
Résumé du rapport périodique

Accès précoce : Voxzogo

Rapport n° 1 : période du 13 décembre 2021 au 8 août 2022

1- Introduction

Le 08/12/2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) a accordé une autorisation d'accès précoce post l'AMM (AAP2) pour l'utilisation de Voxzogo, médicament indiqué pour le traitement de l'achondroplasie (ACH), chez les patients âgés de 5 ans ou plus dont les épiphyses ne sont pas soudées. Il est à noter que l'indication de Voxzogo approuvée dans le cadre de l'AMM accordée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) est « traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées ». Avant l'AAP2 accordée par la HAS, Voxzogo avait été mis à disposition en France dans le cadre d'une ATU de cohorte (ATUc) délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 24/06/2021 et qui a pris fin une fois l'AAP2 accordée par la HAS.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAP2 a été effectuée : 19
- Nombre de patients inclus : 48 (dont 29 inclus en période d'ATUc et 19 en période d'AAP2)
- Nombre de patients exposés (population ayant effectivement reçu au moins une dose de traitement) : 46 (dont 23 ayant reçu leur premier traitement pendant la période concernée par le rapport)
- Nombre de patients exposés pour lesquels les données ont été recueillies : les données ont été recueillies pour l'ensemble des 48 patients inclus ; cependant, pour les besoins de ce rapport, les informations utilisées portent sur les 46 patients traités. Le pourcentage de données manquantes, sur la base du protocole, est indiqué dans le tableau 1 :

Tableau 1

Résumé des données manquantes par visite pendant la période d'AAP2 conformément au PUT

Données manquantes, n (%)	Inclusion (N = 23*)	Mois 1 (N = 21)	Mois 3 (N = 31)	Mois 6 (N = 30)
Taille	2(8,7 %)	Non requis	0 (0 %)	Non requis
Poids	1 (4,3 %)	Non requis	0 (0 %)	Non requis
Périmètre crânien	23(100 %)	Non requis	31 (100 %)	Non requis
Stade de Tanner	13 (56,5 %)	21 (100 %)	30 (96,8 %)	30 (100 %)
Doses manquées	Non requis	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3,3 %)
Examen clinique	0 (0 %)	Non requis	0 (0 %)	Non requis
Examen radiologique du genou	20 (87,0 %)	Non requis	Non requis	Non requis
Examen radiologique de la main	9 (39,1 %)	Non requis	Non requis	Non requis

Non requis : l'évaluation n'était pas requise d'après le calendrier des visites du PUT-RD pour l'AAP2.

* Inclut patients qui ont été inclus dans le cadre de l'ATU mais ont été traités pendant la période d'AAP2 (inclus dans le programme d'accès précoce (29 en ATU et 19 en AAP2). Traité : ayant reçu au moins une dose (19 inclus + traité en AAP2 et 4 inclus en ATU et Traité en AAP2. Analysé : information traité (46/48)

Durée de suivi médiane sous traitement : 246,5 jours (n = 46) (à compter de la date du premier traitement d'un patient en période d'ATUc)

Caractéristiques générales des patients

Vingt-deux patients des 46 patients (47,8 %) étaient de sexe masculin et 24 (52,2 %) de sexe féminin. L'âge moyen (ET) lors de la première dose de vosoritide était de 8,9 (1,91) ans. L'âge médian lors de la première dose de vosoritide était de 9,0 ans, le patient le plus jeune étant âgé de 5 ans et le plus âgé de 13 ans.

À l'inclusion, la taille moyenne (ET) était de 104,2 (8,73) cm, la taille minimale enregistrée étant de 83 cm et la taille maximale de 120 cm. À l'inclusion, la taille des patients de sexe masculin était de 102,9 (9,03) cm en moyenne, avec une taille minimale enregistrée de 92 cm et une taille maximale de 120 cm. À l'inclusion, la taille des patientes de sexe féminin était de 105,5 (8,45) cm en moyenne, avec une taille minimale enregistrée de 83 cm et une taille maximale de 116 cm.

À l'inclusion, le poids moyen (ET) était de 23,3 (5,84) kg et le poids médian de 22,0 kg. Le poids minimal enregistré était de 14 kg et le poids maximal de 43 kg.

Caractéristiques de la maladie

Comme exigé par les critères d'inclusion dans le programme d'AAP2 définis dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD), tous les patients étaient âgés de 5 ans ou plus lors de leur inclusion et présentaient des épiphyses non soudées. L'âge moyen (ET) lors du diagnostic de l'ACH était de 0,6 (1,78) an et l'âge moyen (ET) lors de la confirmation par les analyses génétiques était de 4,1 (4,23) ans. Le plus souvent (chez 63,0 %

des patients), le diagnostic avait été d'abord confirmé par un spécialiste par le biais d'examens médicaux et/ou d'évaluations radiologiques, puis par des analyses génétiques.

Caractéristiques des prescripteurs

Comme montré dans le tableau 2, les 48 patients ont été recrutés dans 6 centres hospitaliers spécialisés en France.

Tableau 2

Distribution par catégorie, n (%)	Hôpital Femme Mère Enfant	Hôpital Necker-Enfants Malades	CHU Hôpital de la Timone	CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre	CHU de Nantes - Hôtel-Dieu	CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants	Population globale
Inclus	5	19	3	8	5	8	48
Traités	5 (100 %)	17 (89,5 %)	3 (100 %)	8 (100 %)	5 (100 %)	8 (100 %)	46 (95,8 %)
Inclus et traités en période d'ATU	4 (80,0 %)	5 (26,3 %)	3 (100 %)	0	5 (100 %)	6 (75,0 %)	23 (47,9 %)
Inclus en période d'AAP2	0	14 (73,7 %)	0	3 (37,5 %)	0	2 (25,0 %)	19 (39,6 %)
Traités en période d'AAP2	0	12 (63,2 %)	0	3 (37,5 %)	0	2 (25,0 %)	17 (35,4 %)
Inclus en période d'ATU mais traités en période d'AAP2	1 (20,0 %)	0	0	5 (62,5 %)	0	0	6 (12,5 %)
Arrêt de l'étude	0	0	0	0	0	0	0

Pour les données d'utilisation du médicament, d'efficacité et de qualité de vie, le dénominateur à utiliser pour le calcul des pourcentages est le nombre de patients exposés au médicament concerné par l'accès précoce.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation de Voxzogo sont décrites de façon complète dans le PUT-RD et dans le résumé des caractéristiques du produit. Aucun écart n'a été signalé vis-à-vis des conditions d'utilisation au cours de la période couverte par ce rapport.

À la date limite de prise en compte des données, aucun ajustement de dose et aucune interruption du traitement n'ont été signalés, et aucun patient n'a arrêté l'étude. Comme montré dans le tableau 3, 13 doses ont été manquées au total chez 7 patients dans les 6 premiers mois du traitement.

Tableau 3 : observance thérapeutique (population globale)

Population globale	
Patients évalués	43
Patients ayant manqué une dose depuis la visite précédente	7 (16,3 %)
Nombre de doses manquées	13
Moyenne (ET) ^a	1,9 (1,21)
Médiane	1,0
25 ^e et 75 ^e percentiles	1,0, 3,0
Min, Max	1, 4
Sans réponse	3 (6,5 %)

ET : écart-type ; min : minimum ; max : maximum ; NA : non applicable

^a Le dénominateur utilisé était le nombre de patients ayant manqué au moins une dose de vosoritide depuis le début de la période d'ATUc

c. Données d'efficacité

Globalement, la moyenne (ET) du score z de taille à l'inclusion était de -4,9 (1,07) (n = 43) et la moyenne (ET) du score z lors du mois 6 était de -4,0 (1,06) (n = 28). Chez les garçons, la moyenne (ET) du score z de taille à l'inclusion était de -5,1 (1,08) (n = 21) et la moyenne (ET) du score z lors du mois 6 était de -4,4 (1,14) (n = 14). Chez les filles, la moyenne (ET) du score z de taille à l'inclusion était de -4,7 (1,05) (n = 22) et la moyenne (ET) du score z lors du mois 6 était de -3,6 (0,84) (n = 14).

Globalement, le poids moyen (ET) à l'inclusion était de 23,3 (5,84) kg (n = 44). L'augmentation moyenne (ET) du poids entre l'inclusion et le mois 6 a été de 1,6 (1,21) kg, avec comme minimum une perte de poids de -1,0 kg et comme maximum une prise de poids de 4 kg (n = 26). Chez les garçons, le poids moyen (ET) à l'inclusion était de 23,3 (6,57) kg (n = 21). L'augmentation moyenne (ET) du poids entre l'inclusion et le mois 6 a été de 1,2 (1,11) kg, avec comme minimum une perte de poids de -1,0 kg et comme maximum une prise de poids de 3 kg (n = 12). Chez les filles, le poids moyen (ET) à l'inclusion était de 23,4 (5,24) kg (n = 23). L'augmentation moyenne (ET) du poids entre l'inclusion et le mois 6 a été de 1,9 (1,24) kg, avec comme minimum une évolution du poids de 0 kg et comme maximum une prise de poids de 4 kg (n = 14).

d. Données de qualité de vie

Aucune donnée sur la qualité de vie n'a été recueillie dans le cadre du programme d'AAP2.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Pendant la période d'AAP2 concernée par le rapport, 5 effets indésirables ont été signalés chez 4 patients (8,7 %). Quatre des 5 effets indésirables enregistrés pendant la période

concernée par le rapport étaient catégorisés dans la classe de système d'organes (SOC) « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ». Ces événements, selon les termes préférentiels (PT), étaient un érythème au site d'injection (n = 1) et des papules au site d'injection (n = 3), ainsi que 1 cas de dermatite de contact chez 1 patient. Aucun des effets enregistrés pendant la période concernée par le rapport n'était inattendu sur la base du RCP (résumé des caractéristiques du produit de Voxzogo).

En cumulé (sur les périodes d'ATUc et d'AAP2 combinées), 17 effets indésirables ont été signalés chez 9 patients (19,6 %). 12 des 17 effets indésirables enregistrés pendant la période concernée par le rapport étaient catégorisés dans la classe de système d'organes (SOC) « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ». Les réactions observées, selon les termes préférentiels (PT), étaient : érythème au site d'injection (n = 5), douleur au site d'injection (n = 2), papule au site d'injection (n = 3), macule au site d'injection (n = 1) et gonflement au site d'injection (n = 1). Par ailleurs, 1 patient a connu 1 épisode de vomissements, 1 patient a connu 1 épisode de dermatite de contact et 3 patients ont connu 3 épisodes de papules au site d'injection. Aucun des effets enregistrés pendant la période concernée par le rapport n'était inattendu sur la base du RCP (résumé des caractéristiques du produit de Voxzogo).

3- Conclusion

Ce premier rapport périodique d'AAP2 couvre la période du 13 décembre 2021 au 8 août 2022. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté et le rapport bénéfice/risque de Voxzogo est resté inchangé. Au total, 48 patients ont été inclus, dont 29 patients inclus dans le cadre de l'ATUc et 19 patients inclus en période d'AAP2. Parmi ces patients, 46 (95,8 %) ont été traités par Voxzogo à la date limite de prise en compte des données (8 août 2022). Aucun patient n'a quitté le programme. Treize doses ont été manquées chez un total de 7 patients. Aucun ajustement de dose n'a été signalé et aucun patient n'a arrêté le traitement. Pendant la période d'AAP2 concernée par le rapport, 5 effets indésirables ont été signalés chez 4 patients. En cumulé (sur les périodes d'ATUc et d'AAP2 combinées), 17 effets indésirables non graves ont été signalés chez 9 patients. Globalement, pendant la période d'AAP2 couverte par le rapport, le profil de sécurité de Voxzogo et les événements de sécurité signalés ont été cohérents avec ceux observés dans les essais cliniques. En conclusion, sur la base des informations présentées dans ce rapport périodique, le promoteur estime qu'il n'y a pas de raison de modifier le PUT-RD.