- douleur au site d'injection (n = 2),
- papule au site d'injection (n = 6),
- macule au site d'injection (n = 1),
- gonflement au site d'injection (n = 1).

En plus de ces 15 EI, 1 patient a connu un épisode de vomissements et 1 patient a connu un épisode de dermatite de contact.

Ainsi, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

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

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 13/12/2021).

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

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 13/12/2021, la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'achondroplasie dans laquelle la spécialité VOXZOGO (vosoritide) est indiquée en accès précoce n'a pas été modifiée.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 13/12/2021, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

→ Conclusion

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

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 13/12/2021, la prise en charge n'a pas été modifiée.

→ Conclusion

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

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 13/12/2021, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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.

5.4 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.

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

5.5.1 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.

5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision de la HAS en date du 13/12/2021, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance issues du PUT-RD (données décrites dans la section 4 du présent avis).

5.5.3 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 13/12/2021, aucune nouvelle étude clinique évaluant le vosoritide dans l'achondroplasie n'a été débutée par le laboratoire.

5.5.4 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité VOXZOGO (vosoritide) dans l'indication concernée.

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 dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, VOXZOGO (vosoritide) demeure présumé innovant.

6. 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 toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ VOXZOGO (vosoritide), dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis **favorable** au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de VOXZOGO (vosoritide) dans l'indication considérée.

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

7. Recommandation de la Commission

La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de **12 mois**.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé de réception de la demande de renouvellement complète : 12/10/2022 Date d'examen et d'adoption : 26/10/2022
Expertise externe	Non
Présentations concernées	VOXZOGO 0,4 mg, solution pour injection Conditionnement de 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, solution pour injection Conditionnement de 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, solution pour injection Conditionnement de 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)
Exploitant	BioMarin International Limited
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 26/08/2021 Spécificités : – Plan de Gestion des Risques avec Mesures de Réduction des Risques – Obligation de mise en place de mesures post-autorisation : résultats finaux de l'étude 111-206 (nourrissons et des enfants âgés de moins 5 ans).
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : pédiatrie, endocrinologie, rhumatologie ou en génétique médicale Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	M05BX07 - Vosoritide

VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg, 26 octobre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr