

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

vosoritide
VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg, solution pour injection

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge actuelle des patients atteints d'achondroplasie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Place du médicament

La spécialité VOXZOGO (vosoritide), en injection sous-cutanée quotidienne, est le premier traitement ayant l'AMM dans le traitement de l'achondroplasie.

Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'achondroplasie et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Il devrait être instauré le plus précocement possible. Selon le RCP, ce médicament doit être arrêté dès que la croissance est achevée.

VOXZOGO (vosoritide) doit être instauré et suivi par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	VOXZOGO est indiqué pour le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du vosoritide par rapport au placebo en termes de gain statural annuel, critère de jugement principal cliniquement pertinent, avec une quantité d'effet également cliniquement pertinente (+1,57 cm/an) dans une étude randomisée en double aveugle chez les enfants âgés de plus de 5 ans, - du besoin médical non couvert dans cette maladie génétique rare et invalidante, dont la prise en charge était jusqu'à présent limitée à un traitement symptomatique, <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données disponibles chez seulement 4 enfants âgés entre 2 et 5 ans, bien qu'il y ait un intérêt à traiter cette maladie le plus précocement possible, - l'absence de données robustes sur la qualité de vie, celle-ci étant particulièrement impactée dans cette maladie, - les incertitudes sur le profil de tolérance à long terme de VOXZOGO (vosoritide) et le maintien de son efficacité au-delà de l'âge de 2 ans, en l'absence de données, - l'absence de donnée disponible sur l'impact de ce traitement sur les autres manifestations cliniques de la maladie, <p>La Commission considère que VOXZOGO (vosoritide), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique par rapport à la prise en charge actuelle, dans le traitement de l'achondroplasie chez les enfants de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées.</p>
ISP	VOXZOGO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La spécialité VOXZOGO (vosoritide), en injection sous-cutanée quotidienne, est le premier traitement ayant l'AMM dans le traitement de l'achondroplasie. Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'achondroplasie et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Il devrait être instauré le plus précocement possible. Selon le RCP, ce médicament doit être arrêté dès que la croissance est achevée.</p> <p>VOXZOGO (vosoritide) doit être instauré et suivi par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques.</p>
Population cible	La population cible de VOXZOGO (vosoritide) est estimée entre 360 et 620 patients.
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, la Commission demande à être destinataire des résultats finaux de l'étude 111-206. Les résultats seront portés à la connaissance de la Commission, laquelle jugera de l'opportunité d'une réévaluation de VOXZOGO (vosoritide).</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité VOXZOGO (vosoritide) 0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg, en solution pour injection 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 obtenue le 26 août 2021 : « **Traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié** ».

VOXZOGO (vosoritide) a le statut de médicament orphelin et fait l'objet d'une ATU de cohorte approuvée par l'ANSM le 24 juin 2021¹ dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « Traitement de l'achondroplasie chez les **patients âgés de 5 ans et plus** dont les épiphyses ne sont pas soudées ».

A ce jour, aucun médicament n'est disponible dans le traitement de l'achondroplasie.

Le vosoritide est un peptide natriurétique de type C modifié (CNP). Chez les patients atteints d'achondroplasie, la croissance osseuse endochondrale est régulée négativement du fait de la mutation de la fonction du récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique (*FGFR3*). La liaison du vosoritide au récepteur B des peptides natriurétiques (NPR-B) antagonise la signalisation en aval du *FGFR3* en inhibant les kinases 1 et 2 régulées par des signaux extracellulaires (ERK1/2) dans la voie MAP kinase (MAPK) au niveau de la sérine/thréonine protéine kinase RAF-1 (*rapidly accelerating fibrosarcoma*, fibrosarcome rapidement accéléré).

Par conséquent, le vosoritide, en tant que CNP, agit comme un régulateur positif de la croissance osseuse endochondrale en favorisant la prolifération et la différenciation des chondrocytes.

VOXZOGO (vosoritide) s'administre sous forme d'une injection sous-cutanée quotidienne. Le RCP précise que le traitement doit être arrêté dès qu'il est confirmé qu'aucune croissance n'est encore possible (indiquée par la vitesse de croissance < 1,5 cm/an et la soudure des épiphyses).

A noter qu'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans l'indication de l'ATU (à partir de 5 ans) a été évaluée en parallèle par la Commission.

02 INDICATIONS

« VOXZOGO (vosoritide) est indiqué pour le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par vosoritide doit être instauré et suivi par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques.

Posologie

Il est important d'initier le traitement chez l'enfant dès le plus jeune âge.

Le volume de vosoritide à administrer à la dose recommandée est fonction du poids du patient et de la concentration de vosoritide (voir Tableau 1). La dose habituelle est de 15 µg/kg de poids corporel. Pour des raisons pratiques et pour tenir compte des modifications pharmacocinétiques liées au poids, (voir rubrique 5.2), la posologie recommandée est la suivante.

¹ ATU de cohorte débutée le 19 juillet 2021.

Tableau 1 - Volumes des prises uniques par poids corporel

Poids corporel (kg)	Vosoritide 0,4 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,5 mL concentration : 0,8 mg/mL	Vosoritide 0,56 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,7 mL concentration : 0,8 mg/mL	Vosoritide 1,2 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,6 mL concentration : 2 mg/mL
Volume quotidien à injecter (mL)			
10-11	0,30 mL		
12-16		0,35 mL	
17-21		0,40 mL	
22-32		0,50 mL	
33-43			0,25 mL
44-59			0,30 mL
60-89			0,35 mL
≥ 90			0,40 mL

Durée du traitement

Le traitement avec ce médicament doit être arrêté dès qu'il est confirmé qu'aucune croissance n'est encore possible, indiquée par la vitesse de croissance < 1,5 cm/an et la soudure des épiphyses.

Omission de prise

Si une dose de vosoritide a été oubliée, elle peut être administrée dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue de l'administration de la dose, NE PAS administrer la dose oubliée. Avertir le patient/l'aidant qu'il faut poursuivre le traitement en administrant la dose suivante programmée le lendemain.

Surveillance de la croissance

Les patients doivent être surveillés et examinés régulièrement tous les 3 à 6 mois afin de contrôler leur poids, leur croissance et leur développement physique. La dose doit être ajustée en fonction du poids corporel du patient (voir Tableau 1).

Populations particulières

Patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale ou d'une déficience hépatique

La sécurité et l'efficacité du vosoritide chez les patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale ou d'une déficience hépatique n'ont pas été évaluées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VOXZOGO chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

VOXZOGO est réservé à un usage unique par voie sous-cutanée. Ce médicament doit être administré dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.

Avant l'injection, un professionnel de santé doit :

- former les aidants à la préparation et à l'injection sous-cutanée de ce médicament ;
- former les aidants et les patients à reconnaître les signes et symptômes d'une diminution de la pression artérielle ;
- indiquer aux aidants et aux patients les actions à entreprendre en cas de symptômes de diminution de la pression artérielle.

Il convient d'informer les patients et les aidants qu'ils doivent alterner les sites d'injection sous-cutanée. Les sites recommandés pour l'injection sont les suivants : la face avant du milieu des cuisses, la partie inférieure de l'abdomen, à l'exception d'une zone de 5 cm autour du nombril, la partie supérieure des fesses ou l'arrière du haut des bras. Ne pas utiliser la même zone d'injection deux jours d'affilée. Ne pas injecter VOXZOGO dans des zones rouges, gonflées ou sensibles.

Les patients doivent être bien hydratés au moment de l'injection. Il est recommandé aux patients de manger un repas léger et de boire un verre de liquide (eau, lait, jus, etc.) environ 30 minutes avant l'injection. Cela permet de réduire les signes et les symptômes d'une éventuelle diminution de la pression artérielle (sensation vertigineuse, fatigue et/ou nausées) (voir rubrique 4.4 du RCP, Effets sur la pression artérielle).

Si possible, le médicament doit être injecté chaque jour à la même heure.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL

► Description de la maladie

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*.

► Epidémiologie^{2,3,11}

L'achondroplasie est une maladie rare avec une incidence de 1 sur 25 000 naissances. 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*)^{4,5}. 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.

► Manifestations cliniques^{6,7,8,9,10}

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 et une arête nasale déprimée. Les complications sont multiples et très fréquentes, le plus souvent respiratoires, neurologiques et orthopédiques. Elles se manifestent à toutes les étapes de la vie et doivent être dépistées précocement :

² Orphanet. Achondroplasie. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=15

³ Coi, A., et al., *Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe*. Am J Med Genet A, 2019. 179(9): p. 1791-1798..

⁴ 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

⁵ 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.

⁶ Marzin P, Cormier-Daire V. New perspectives on the treatment of skeletal dysplasia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11:1–16.

⁷ Calendrier OSCAR de suivi de l'achondroplasie – Avril 2017 : https://filiere-oscar.fr/fileadmin/user_upload/calendrier-de-suivi-achondroplasie-oscar-avril-2017.pdf

⁸ Hoover-Fong J, Scott CI, Jones ME, AAP Committee on Genetics. Health supervision for people with achondroplasia. Pediatrics. 2020;145:e20201010.

⁹ 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.

¹⁰ Legare JM, Smid CJ, Modaf P, Pauli RM. Achondroplasia is associated with increased occurrence of apparent life threatening events. Acta Paediatr. 2021.

- Chez le bébé : sténose du trou occipital, acquisitions motrices retardées liées à l'hypotonie et à la macrocraînie, 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.
- 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...

► **Prise en charge thérapeutique actuelle¹¹**

La prise en charge de l'achondroplasie est avant tout préventive et symptomatique. Elle repose sur la prévention, le traitement et le suivi des complications dues au défaut de croissance et à la disproportionnalité des membres, dès la petite enfance et tout au long de la vie. Sa nature multidimensionnelle nécessite une prise en charge multidisciplinaire, impliquant notamment un endocrinologue pédiatrique, un généticien clinique et un chirurgien.

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

- A. L'achondroplasie est une maladie qui persiste toute la vie et qui nécessite donc 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.
- B. 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.
- C. Les décisions relatives à la prise en charge doivent être prises par une équipe multidisciplinaire conjointement avec la personne atteinte d'achondroplasie et/ou sa famille.
- D. Les principaux objectifs de la prise en charge sont de permettre l'anticipation, l'identification et le traitement des problèmes, d'éduquer et de soutenir pour encourager un mode de vie sain, une bonne estime de soi et une bonne santé mentale, l'autonomie et l'indépendance.
- E. Les patients devraient avoir accès à une variété de mesures d'adaptation, à un soutien pour garantir une utilisation correcte et un accès aux options de traitement approuvées dès qu'elles sont disponibles.
- F. Le suivi régulier à l'adolescence et à l'âge adulte devrait se poursuivre sous la supervision d'une équipe multidisciplinaire ayant une expertise dans la prise en charge de l'achondroplasie. La prise en charge doit inclure le conseil génétique, la transition vers l'âge adulte, le bien-être psychosexuel et la gestion de la grossesse.

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,

¹¹ 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).

- 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. Cette chirurgie vise à augmenter la taille des patients mais ne corrige pas la disproportionnalité des membres. Néanmoins, cette chirurgie lourde expose les patients à des risques importants de complications infectieuses ou cutanées, nécessitant souvent des réinterventions, ainsi qu'à des risques d'échec de traitement 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.

Par conséquent, 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.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de VOXZOGO (vosoritide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus dont les épiphyses ne sont pas soudées.

05.1 Médicaments

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

05.2 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, n'est pas considérée comme un CPP car elle s'adresse uniquement à des patients ayant terminé leur croissance.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent spécifiquement dans l'indication AMM évaluée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

VOXZOGO (vosoritide) a reçu l'autorisation de la FDA, dans le cadre de la procédure d'autorisation accélérée de l'agence, pour les enfants atteints d'achondroplasie âgés de 5 ans et plus avec des épiphyses ouvertes. BioMarin avait soumis les mêmes données à l'EMA et à la FDA. Cependant, la FDA n'a pas pris en compte les données intermédiaires ou supplémentaires de l'étude de phase II 111-206 qui incluait des sujets âgés de 2 à 5 ans, car l'étude était incomplète au moment de la soumission et ne devrait pas être terminée avant février 2022.

Au contraire, l'EMA a accepté les données d'efficacité et de sécurité dans la population âgée de 2 à 5 ans de l'étude de phase II 111-206 et l'extrapolation des enfants plus âgés (plus de 5 ans) aux enfants plus jeunes (entre 2 ans et 5 ans).

Le CHMP a déclaré que l'effet semble être plus important dans la population plus jeune par rapport à celle de plus de 5 ans, ce qui est biologiquement plausible puisque le déficit de croissance maximal chez les enfants atteints d'achondroplasie s'accumule avant l'âge de 5 ans.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du 15 décembre 2021 :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population
Royaume-Uni	Non (absence de demande d'AMM et de prise en charge)	-
Allemagne	En cours	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Non (absence de demande de prise en charge)	-
Belgique	Non (absence de demande de prise en charge)	-
Espagne	Non (absence de demande de prise en charge)	-
Italie	En cours	Celle de l'AMM
Portugal	Oui (prise en charge dans l'accès précoce acceptée le 30 novembre 2021)	Celle de l'AMM
Luxembourg	En cours (demande de prise en charge dans l'accès précoce soumise en décembre 2021)	Celle de l'AMM
Autriche	Oui (demande de prise en charge dans l'accès précoce acceptée le 1 ^{er} octobre 2021)	Celle de l'AMM
Suisse	Oui (demande de prise en charge dans l'accès précoce acceptée le 1 ^{er} octobre 2021)	Celle de l'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de VOXZOGO (vosoritide) repose essentiellement sur deux études comparatives, réalisées chez des patients atteints d'achondroplasie génétiquement confirmée :

- Une étude de phase III (111-301), contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant inclus **121 patients âgés de 5 à 18 ans**, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du vosoritide sur croissance à 52 semaines. Cette étude s'est poursuivie par une étude d'extension (111-302) en ouvert non comparative.
- Une étude de phase II (111-206), contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant inclus **des nourrissons et des enfants âgés de moins 5 ans**, qui avait pour objectifs principaux d'évaluer l'efficacité du vosoritide sur la croissance et sa tolérance à 52 semaines. Seuls les résultats d'une analyse intermédiaire descriptive portant sur **4 enfants âgés de 2 à moins de 5 ans** ont été versés. Cette étude s'est poursuivie par une étude de suivi (111-208) en ouvert non comparative.

Le laboratoire a également présenté les données suivantes :

- L'étude observationnelle 111-901 : tous les patients inclus dans l'une des trois études de phase II ou III du programme clinique ont été auparavant inclus dans cette étude pendant au moins 6 mois. Les données recueillies étaient utilisées pour caractériser les données de croissance à l'inclusion dans ces études de phase II et III.
- Une étude de phase II de recherche de dose (111-202) et son étude de suivi (111-205). S'agissant d'une étude ouverte non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du vosoritide, seules ces données seront présentées.
- Des analyses comparatives visant à évaluer la durabilité de l'effet à 5 ans du traitement par vosoritide chez les enfants de 5 ans et plus. L'analyse principale consistait en une comparaison entre les patients traités par vosoritide dans la phase d'extension 111-205 et ceux non traités issus d'une cohorte historique (données d'histoire naturelle de l'ACH recueillies aux cours de 4 études observationnelles).

07.1 Efficacité

7.1.1 Données de croissance à l'inclusion : étude observationnelle d'histoire naturelle de la maladie 111-901

L'étude observationnelle 111-901 est une étude prospective, multicentrique et internationale visant à recueillir les mesures de croissance de patients pédiatriques atteints d'ACH documentée.

Les **patients inclus pouvaient être alors considérés pour une inclusion ultérieure dans l'une des études cliniques de phase II ou III visant à évaluer le vosoritide**. Les données recueillies à partir de cette étude étaient utilisées pour **caractériser les données de croissance des enfants ou des nourrissons à l'inclusion dans l'une de ces études**, et pouvaient également être utilisés pour établir une cohorte témoin historique pour une utilisation dans d'autres études menées par le laboratoire. La durée prévue de l'étude était de 7 ans.

Cette étude, initiée le 20 avril 2012 (inclusion du premier patient), a été réalisée dans 28 centres dans 8 pays (Allemagne, Australie, Espagne, France, Japon, Turquie, Grande-Bretagne et Etats-Unis).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient âgé entre la naissance et ≤ 17 ans lors de l'inclusion dans l'étude.
- Achondroplasie documentée par un diagnostic clinique confirmé par un test génétique.
- Patient capable de marcher et de se tenir debout sans assistance (critère non applicable aux patients < 5 ans et < 104 cm).

Parmi les critères de non-inclusion figuraient :

- Patient présentant une des affections suivantes : hypothyroïdie, diabète de type 1, maladie inflammatoire auto-immune (incluant la maladie cœliaque, le lupus, la dermatomyosite juvénile, la sclérodermie).
- Patient traité par hormone de croissance, facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) ou stéroïdes anabolisants au cours des 6 mois précédents ou en traitement à long terme pendant > 3 mois à tout moment.
- Patient ayant prévu ou envisageant de réaliser une chirurgie d'allongement des membres pendant la période d'étude. Les patients ayant déjà réalisé une chirurgie d'allongement des membres pouvaient être inclus si la chirurgie avait eu lieu au moins 18 mois avant l'étude et que la guérison était complète et sans séquelle.
- Planification d'une chirurgie osseuse (c'est-à-dire chirurgie impliquant une rupture du cortex osseux), au cours de la période de l'étude. Les patients ayant réalisé une telle chirurgie pouvaient être inclus dans l'étude si celle-ci était antérieure aux 6 mois précédents le screening et que la cicatrisation était complète et sans séquelle.
- Patient présentant des antécédents d'insuffisance rénale et d'anémie.

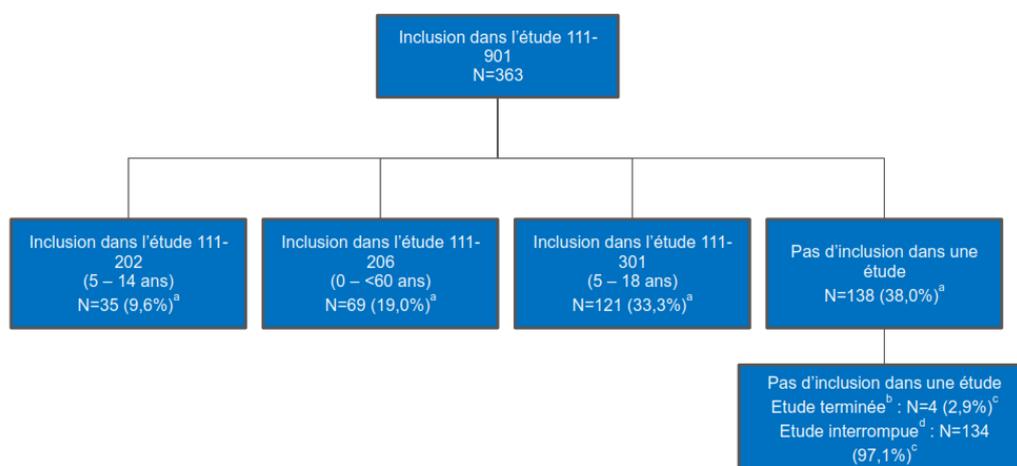
- Patient présentant un antécédent de maladie cardiaque ou vasculaire (dysfonction cardiaque, cardiomyopathie hypertrophique, maladie cardiaque congénitale, maladie cérébrovasculaire, insuffisance aortique, arythmie atriale ou ventriculaire cliniquement significative).

Les données de croissance devaient être collectées sur une période d'au moins 6 mois pour les patients âgés d'au moins 3 mois. Les mesures de croissance ont été utilisées pour calculer la VCA, le Z-Score de la taille et le ratio des segments supérieur et inférieur du corps. Les scores des questionnaires de qualité de vie, d'indépendance fonctionnelle et les questionnaires d'activité de vie quotidienne ont été résumés par âge lors de l'évaluation.

Au total, 363 patients de la naissance à ≤ 17 ans ont été inclus (parmi lesquels 7 patients inclus en France). La durée moyenne de suivi dans l'étude était de 20,41 mois \pm 14,95 mois (617,4 patient-années).

Parmi ces 363 patients, 225 (62,0%) ont été inclus dans une étude clinique ultérieure de phase II ou III (cf. figure 1 ci-après).

Figure 1 - Disposition des patients (Population FAS - Etude 111-901)



Parmi les 138 patients (38,0%) non inclus dans une étude ultérieure, 134 (97,1%) avaient arrêté prématurément l'étude 111-901). Le principal motif d'arrêt était une décision du patient (55,2%, n=74/134), essentiellement liée à des raisons personnelles (manque de temps, la décision de la famille / de l'enfant, le manque d'intérêt et la peur des prises de sang ...). Les différents motifs d'arrêt sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 2 - Motifs d'arrêt prématuré de l'étude 111-901 (population FAS)

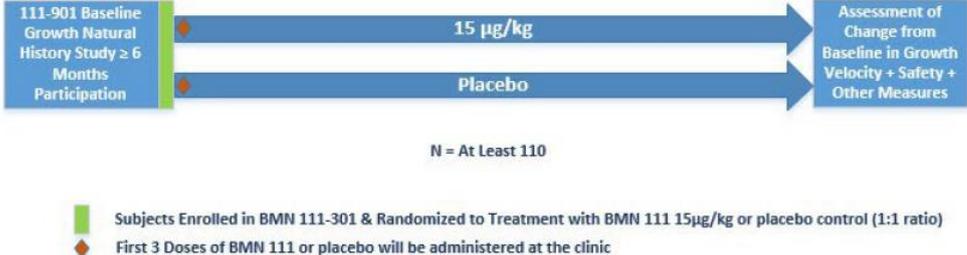
Category	Overall (N=363)
Subjects enrolled, n (%)	363 (100.0)
Subject's study status, n (%)	
Not enrolled in a drug study*	138 (38.0)
Completed* study*	4 (2.9)
Discontinued* from study*	134 (97.1)
Reason for early discontinuation *	
Withdrawal By Subject*	74 (55.2)
Study Terminated By Sponsor*	26 (19.4)
Other*	14 (10.4)
Physician Decision*	9 (6.7)
Lost To Follow-Up *	6 (4.5)
Adverse Event*	4 (3.0)
Withdrawal Due To Death*	1 (0.7)

7.1.2 Données chez les enfants d'âge ≥ 5 ans

7.1.2.1 Etude de phase III (111-301) et son étude d'extension (111-302)

Référence	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN111 in Children with Achondroplasia
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : 2015-003836-11
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité et la sécurité d'un traitement de 52 semaines par vosoritide par rapport à un placebo chez des enfants âgés de 5 à <18 ans ayant un diagnostic clinique d'ACH confirmé génétiquement.
Type de l'étude	Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles. La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Protocole initial : I le sexe et l'âge (< 11 ans, ≥ 11 ans). - Suite à l'amendement 2 (27 avril 2017) : sexe (50% de patients de chaque sexe, sans excéder les 55%) et stades du développement pubertaire selon la classification de Tanner (Stade I ou Stade > I, avec au maximum 20% des patients en stade > I)
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 12/12/2016 - 30/10/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 05/12/2019 Etude conduite dans 24 centres dans 7 pays (Allemagne, Australie, Espagne, Japon, Turquie, USA, Grande-Bretagne). Aucun patient n'a été inclus en France.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé entre 5 et < 18 ans. - Achondroplasie documentée sur le plan clinique et confirmée génétiquement. - Patients ayant réalisé une période de pré-traitement d'évaluation de la croissance pendant au moins 6 mois dans l'étude observationnelle 111-901. - Pour les jeunes filles sexuellement actives : contraception telle que spécifiée dans le protocole. - Aidants sont disposés à administrer des injections quotidiennes aux sujets et à suivre la formation requise. - Patient mobile et capable de se tenir debout sans assistance.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hypochondroplasie ou condition de petite taille autre que l'achondroplasie (trisomie 21, pseudo achondroplasie). - L'une des affections suivantes : hypo/hyperthyroïdie, diabète insulino-dépendant, maladie inflammatoire auto-immune (incluant : maladie cœliaque,

- lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite juvénile, sclérodermie et autres), maladie inflammatoire de l'intestin, neuropathie autonome.
- L'un des antécédents suivants : insuffisance rénale définie par un taux de créatinine sérique > 2 mg/dL, anémie chronique, pression sanguine systolique à l'inclusion < 70 mmHg ou hypotension symptomatique récurrente (définie par des épisodes de faibles pression sanguine généralement accompagnés de symptômes tels que fatigue, évanouissement) ou hypotension symptomatique orthostatique récurrente, maladie cardiaque ou vasculaire (dysfonction cardiaque, échocardiographie anormale, y compris une masse anormale du ventricule gauche, lors de la visite de sélection, cardiomyopathie hypertrophique, hypertension pulmonaire, maladie cardiaque congénitale, maladie cérébrovasculaire, insuffisance aortique ou autre dysfonction valvulaire cliniquement significative, arythmie atriale ou ventriculaire cliniquement significative).
 - Trouble cliniquement significatif ou arythmie sur l'électrocardiogramme (ECG) au screening indiquant une fonction ou conduction cardiaque anormale ou un intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericias (QTc-F) > 450 ms.
 - Condition instable nécessitant une intervention chirurgicale au cours de l'étude (incluant une compression cervicale médullaire progressive ou une apnée du sommeil sévère non traitée).
 - Diminution de la vitesse de croissance annualisée (VCA) (VCA < 1,5 cm/an) évaluée sur une période d'au moins 6 mois ou de la fermeture de la plaque de croissance (tibia proximal, fémur distal).
 - Déficience documentée en vitamine D.
 - Traitement chronique par un médicament antihypertenseur (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloqueur du récepteur de l'angiotensine II, diurétique, bêta-bloquant, bêta-bloquant du canal calcique, glycosides cardiaques, agent systémique anticholinergique, agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), tout traitement susceptible de troubler ou d'augmenter une tachycardie compensatoire, diurétique, ou médicaments susceptibles de modifier la fonction rénale ou tubulaire.
 - Traitement par des hormones de croissance, insuline de croissance de facteur 1 ou stéroïde anabolisants dans les 6 mois précédents ou traitement sur une durée > 6 mois à tout moment.
 - Traitement par corticostéroïdes oraux pendant > 1 mois (stéroïdes inhalés faible dose pour l'asthme ou intranasaux sont acceptés) dans les 12 mois précédents.
 - Planification d'une chirurgie d'allongement des membres au cours de la période de l'étude. Les patients ayant réalisé une telle chirurgie pouvaient être inclus dans l'étude si celle-ci était antérieure aux 18 mois précédents le screening et que la cicatrisation était complète et sans séquelle.
 - Planification d'une chirurgie osseuse (c'est-à-dire chirurgie impliquant une rupture du cortex osseux, à l'exclusion de l'extraction dentaire), au cours de la période de l'étude. Les patients ayant réalisé une telle chirurgie pouvaient être inclus dans l'étude si celle-ci était antérieure aux 6 mois précédents le screening et que la cicatrisation était complète et sans séquelle.
 - Patient ayant présenté une fracture des os longs ou de la colonne au cours des 6 mois précédents.
 - Antécédent d'apnée du sommeil sévère non traitée ou initiation d'un nouveau traitement de l'apnée du sommeil dans les 2 mois précédents.
 - Patient présentant une affection maline, un antécédent d'affection maline ou une affection maligne suspectée.
 - Antécédent de chirurgie de la hanche ou dysplasie atypique de la hanche pour un patient présentant une achondroplasie.
 - Trouble significatif de la hanche au cours des 30 jours précédents.
 - Antécédents d'épiphyse fémorale capitale glissée ou de nécrose avasculaire de la tête fémorale.
 - Patient dans l'impossibilité de se mettre en position couchée.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Figure 2 - Etude 111-301– Schéma de l'étude</p> <p>BMN 111 will be administered as a single subcutaneous injection of 15 µg/kg given daily for 52 weeks. The control group will receive a single subcutaneous injection of placebo given daily for 52 weeks.</p>  <p>N = At Least 110</p> <p>Subjects Enrolled in BMN 111-301 & Randomized to Treatment with BMN 111 15µg/kg or placebo control (1:1 ratio)</p> <p>First 3 Doses of BMN 111 or placebo will be administered at the clinic</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe vosoritide</u> : 15 µg/kg, une injection quotidienne par voie sous-cutanée (SC) pendant 52 semaines. - <u>Groupe placebo</u> : une injection quotidienne par voie SC pendant 52 semaines.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation par rapport à l'inclusion du score de vitesse de croissance annualisée (VCA) à 52 semaines (population FAS).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation entre l'inclusion et la semaine 52 du Z-Score de la taille - Variation entre l'inclusion et la semaine 52 du rapport entre les segments corporels supérieur et inférieur. <p><u>Autres critères de jugement secondaires (exploratoires)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie, sur la base des échelles Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) and Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). - Indépendance fonctionnelle mesurée par la Functional Independence Measure for Children (WeeFIM). - Tolérance du vosoritide. - Immunogénicité du vosoritide et impact sur la tolérance, la PK et l'efficacité.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence entre les deux groupes de traitement de 1,75 cm/an en termes de variation de la VCA par rapport à l'inclusion, avec une puissance de 90% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 55 dans chacun des deux groupes.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population « Full Analysis Set » (FAS), définie comme la population en intention de traiter (ITT) et incluant tous les patients randomisés. Cette population était utilisée pour présenter les caractéristiques démographiques à l'inclusion et les données d'efficacité par groupe de traitement. - Population « Per Protocol » (PP), sous-groupe de patients de la population FAS, sans déviation majeure au protocole, ayant terminé le traitement initialement alloué et réalisé la visite à la semaine 52 dans les délais définis et qui étaient observants pour au moins 90% au traitement. Cette population était utilisée pour les analyses secondaires des critères de jugement. - Population de tolérance, incluant tous les patients ayant reçu au moins une dose de vosoritide ou placebo en double aveugle. Cette population était utilisée pour présenter les données de tolérance. <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u></p> <p>Le critère de jugement principal a été évalué dans la population FAS à l'aide d'une analyse de covariance (modèle ANCOVA) en utilisant les valeurs à l'inclusion comme covariables. La moyenne des moindres carrés avec son écart-type (ET) correspondant pour chaque groupe ainsi que l'IC95% ont été calculés.</p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u></p> <p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, une séquence hiérarchique a été mise en place pour l'analyse des deux critères de jugement secondaires hiérarchisés selon l'ordre prédéfini au protocole. Chaque critère de jugement secondaire hiérarchisé était testé uniquement si le résultat sur le critère de</p>

jugement précédent était statistiquement significatif en faveur du vosoritide par rapport au placebo au risque d'erreur alpha bilatéral 5 %.
Aucun contrôle du risque alpha n'a été mis en place pour les autres critères de jugements secondaires considérés comme exploratoires.

Principaux amendements au protocole :

Le protocole initial a été amendé 4 fois à la date de l'analyse principale. Parmi les principales modifications du protocole, on note :

Amendement 2 (27 avril 2017) :

- Augmentation de la limite d'âge des patients : de < 15 ans à < 18 ans.
- Modification des conditions de stratification et randomisation, réalisées en fonction du stade de Tanner plutôt que par groupe d'âge.
- Révision du critère de non prise en compte des patients « ayant atteint la taille adulte d'après l'investigateur » pour être plus spécifique.
- Modification des méthodes statistiques et de détermination de la taille de la population en réponse aux commentaires de la FDA (changements dans l'analyse principale, la gestion des données manquantes, et les facteurs de stratification).

Amendement 4 (1 février 2019) :

Les critères exploratoires suivants sont devenus des critères secondaires :

- Variation du ratio des segments supérieur et inférieur du corps par rapport à l'inclusion.
- Impact de vosoritide sur la morphologie osseuse et pathologie identifié par radiographie et absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA).
- Variation de qualité de vie et d'indépendance fonctionnelle.

Résultats :

Effectifs

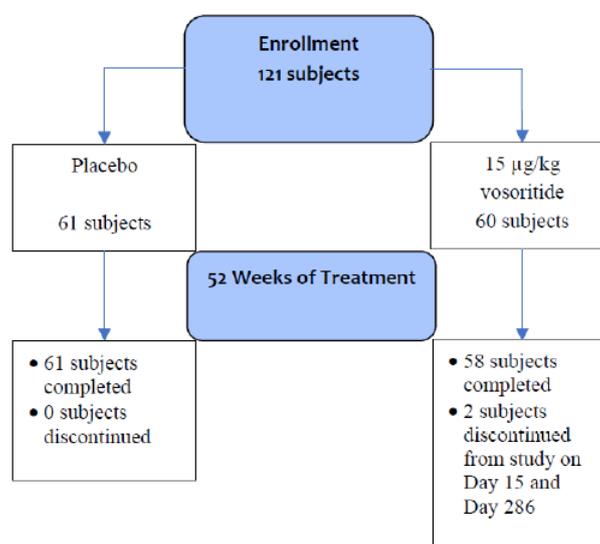
Au total, 121 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio 1/1 :

- 61 patients dans le groupe placebo,
- 60 patients dans le groupe vosoritide à la dose de 15 µg/kg.

A la fin des 52 semaines de traitement :

- les 61 patients ayant reçu le placebo avaient terminé l'étude,
- parmi les patients du groupe vosoritide, 58 patients (95,1%) avaient terminé l'étude et 2 patients (4,9%) l'avaient arrêté prématurément (l'un en raison d'un événement indésirable, l'autre en raison d'un retrait de consentement).

Figure 3 - Diagramme de flux des patients dans l'étude 111-301



Au total, 106 déviations majeures ont été rapportées chez 86 patients (71,1%) parmi lesquels 8 (4 dans chaque groupe) ont été exclus de l'analyse per protocole (PP). Les déviations majeures au protocole les plus fréquemment rapportées ont été :

- les procédures non réalisées selon le calendrier des évaluations du protocole (n=61 ; 50,4%). La majorité des procédures non réalisées incluait les signes vitaux post-dose, les ECG post-dose, les mesures cliniques de laboratoire (principalement de pharmacocinétique) et les mesures anthropométriques non effectuées conformément aux recommandations spécifiques.
- l'irrégularité de dosage (n=23 ; 19,0%), avec notamment 4 patients (2 dans chaque groupe) qui ont reçu une dose supérieure à la dose prescrite.
- et les erreurs de reconstitution des kits (n=11 ; 9,1%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes (cf. Tableau 3).

Les patients étaient des garçons dans 52,9% des cas et de type caucasien (71,1%). L'âge moyen des patients était de 8,7 ans, avec un âge compris entre 5,1 ans et 14,9 ans dans le groupe vosoritide et entre 5,1 ans et 13,1 ans dans le groupe placebo. A noter que la proportion de patients âgés entre ≥ 5 ans et < 8 ans était plus importante dans le groupe vosoritide que dans le groupe placebo (respectivement 51,7% versus 39,3%).

La majorité des patients (79,3%) était au stade pré-pubertaire (stade de Tanner I) et 20,7% des patients à un stade de Tanner $> I$. Le Z-score moyen global du poids à l'inclusion était de $-1,56$ SDS inférieur à la moyenne et le Z-Score moyen global de l'IMC était de $1,78$ SDS au-dessus de la moyenne.

Tableau 3 - Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude 111-301 (Population FAS)

	Groupe vosoritide (N=60)	Groupe placebo (N=61)	Total (N=121)
Age (à J1), ans			
Moyenne (écart-type)	8,35 (2,43)	9,06 (2,47)	8,71 (2,47)
Médiane (min ; max)	7,78 (5,1 ; 13,1)	9,31 (5,1 ; 14,9)	8,99 (5,1 ; 14,9)
Age au jour 1 de l'étude, n (%)			
≥ 5 à < 8 ans	31 (51,7)	24 (39,3)	55 (45,5)
≥ 8 à < 11 ans	17 (28,3)	24 (39,3)	41 (33,9)
≥ 11 à < 15 ans	12 (20,0)	13 (21,3)	25 (20,7)
Sexe, n (%)			
Masculin	31 (51,7)	33 (54,1)	64 (52,9)
Féminin	29 (48,3)	28 (45,9)	57 (47,1)
Stade de Tanner, n (%)			
I	48 (80,0)	48 (78,7)	96 (79,3)
>I	12 (20,0)	13 (21,3)	25 (20,7)
Vitesse de croissance annualisée (VCA), cm/an			
Moyenne (écart-type)	4,26 (1,53)	4,06 (1,20)	4,16 (1,37)
Médiane (min ; max)	4,14 (-0,1 - 6,9)	4,13 (1,5 - 6,7)	4,14
Z-Score du poids			
Moyenne (écart-type)	-1,49 (1,19)	-1,62 (1,44)	-1,56 (1,32)
Médiane (min ; max)	-1,27 (-4,8 ; 1,6)	-1,52 (-5,1 ; 2,6)	-1,45 (-5,1 ; 2,6)
Taille en position debout			
Moyenne (écart-type)	100,20 (11,90)	102,94 (10,98)	101,58 (11,48)
Médiane (min. - max.)	104,63 (79,9 - 129,3)	98,58 (80,1 - 136,8)	101,47 (79,9 - 136,8)
Taille en position assise			
Moyenne (écart-type)	66,24 (6,17)	68,46 (6,29)	67,36 (6,30)
Médiane (min. - max.)	65,83 (55,5 - 80,5)	69,43 (54,7 - 80,9)	67,87 (54,7 - 80,9)
Ratio des segments supérieur et inférieur du corps			
Moyenne (écart-type)	1,98 (0,20)	2,01 (0,21)	2,00 (0,20)
Médiane (min. - max.)	2,01 (1,3 - 2,3)	1,99 (1,5 - 2,6)	2,00 (1,3 - 2,6)
Z-Score de la taille			
Moyenne (écart-type)	-5,13 (1,11)	-5,14 (1,07)	-5,13 (1,09)
Médiane (min. - max.)	-5,27 (-7,7 - -1,1)	-5,15 (-7,9 - -2,7)	-5,19 (-0,1 - 6,9)
Z-Score de l'indice de masse corporelle (IMC)			
Moyenne (écart-type)	1,86 (0,62)	1,71 (0,61)	1,78 (0,61)
Médiane (min. - max.)	1,90 (0,2 - 3,2)	1,73 (0,0 - 3,1)	1,85 (0,0 - 3,2)

IMC : Indice de masse corporelle.

► **Critère de jugement principal : variation par rapport à l'inclusion du score de vitesse de croissance annualisée (VCA) à 52 semaines (population FAS)**

La variation moyenne de VCA entre l'inclusion et la semaine 52 était de 1,71 cm/an (IC95% : [1,40 ; 2,01]) dans le groupe vosoritide et de 0,13 cm/an (IC95% : [-0,18 ; 0,45]) dans le groupe placebo. Cette variation a été supérieure dans le groupe vosoritide en comparaison au placebo, avec une différence de variation moyenne entre les deux groupes de 1,57 cm/an (IC95% : [1,22 ; 1,93], $p < 0,0001$). A noter que cette différence a été inférieure à celle attendue d'après les hypothèses émises pour le calcul du nombre de patients à inclure (1,75 cm/an) (cf. Tableau 4).

Tableau 4 - Résultats sur le critère de jugement principal : variation de la VCA à 52 semaines (étude 111-301 ; population FAS ; modèle ANCOVA)

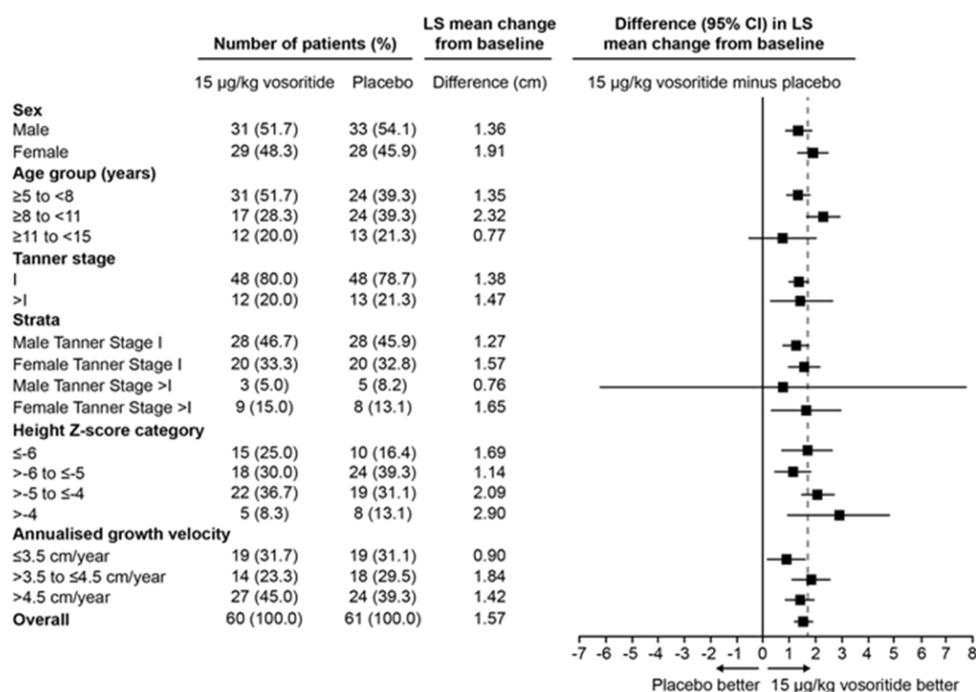
	Groupe vosoritide (N=60)	Groupe placebo (N=61)
A l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	4,26 (1,53)	4,06 (1,20)
Médiane (min ; max)	4,14 (-0,1 ; 6,9)	4,13 (1,5 ; 6,7)
A 52 semaines		
Moyenne (écart-type)	5,61 (1,05)	3,94 (1,07)
Médiane (min ; max)	5,75 (2,3 ; 8,4)	3,97 (1,3 ; 6,5)
Différence par rapport à l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	1,35 (1,71)	-0,12 (1,74)
Médiane (min ; max)	1,44 (-2,1 ; 6,5)	-0,37 (-3,6 ; 4,5)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]		
	1,71 [1,40 ; 2,01]	0,13 [-0,18 ; 0,45]
Différence entre les groupes [IC95%]		
p (valeur bilatérale)	1,57 [1,22 ; 1,93] <0,0001	

IC95% : intervalle de confiance à 95 %

Dans la population PP, il a été observé une différence de variation moyenne par rapport à l'inclusion similaire (1,58 cm/an ; IC95% : [1,22 ; 1,95] ; p<0,0001).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (notamment sexe, groupe d'âge, stade de Tanner, Z-score de taille à l'inclusion), tous en faveur du vosoritide (cf. figure ci-après).

Figure 4 - Résultats en sous-groupes du critère de jugement principal : variation de la VCA à 52 semaines (Population FAS - Etude 111-301)



► Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion de la multiplicité des analyses

Compte tenu de la supériorité du vosoritide par rapport au placebo démontrée sur le critère principal, sa supériorité a pu être testée sur le 1^{er} critère secondaire hiérarchisé.

La supériorité du vosoritide a ainsi été démontrée sur la variation du Z-Score de la taille entre l'inclusion et la semaine 52, avec une différence de variation moyenne entre les deux groupes de +0,28 SDS (IC95% : [0,17 ; 0,39], p<0,0001) en faveur du vosoritide.

La supériorité n'a néanmoins 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).

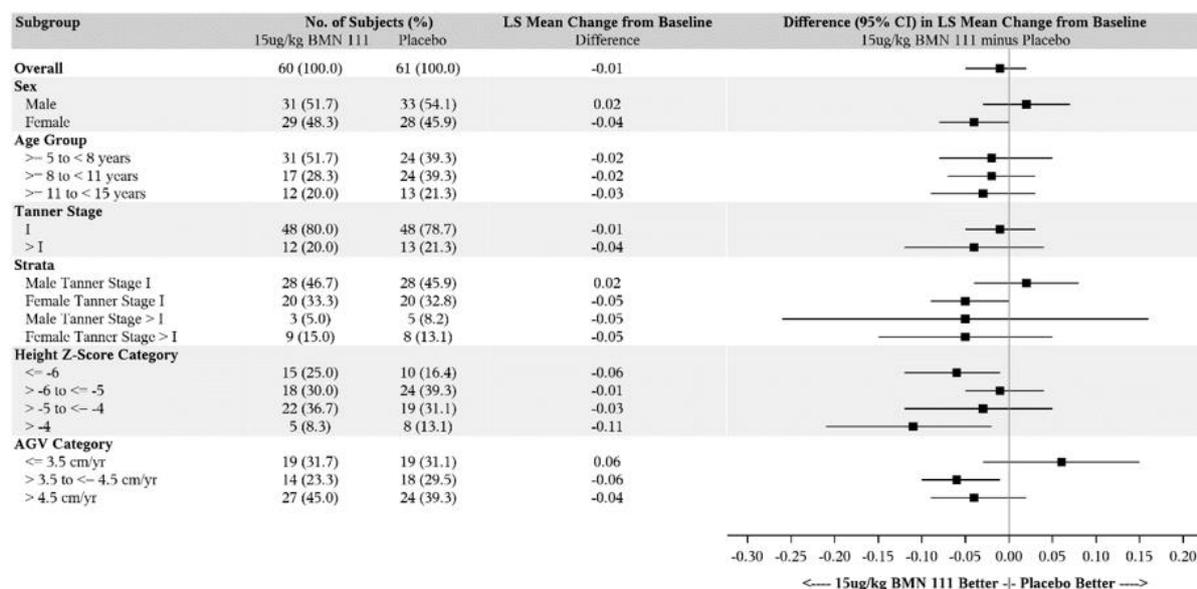
Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 - Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS, modèle ANCOVA)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe vosoritide (N=60)	Groupe placebo (N=61)
Critère 1 : Z-score de la taille à 52 semaines		
A l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	-5,13 (1,11)	-5,14 (1,07)
Médiane (min ; max)	-5,27(-7,7 ; -1,1)	-5,1 (-7,9 ; -2,7)
A 52 semaines		
Moyenne (écart-type)	-4,89 (1,09)	-5,14 (1,09)
Médiane (min ; max)	-4,86 (-7,5 ; -1,1)	-5,1 (-7,8 ; -2,8)
Différence par rapport à l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	0,24 (0,32)	0,00 (0,28)
Médiane (min ; max)	0,19 (-0,4 ; 1,0)	0,00 (-0,8 ; 0,5)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	0,27 [0,18 ; 0,36]	-0,01 [-0,10 ; 0,09]
Différence de variation moyenne entre les groupes [IC95%]	+0,28 [0,17 ; 0,39]	
p	<0,0001	
Critère 2 : Ratio des segments supérieur et inférieur du corps		
A l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	1,98 (0,20)	2,01 (0,21)
Médiane (min ; max)	2,01 (1,3 ; 2,3)	1,99 (1,5 ; 2,6)
A 52 semaines		
Moyenne (écart-type)	1,95 (0,20)	1,98 (0,18)
Médiane (min ; max)	1,97 (1,3 ; 2,3)	1,96 (1,6 ; 2,4)
Différence par rapport à l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	-0,03 (0,11)	-0,03 (0,09)
Médiane (min. – max.)	-0,04 (-0,2 ; 0,6)	-0,01 (-0,4 ; 0,1)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-0,03 [-0,06 ; 0,00]	-0,02 [-0,05 ; 0,01]
Différence de variation moyenne entre les groupes [IC95%]	-0,01 [-0,05 ; 0,02]	
p (valeur bilatérale)	NS	

A noter que pour le critère Z-score de la taille, 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, suggérant une interaction qualitative : patients de sexe masculin, patients de sexe masculin de stade de Tanner I et patients avec une VCA à l'inclusion $\leq 3,5$ cm/an. Il n'a néanmoins pas été réalisé de test d'interaction dans cette étude.

Figure 5 - Résultats en sous-groupes du 1er critère de jugement secondaire : variation du Z-Score de la taille à 52 semaines (Population FAS - Etude 111-301)



► Résultats de l'étude de suivi en ouvert (111-302)

Pour rappel, à l'issue de la période de 52 semaines de traitement en double aveugle, les patients des deux groupes pouvaient être inclus dans une phase de suivi en ouvert au cours de laquelle tous les patients étaient traités par vosoritide à la dose de 15 µg/kg/jour. Cette extension avait pour principal objectif d'évaluer si l'efficacité observée à un an se maintenait sur la seconde année. Les patients étaient suivis soit jusqu'à ce qu'ils atteignent la taille adulte quasi finale (*NFAH* : *near-final adult height*), soit pendant 5 ans si la *NFAH* survenait avant la fin de la période de 5 ans.

Les résultats présentés (gel de la base de données au 2 novembre 2020) prennent en compte à la fois ceux de la phase de traitement en double aveugle de 12 mois et ceux de la phase d'extension. Ces résultats purement descriptifs sont présentés à titre informatifs.

Principaux résultats

Au total, 119 patients (98,3%, n=119/121) ayant terminé l'étude 111-301 ont été inclus dans l'étude 111-302 : 61 patients (100%) initialement inclus dans le groupe placebo et 58 patients (96,7%) initialement inclus dans le groupe vosoritide.

Trois patients initialement randomisés dans le groupe vosoritide de l'étude 111-301 ont arrêté prématurément l'étude d'extension (2 en raison de l'anxiété des injections quotidiennes et 1 qui souhaitait subir une chirurgie d'allongement des membres).

A la date d'analyse :

- 57 patients avaient été traités par vosoritide pendant une période totale d'au moins 2 ans (n=57/61 des patients initialement randomisés dans le groupe vosoritide [groupe vos/vos]),
- 61 patients avaient été traités par vosoritide pendant au moins 1 an (initialement randomisés dans le groupe placebo de l'étude 111-301 [groupe plc/vos]),
- 13 patients avaient atteint un total de 130 semaines de traitement par vosoritide, 2 patients un total de 156 semaines et 1 patient un total de 182 semaines.

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 2^{ème} année : VCA moyenne de 5,67 (±0,98) cm/an (n=58) à 52 semaines et de 5,65 [±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 (±1,49) cm/an).

- pour le rapport entre le segment supérieur et le segment inférieur : une variation de -0,09 (0,11) par rapport à l'inclusion (n=43).
- pour le Z-score de la taille : une variation par rapport à l'inclusion de +0,46 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).

7.1.2.2 Analyses à 5 ans

Le laboratoire a présenté des analyses visant à évaluer la persistance de l'effet du traitement par vosoritide à long terme chez les patients âgés de 5 ans et plus. Une analyse transversale à 5 ans (analyse principale) a ainsi été réalisée en comparant :

- les données issues de la phase de suivi de l'étude de recherche de dose 111-205, en notant que seules les données issues de la cohorte 3 (n=10) traitée par vosoritide à la posologie de 15 µg/kg conformément à l'AMM ont été prises en compte,
- aux données issues de quatre études observationnelles d'histoire naturelle de la maladie, utilisées comme contrôle externe :
 - o Une étude rétrospective multicentrique (AchNH : *Achondroplasia Natural History*), réalisée dans 4 centres spécialisés aux USA et ayant inclus les données de 1374 patients avec achondroplasie.
 - o Trois autres études, l'une prospective (111-901) et les deux autres rétrospectives (111-501 et KAISER), ayant inclus un total de 594 patients, définies comme des études « support ».

Pour l'analyse principale à 5 ans, chacun des 10 sujets traités a été apparié à 98 à 559 témoins.

Les résultats de cette analyse suggèrent une variation de la taille à 5 ans supérieure sous vosoritide en comparaison au groupe contrôle externe non traité, avec une différence moyenne entre les groupes de 9,08 cm (IC95% : [5,77 ; 12,38]).

A noter cependant que la méthodologie de ces analyses soulève des réserves importantes :

- Seuls 360 des 559 patients (64,4%) inclus dans le groupe contrôle externe ont contribué à l'analyse à 5 ans,
- Les données issues de la phase d'extension de l'étude de phase III 111-301 n'ont pas été prises en compte dans cette analyse. Ainsi l'analyse principale ne porte que sur 10 patients traités, issus de la phase d'extension de l'étude de phase II de recherche de dose.
- L'appariement a été réalisé au terme du suivi et non à l'inclusion, ce qui introduit un biais potentiel d'attrition. De plus, seuls l'âge et le sexe ont été utilisés comme critères d'appariement.

En conclusion, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses à 5 ans.

7.1.3 Données chez les enfants d'âge < 5 ans : résultats intermédiaires de l'étude de phase II 111-206 et son étude de suivi (111-208)

Référence	Etude 111-206 (étude non publiée)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03583697
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer chez les patients âgés de 0 à < 60 mois atteints d'achondroplasie : <ul style="list-style-type: none"> - la tolérance et l'acceptabilité du vosoritide, - son efficacité sur la variation de croissance.
Type de l'étude	Étude de phase 2, multicentrique randomisée, contrôlée en double aveugle, versus placebo d'une durée de 60 semaines (52 semaines de traitement)
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 13/06/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 30/06/2020 (patients randomisés) et 07/09/2020 (patients sentinelles) Etude conduite dans 16 centres dans 4 pays (Etats-Unis, Australie, Grande-Bretagne et Japon). Durée prévue de l'étude de 60 semaines, suivie d'un traitement à long terme dans l'étude 111-208 (jusqu'à atteinte de la taille adulte quasi-définitive).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient avec un diagnostic d'achondroplasie confirmé par test génétique. - Patient âgé de 0 à 60 mois - Cohorte 1 (≥ 24 et < 60 mois) et 2 (≥ 6 et < 24 mois) : au moins 6 mois d'observation dans l'étude 111-901 immédiatement avant l'inclusion, avec une mesure documentée de taille/longueur dans les 6 mois précédent l'inclusion dans l'étude 111-206. - Cohorte 3 (< 6 mois) : au moins 3 mois d'observation sans traitement (dans l'étude 111-901 ou 111-301).
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient présentant une hypochondroplasie ou une condition de petite taille autre que l'achondroplasie (trisomie 21, pseudo achondroplasie). - Patients de la cohorte 1 (≥ 24 et < 60 mois conformément à l'AMM) : <ul style="list-style-type: none"> o Poids <5,0 kg o Autres : similaires à ceux de l'étude 111-301 (cf. paragraphe 7.1.1)
Schéma de l'étude	<p><i>Figure 6 - Schéma de l'étude 111-206</i></p> <p>Le schéma illustre la structure de l'étude 111-206 en trois cohortes d'âge croissant. Chaque cohorte est divisée en deux groupes de traitement : vosoritide et placebo, chacun recevant 52 semaines de traitement. Les patients de la Cohorte 1 ont un âge compris entre 24 et 60 mois (N ≥ 30). Les patients de la Cohorte 2 ont un âge compris entre 6 et 24 mois (N ≥ 20). Les patients de la Cohorte 3 ont un âge compris entre 0 et 6 mois (N ≥ 20). Des patients sentinelles (représentés par des triangles) sont inclus dans chaque cohorte avant le début du traitement principal. Des flèches indiquent que la Cohorte 2 débute après au moins 12 semaines de traitement de la Cohorte 1, et la Cohorte 3 après au moins 12 semaines de traitement de la Cohorte 2.</p> <p> ▶ Patients des cohortes 1 et 2 préalablement inclus dans l'étude 111-901 pendant au moins 6 mois. ▶ Patients de la cohorte 3 préalablement inclus dans les études 111-901 ou 111-206 pendant au moins 3 mois. ■ 3 patients sentinelles inclus dans la phase de tolérance et de pharmacocinétique, avec un ajustement potentiel de dose pour chaque cohorte. ■ 3 patients sentinelles ayant complété 8 jours dans une cohorte. En l'absence de critère d'arrêt, les patients dans chaque cohorte étaient inclus et randomisés entre vosoritide et le placebo (ratio 1:1) et ont reçu une dose pendant 52 semaines ↓ Après 12 semaines de traitement des patients sentinelles, un comité de suivi des données évaluait les données de tolérance et de pharmacocinétique disponibles. Un comité de suivi des données évaluait les données de tolérance et de pharmacocinétique disponibles pour les 3 patients sentinelles avant l'inclusion dans la cohorte suivante. Après l'approbation du comité, la cohorte suivante était ouverte, avec l'inclusion de 3 patients sentinelles. </p> <p>Les patients étaient inclus dans trois cohortes d'âge, avec une stratification par âge dans les cohortes 1 et 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte 1 : patients âgés de ≥ 24 à < 60 mois (n ≥ 30 au total : 3 patients sentinelles qui ont reçu vosoritide, et au moins 27 patients supplémentaires randomisés suivant un ratio 1:1 dans les groupes vosoritide ou placebo), stratifiés par âge (≥ 24 à <36 mois et ≥ 36 mois à <60 mois). • Cohorte 2 : patients âgés de ≥ 6 à < 24 mois (n ≥ 20 au total : 3 patients sentinelles qui ont reçu vosoritide et au moins 17 patients supplémentaires randomisés suivant un ratio 1:1 dans les groupes vosoritide ou placebo), stratifiés par âge (≥ 6 mois à < 15 mois et ≥ 15 mois à < 24 mois).

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Cohorte 3</u> : enfants âgés de 0 à < 6 mois (n ≥ 20 au total : 3 patients sentinelles qui ont reçu vosoritide et au moins 17 patients supplémentaires randomisés suivant un ratio 1:1 pour le vosoritide ou placebo). Le traitement était débuté entre ≥ 3 mois et < 6 mois après 3 mois d'observation. <p>Après l'évaluation des données de pharmacocinétique des patients sentinelles tous traités par vosoritide, des patients supplémentaires pouvaient être randomisés entre placebo et vosoritide.</p> <p>La durée de l'étude 111-206 est de 52 semaines de traitement avec un suivi de la tolérance jusqu'à 56 semaines.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe vosoritide</u> : vosoritide par voie SC <ul style="list-style-type: none"> o Cohorte 1 : 15 µg/kg/jour o Cohortes 2 et 3 : 30 µg/kg/jour ajusté à 15 µg/kg/jours lorsque les patients atteignent l'âge de 2 ans. - <u>Groupe placebo</u> : placebo par voie sc <p>Chaque cohorte comprenait au moins 3 patients sentinelles recevant le vosoritide pour évaluer la sécurité et la pharmacocinétique à court terme du vosoritide avant de traiter le reste de la cohorte (patients randomisés).</p> <p>A noter que les données de pharmacocinétique des 1^{ers} patients sentinelles de la cohorte 1 ont confirmé que la dose de 15 µg/kg/jour était adaptée. Pour les patients de la cohorte 2, ces données ont montré que la dose de 15 µg/kg/jour était insuffisante pour atteindre l'exposition souhaitée. La dose a donc été augmentée à 30 µg/kg/jour pour les patients sentinelles et ceux randomisés de cette cohorte.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation du Z-Score de la taille/longueur par rapport à l'inclusion.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Parmi les critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation de la VCA - Variation du ratio des segments supérieurs et inférieurs du corps.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon était estimée à 70 patients atteints d'ACH et âgés de 0 à < 60 mois. Aucun calcul de la taille de l'échantillon n'a été effectué.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Les données d'efficacité ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives. Le plan d'analyses statistiques prévoyait d'évaluer la variation des différents paramètres anthropométriques entre l'inclusion et les semaines 26 et 52 de l'étude 111-206.</p> <p><u>Analyse du critère principal de jugement :</u> Chaque mesure de taille en position debout a été convertie en un score d'écart-type (SDS), appelé Z-score, adapté à l'âge et au sexe par comparaison avec les données de référence disponibles chez les enfants de taille moyenne des Centers for Disease Control (CDC) américains.</p> <p><u>Analyse des critères secondaires de l'étude :</u> La VCA et les autres mesures anthropométriques ont été résumées de manière similaire au Z-Score de la taille et évaluées pour les variations par rapport à l'inclusion. Pour les patients le plus jeunes, la longueur du corps était mesurée et utilisée dans les analyses au lieu de la taille en position debout.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population « Full analysis set » (FAS), définie selon les principes de la population en intention de traiter. Cette population inclue tous les patients sentinelles et les patients randomisés. La FAS a été utilisée pour présenter les caractéristiques à l'inclusion et les données d'efficacité. - Population de tolérance, sous-ensemble de la population FAS, incluant les patients ayant reçu au moins une dose de vosoritide ou de placebo dans cette étude.

Résultats :

Effectifs

A la date d'analyse du rapport intermédiaire (30 juin 2020 pour les patients randomisés et 7 septembre 2020 pour les patients sentinelles), seul le recrutement des patients inclus dans les cohortes 1 et 2 était terminé. Au total, 62 patients (11 sentinelles et 51 randomisés) ont été recrutés dans l'étude 111-206 et ont reçu le traitement :

- 4 patients sentinelles et 31 patients randomisés dans la cohorte 1 (≥ 24 à < 60 mois), population correspondant à celle de l'AMM. A la date de l'analyse, 26 patients avaient déjà été inclus dans l'étude d'extension.
- 4 patients sentinelles et 16 patients randomisés dans la cohorte 2 (≥ 6 à < 24 mois)
- 3 patients sentinelles et 4 patients randomisés dans la cohorte 3 (0 à < 6 mois)

L'analyse intermédiaire d'efficacité présentée ne porte que sur les 11 patients sentinelles, tous traités en ouvert par vosoritide (dont les 4 patients de la cohorte 1), l'étude étant toujours en cours (maintien du double-aveugle pour les patients randomisés).

A la date d'analyse, aucun patient n'était sorti de l'étude prématurément.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen à l'inclusion des patients sentinelles et randomisés était respectivement de 48,45 mois et 42,05 mois dans la cohorte 1, de 15,79 mois et 16,93 mois dans la cohorte 2 et de 4,96 mois et 5,65 mois dans la cohorte 3 (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 6 - Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte 1 (population de l'AMM) dans l'étude 111-206 (Population FAS)

Cohorte 1 (Population AMM : 2 à 5 ans)	Patients sentinelles (N=4)	Patients randomisés (N=31)
Age à J1 (mois)		
Moyenne (ET)	48,45 (13,28)	42,05 (10,96)
Médiane	52,11	39,82
Min, Max	29,8, 59,8	25,4, 59,8
Sexe, n (%)		
Garçon	3 (75,0)	14 (45,2)
Fille	1 (25,0)	17 (54,8)

Critère de jugement principal : variation du Z-Score de la taille par rapport à l'inclusion

Sur les 4 enfants sentinelles âgés entre 2 et 5 ans, la variation moyenne du Z-score de la taille a été de +0,15 à la semaine 26, variant de 0 à 0,40. Pour les 3 patients évalués à 52 semaines, cette variation a été de +0,3, variant de 0,1 à 0,7 (cf. tableau 7 ci-dessous).

Tableau 7 - Résultat du critère principal de jugement de l'étude 111-206 chez les patients sentinelles (N=4) de la cohorte 1 correspondant à la population de l'AMM (analyse intermédiaire – population FAS)

Z-score de la taille	Cohorte 1 (Population de l'AMM : 2 à 5 ans) Patients sentinelles (N=4)
Valeurs à l'inclusion	
n	4
Moyenne (ET)	-4,51 (0,33)
Médiane (min. – max.)	-4,49 (-4,9 - -4,2)
Valeurs à 26 semaines	
n	4
Moyenne (ET)	-4,35 (0,23)
Médiane (min. – max.)	-4,29 (-4,7 - -4,1)
Valeurs à 52 semaines	
n	4
Moyenne (ET)	-4,16 (0,47)
Médiane (min. – max.)	-4,06 (-4,8 - -3,7)
Variation à 26 semaines (n=4)	
Moyenne	+0,15 (0,19)
Médiane (min. – max.)	+0,11 (0,0 - +0,4)
Variation à 52 semaines (n=4)	
Moyenne	+0,34 (0,27)
Médiane (min. – max.)	+0,33 (+0,1 - +0,7)

► Critères de jugement secondaires

Variation de la VCA par rapport à l'inclusion

Chez les patients sentinelles de la cohorte 1, il a été observé après 26 semaines de traitement une variation moyenne (ET) de la VCA de +0,69 (1,70) cm/an par rapport à l'inclusion et après 52 semaines de +0,57 (0,91) cm/an.

Chez les patients sentinelles plus jeunes des cohortes 2 et 3, il a été observé une diminution moyenne de la VCA (ET) après 26 et 52 semaines de traitement.

Variation du ratio des segments supérieurs et inférieurs du corps

Chez les patients sentinelles de la cohorte 1, la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du rapport entre les segments supérieurs et inférieurs du corps était de -0,04 (0,06) à la semaine 26 et de -0,02 (0,12) à la semaine 52.

► Etude d'extension en ouvert (111-208)

A la date de l'analyse intermédiaire, parmi les 62 patients inclus dans l'étude 111-206, 37 patients (8 sentinelles et 29 randomisés) ont été recrutés dans l'étude de suivi en ouvert 111-208.

Dans la cohorte 1, les 4 patients sentinelles avaient achevé leur première année de suivi dans l'étude de suivi, soit un total de 104 semaines de traitement. Chez ces patients, il a été observé par rapport à l'inclusion dans l'étude 111-206 :

- Z-score de la taille : une variation moyenne (ET) de +0,45 (0,29) à 78 semaines¹² (n=4 patients) et de +0,62 (0,36) à 104 semaines¹² (n=3 patients),
- VCA : une variation moyenne (ET) de +0,27 (1,13) cm/an à 78 semaines (n=4 patients) et de -0,27 (1,09) cm/an à 104 semaines (n=3 patients),
- Ratio entre les segments supérieurs et inférieurs du corps : une variation moyenne (ET) de -0,11 (0,08) à 78 semaines et de -0,19 (0,10) à 104 semaines (n=3 patients).

L'EPAR mentionne par ailleurs des données à 130 semaines pour ces 4 patients : variation moyenne (ET) depuis l'inclusion de +0,49 (0,4) SDS pour le Z-score de la taille et de -0,19 (0,14) pour le ratio entre les segments supérieurs et inférieurs du corps.

¹² Dont 52 semaines dans l'étude 111-206.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par vosoritide a été évaluée dans l'étude 111-301 parmi les critères de jugement secondaires exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : QoLISSY (Quality of Life in Short Stature Youth)¹³ et PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)¹⁴. 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)¹⁵.

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

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Données d'exposition au vosoritide dans les essais cliniques¹⁶

A la date du 30 juin 2020 (*cut-off* pour le dossier d'AMM), un total de 167 patients tous âges confondus (population de tolérance) avait reçu au moins une dose de vosoritide dans le cadre des études de phase II et III, dont 74,3% (n=124/167) au moins 1 an. Les durées d'exposition sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 8. Durées d'exposition au vosoritide (*cut-off* au 30 juin 2020)

Durée d'exposition	
Exposition en patient-années	358,46
Au moins une dose de vosoritide, N	167
> 1 an, n (%)	124 (74,3)
> 2 ans, n (%)	58 (34,7)
> 3 ans, n (%)	30 (18,0)
> 4 ans, n (%)	29 (17,4)
> 5 ans, n (%)	19 (11,4)
> 6 ans, n (%)	3 (1,8)

Dans cette population dite de « tolérance », un total de 3 (1,8 %) patients a arrêté prématurément l'étude en raison d'un événement indésirable : 1 patient traité par 30 µg/kg en raison d'un syndrome de Wolff-Parkinson (grade 1) et 2 patients traités par 15 µg/kg pour anxiété procédurale (grade 1) et augmentation des transaminases (grade 2).

7.3.1.2 Données chez les enfants d'âge > 5 ans

► Etude 111-301 et son étude de suivi 111-302

Dans les 2 groupes de traitement, la durée médiane de traitement a été de 365 jours, avec un nombre médian de 362 doses administrées.

Dans le groupe vosoritide, la dose quotidienne médiane ajustée au poids a été de 14,91 µg/kg/jour, avec un nombre moyen de doses manquantes de 4,4 (±7).

¹³ Questionnaire spécifique aux jeunes enfants de petite taille, avec une version de recueil destinée aux enfants et une aux parents. Les questions portent sur 7 domaines (fonctionnement physique, social, émotionnel, capacité à faire face, future, effets sur les parents, espoir).

¹⁴ Questionnaire générique de mesure de la qualité de vie autour de 4 domaines (fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire) chez les enfants et adolescents, comprenant une version de recueil destinée aux enfants et une destinée aux parents.

¹⁵ Outil d'évaluation des activités de la vie quotidienne et de l'indépendance fonctionnelle, au travers de 3 domaines (soins auto-administrés, mobilité et cognition). Questionnaire à destination des parents ou des aidants.

¹⁶ European Medicines Agency. CHMP assessment report. 24 June 2021. EMA/397108/2021. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voxzogo-epar-public-assessment-report_en.pdf

La majorité des patients des groupes placebo (n=60/61 ; 98,4 %) et vosoritide (n=59/60 ; 98,3 %) a présenté au moins un évènement indésirable (EI) au cours de l'étude.

Dix patients dans chaque groupe (16,4 % dans le groupe placebo et 16,7 % dans le groupe vosoritide) ont présenté des EI qui ont conduit à une interruption temporaire de la dose.

Dans le groupe vosoritide, 1 patient (1,7 %) a présenté un EI (anxiété liée aux injections) qui a conduit à l'arrêt définitif de l'étude. Aucun patient du groupe placebo n'a arrêté l'étude en raison d'un EI.

La majorité des EI rapportés dans l'étude étaient de grade 1 (légers) ou de grade 2 dans les deux groupes (96,7% et 39,3% des patients dans le groupe placebo, respectivement et 96,7% et 31,7% des patients dans le groupe vosoritide, respectivement).

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥20% dans l'un des groupes) chez les patients du groupe vosoritide et du groupe placebo ont été :

- Les réactions au site d'injection, respectivement chez 73,3% et 47,5% des patients ;
- Les érythèmes au site d'injection, respectivement chez 68,3% et 65,6% des patients ;
- Les gonflements au site d'injection, respectivement chez 38,3% et 9,8% des patients ;
- Les rhinopharyngites, respectivement chez 26,7% et 29,5% des patients ;
- Les vomissements, respectivement chez 26,7% et 19,7% des patients ;
- Les céphalées, respectivement chez 23,3% et 26,2% des patients ;
- La pyrexie, respectivement chez 16,7% et 21,3% des patients.

L'incidence était plus élevée dans le groupe vosoritide que dans le groupe placebo pour les troubles généraux et anomalies au site d'administration (90,0% contre 82,0%), les affections du système nerveux (36,7% versus 34,4%), les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (26,7% versus 21,3%), les lésions, intoxications et complications liées aux procédures (25,0% versus 21,3%), les affections de l'oreille et du labyrinthe (18,3% versus 13,1%), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (15,0% versus 13,1%) et investigations (13,3% contre 4,9%).

Des EI graves (EIG) ont été signalés plus fréquemment dans le groupe placebo (n=4/61 ; 6,6 %) que dans le groupe vosoritide (n=3/60 ; 5,0 %), conduisant à l'interruption temporaire du traitement chez 2 (3,3 %) patients dans chaque groupe.

Aucun EIG n'a été attribué au vosoritide par les investigateurs ou n'a conduit à l'arrêt définitif du médicament ou de l'étude.

Dans le groupe placebo, 5 EIG ont été signalés : appendicite, hypertrophie adénoïdale, dyspnée, augmentation de la pression intracrânienne et compression de la moelle épinière.

Dans le groupe vosoritide, 4 EIG ont été signalés : grippe, fracture du radius, hypertrophie adénoïdale et syndrome d'apnée du sommeil.

Aucun décès n'a été rapporté.

Concernant les EI d'intérêt particulier, il a été rapporté :

- des réactions au site d'injection chez 85% (n=51) des patients dans le groupe vosoritide versus 82% (n=50) dans le groupe placebo,
- des hypotensions chez 13,3% (n=8) des patients dans le groupe vosoritide versus 4,9% (n=3) dans le groupe placebo,
- des hypersensibilités chez 26,7% (n=16) des patients dans le groupe vosoritide versus 11,5% (n=7) dans le groupe placebo,
- une fracture chez un patient (1,7 %) du groupe vosoritide versus aucune fracture dans le groupe placebo.

► Etude de phase II de recherche de dose 111-202 et sa phase d'extension 111-205

Tous les enfants inclus dans l'étude 111-202/205 ont rapporté au moins un EI. S'agissant des EI d'intérêt particulier, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 28 (93,3%) patients, une hypotension chez 13 (43,3%) patients, des variations du rythme cardiaque chez 1 (3,3%) patient et des événements d'hypersensibilité chez 16 (53,3%) patients.

Dans le sous-groupe de patients traités à la posologie de 15 µg/kg conformément à l'AMM (cohorte 3, n=10), six (60%) ont interrompu temporairement le traitement en raison d'un EI. Un (10%) patient

a par ailleurs arrêté l'étude prématurément à J1022 en raison d'un EI non grave (augmentation des transaminases). Une réaction au site d'injection a été rapportée par 9 patients (90%) et une hypotension par 4 patients (40%). Aucun décès n'a été rapporté.

7.3.1.3 Données chez les enfants < 5 ans

► Etude 111-206 et son étude d'extension 111-208

A la date de l'analyse intermédiaire, un total de 62 patients âgés de 0 à 60 mois avait été inclus dans l'étude (11 patients sentinelles et 51 patients randomisés), dont 34 patients âgés entre 2 et 5 ans (cohorte 1). Pour rappel, l'aveugle des patients randomisés n'étant pas encore levé à la date de l'analyse (étude en cours), seules les données de tolérance issues des 4 patients sentinelles permettent d'évaluer la tolérance au vosoritide.

Au cours de l'étude principale 111-206 (exposition moyenne de 366 jours au vosoritide), tous les patients sentinelles (n=4) ont rapporté au moins un EI. Aucun EIG n'a été rapporté. A l'exception d'un EI de grade 3 évalué comme non lié au vosoritide (fracture traumatique), il s'agissait d'EI de grade 1 ou 2. Les EI les plus fréquents ont été les troubles au site d'injection (n=4 patients, 100%), les otites (n=3 patients, 75%) et les vomissements (n=2 patients, 50%).

Pour 2 patients (50%), un EI a conduit à une interruption temporaire du traitement. Aucun EI n'a conduit à une réduction de dose ou à un arrêt de l'étude.

Concernant les événements d'intérêt particulier :

- Des réactions au site d'injection (RSI) ont été rapportées par les 4 patients (100%),
- Des hypersensibilités chez 2 patients (50%),
- Il n'a été rapporté aucun cas d'hypotension, de nécrose avasculaire ou d'ostéonécrose, ou d'arythmies.

Au cours de la phase de suivi 111-208, tous les patients sentinelles (n=4) ont rapporté au moins un EI. Aucun EI n'a conduit à une interruption du traitement ou de l'étude. Aucun cas grave de de grade ≥ 3 n'a été rapporté. L'EI le plus fréquent a été le vomissement (n=2 patients, 50%).

Concernant les événements d'intérêt particulier, des hypersensibilités ont été rapportées chez 2 (50,0%) patients. Aucune hypotension n'a été rapportée.

Aucun décès n'a été signalé sur l'ensemble de l'étude à la date de *cut-off* (7 septembre 2020).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VOXZOGO (vosoritide) (version 2.0, 21 juin 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- 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.- Utilisation pendant la grossesse.- Utilisation chez les enfants de 2 à 5 ans.

7.3.3 Données issues du RCP

Les données du RCP concernent les événements/effets indésirables rapportés pour les patients exposés au vosoritide au cours du développement clinique :

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents au vosoritide ont été les suivants : réactions au site d'injection (85 %), vomissement (27 %) et diminution de la pression artérielle (13 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables chez les patients traités par vosoritide sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 9 - Effets indésirables chez les patients traités par VOXZOGO

Classe de système organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux		Syncope
		Présyncope
		Sensation vertigineuse
Affections vasculaires	Hypotension ^a	
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Nausée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ^b	Fatigue
Investigations		Phosphate alcaline augmentée

^a L'hypotension inclut les réactions indésirables asymptomatiques et symptomatiques.

^b Les réactions au site d'injection incluent les termes préférentiels suivants : érythème au site d'injection, réaction au site d'injection, gonflement au site d'injection, urticaire au site d'injection, douleur au site d'injection, contusion au site d'injection, prurit au site d'injection, hémorragie au site d'injection, altération de la couleur au site d'injection et induration au site d'injection.

Description de certains effets indésirables

Hypotension

Dans l'étude ACH 111-301, 13 % des patients traités par vosoritide ont rapporté des diminutions transitoires de la pression artérielle qui ont disparu sans intervention. La durée médiane d'apparition des effets après l'injection était de 31 (18 à 120) minutes, avec une disparition dans les 31 (5 à 90) minutes. Les événements rapportés ont été identifiés principalement pendant les périodes de surveillance fréquente des signes vitaux lors des visites au centre, après administration du médicament sur une période de traitement de 52 semaines. 2 % des patients présentaient un épisode symptomatique avec sensation vertigineuse et vomissement.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 85 % des patients traités par vosoritide, contre 82 % chez les patients sous placebo. Les patients traités et qui ont présenté des réactions au site d'injection ont rapporté une médiane de 76 événements, alors que les patients sous placebo ont rapporté une médiane de 7,5 événements, sur une période de 52 semaines. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes (survenues chez au moins 10 % des patients sous vosoritide) 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 (modérées). Les événements de grade 2 rapportés ont été les suivants : deux patients ont chacun rapporté deux cas d'urticaire au site d'injection et un patient a rapporté des vésicules au site d'injection.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés chez 35 % des 131 patients atteints d'achondroplasie traités par vosoritide à raison de 15 µg/kg/jour et chez qui la présence d'AAM a pu être évaluée pendant 240 semaines au maximum. Le développement d'AAM a eu lieu au plus tôt le 85e jour. Tous les patients positifs aux AAM ont été testés négatifs aux anticorps neutralisants antivovoritide. Aucune corrélation n'a été établie entre le nombre, la durée ou la sévérité des effets

indésirables d'hypersensibilité ou des réactions au site d'injection et la positivité aux AAM ou le titre moyen d'AAM. Aucun lien n'a été établi entre la positivité aux AAM ou le titre moyen d'AAM et les changements constatés dans la vitesse de croissance annuelle (AGV-Annual Growth Velocity) ou le Z score de taille au 12^e mois, par rapport à l'inclusion. Il n'y a eu aucun impact des AAM sériques détectés sur les mesures pharmacocinétiques du taux plasmatique de vosoritide.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du vosoritide dans les études cliniques conduites chez des enfants âgés de 2 à moins de 5 ans était similaire à celui observé chez des enfants plus âgés. »

07.4 Données d'utilisation

VOXZOGO (vosoritide) fait l'objet d'une ATU de cohorte approuvée le 24 juin 2021 dans l'indication suivante : « **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.

07.5 Résumé & discussion

VOXZOGO (vosoritide), est un médicament orphelin indiqué chez les patients âgés de 2 ans et plus ayant un diagnostic d'achondroplasie génétiquement confirmé et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

La demande d'inscription de VOXZOGO (vosoritide) dans cette indication repose essentiellement sur les données issues de deux études cliniques multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo :

- Une étude de phase III (111-301) ayant inclus des enfants âgés de ≥ 5 ans à < 18 ans, suivie d'une phase d'extension non comparative (111-302).
- Une étude de phase II (111-206) ayant inclus des enfants âgés de < 5 ans, suivie d'une phase d'extension non comparative (111-208). Seuls les résultats issus d'une analyse intermédiaire descriptive sont disponibles.

Ces études avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la sécurité du vosoritide après 52 semaines de traitement, en comparaison au placebo. Les patients inclus dans les phases d'extension étaient tous 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.

Les critères de non inclusion étaient globalement similaires pour les études 111-301 et 111-206, incluant notamment la présence de certaines affections telles que hypo/hyperthyroïdisme ou diabète insulino-dépendant, un antécédent d'insuffisance rénale, d'anémie, d'hypotension ou de maladie cardiaque ou vasculaire, un traitement chronique en cours par un traitement antihypertenseur, la planification d'une chirurgie d'allongement des membres ou d'une chirurgie osseuse, ou un traitement antérieur par hormone de croissance ou anabolisant de plus de 6 mois. Pour l'étude chez les patients de 5 ans et plus, 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. Pour l'étude chez les patients de 5 et plus, ceux ayant subi une chirurgie d'allongement des membres il y a plus de 18 mois pouvaient être inclus.

A noter que tous les patients inclus dans ces études 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 II ou III à laquelle ils participaient par la suite.

► Efficacité (dont qualité de vie)

- Données d'efficacité chez les enfants âgés de ≥ 5 ans

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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, il a été observé une variation de la vitesse de croissance annualisée (VCA) (critère principal de jugement) supérieure 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).

Après 52 semaines de traitement supplémentaires par vosoritide, les données suggèrent un maintien de la VCA moyenne au cours de la 2^{ème} année (5,65 [$\pm 1,02$] cm/an à 2 ans, $n=48/58$) et le maintien d'un effet positif sur le Z-score de la taille (Z-score moyen de - 4,85 à 52 semaines ($n=58$) et de -4,51 SDS à 104 semaines ($n=48$)) et le rapport entre les segments supérieurs et le segment inférieur (rapport moyen de 1,95 à 52 semaines ($n=58$) et de 1,87 à 104 semaines ($n=43$)).

- Données d'efficacité chez les enfants d'âge < 5 ans

Les patients inclus dans cette étude étaient répartis en 3 cohortes d'âge : cohorte 1 (≥ 24 à < 60 mois), cohorte 2 (≥ 6 à < 24 mois) et cohorte 3 (0 à < 6 mois). Le vosoritide était d'abord administré en ouvert à au moins 3 patients sentinelles de chaque cohorte afin de vérifier sa tolérance, avant de vosoritide avant de permettre le traitement des patients randomisés versus placebo.

A la date de l'analyse intermédiaire (septembre 2020), 4 patients sentinelles et 31 patients randomisés avaient été inclus dans la cohorte 1, sous-population pour laquelle une AMM a été octroyée. L'étude étant toujours en cours, les données disponibles, descriptives, portent uniquement sur les 4 patients sentinelles de cette cohorte.

Ces patients sentinelles étaient âgés en moyenne de de 52,1 mois (min-max : 29,8-59,8), trois garçons et une fille.

Après 52 semaines de traitement à la posologie de 15 µg/kg/jour, il a été observé des effets positifs sur la croissance sans aggravation du rapport entre les segments supérieurs et inférieurs du corps pour les 4 patients :

- une variation moyenne (médiane) du Z-score de la taille (critère principal de jugement) de +0,34 ($\pm 0,27$) depuis l'inclusion (score moyen : -4,51 SDS à l'inclusion versus -4,61 à 52 semaines) ;
- une variation moyenne de VCA de +0,57 ($\pm 0,91$) cm/an par rapport à l'inclusion (VCA moyenne : 6,21 cm/an à l'inclusion et 6,78 cm/an à 52 semaines) ;
- une variation du ratio des segments supérieurs et inférieurs du corps de -0,02 ($\pm 0,12$) par rapport à l'inclusion.

Les 4 patients sentinelles ont poursuivi le traitement dans le cadre de la phase d'extension, avec des données à 78 semaines pour tous les patients et des données à 104 semaines pour 3 des 4 patients :

- Z-score de la taille : variation moyenne depuis l'inclusion de +0,45 ($\pm 0,29$) à 78 semaines (n=4) et de +0,62 (0,36) à 104 semaines¹² (n=3),
- VCA : variation moyenne de +0,27 ($\pm 1,13$) cm/an à 78 semaines (n=4) et de -0,27 ($\pm 1,09$) cm/an à 104 semaines (n=3),
- ratio entre les segments supérieurs et inférieurs du corps : variation moyenne (ET) de -0,11 ($\pm 0,08$) à 78 semaines et de -0,19 ($\pm 0,10$) à 104 semaines (n=3).

A la semaine 104, deux des trois patients sentinelles ont montré une amélioration des Z-scores de la taille de +0,77 SDS et +0,86 SDS, tandis qu'une amélioration de +0,27 SDS (à la semaine 78) et +0,20 SDS a été notée chez les deux autres patients.

- **Qualité de vie**

La qualité de vie des patients traités par vosoritide a été évaluée dans l'étude 111-301 parmi les critères de jugement secondaires exploratoires à l'aide de 2 questionnaires. Une évaluation des variations d'indépendance fonctionnelle a également été réalisée à titre exploratoire. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats

► **Tolérance**

Au cours du développement clinique, un total de 167 patients tous âges confondus avait reçu au moins une dose de vosoritide dans le cadre des études de phase II et III, dont 74,3% au moins 1 an de traitement. Sur l'ensemble de cette population, 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 ces études 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).

Le profil de tolérance du vosoritide chez les enfants âgés de 2 à moins de 5 ans est apparu similaire à celui observé chez les enfants plus âgés.

Aucun « risque important identifié » ou « risque important potentiel » n'est mentionné dans le PGR de VOXZOGO. 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.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les éléments suivants :

- Chez les enfants atteints d'ACH âgés de 5 ans et plus, la supériorité du vosoritide par rapport au placebo n'a été évaluée et démontrée qu'à 52 semaines. Seules des données exploratoires sont disponibles au-delà :
 - Les données de la phase de suivi suggèrent un maintien de l'effet positif sur la croissance à 2 ans avec une variabilité toutefois plus grande.
 - Des analyses comparatives visant à évaluer la persistance de l'effet à 5 années en comparaison au placebo ont été fournies par le laboratoire mais ne permettent aucune conclusion du fait de leurs multiples faiblesses méthodologiques (biais d'attrition et méthode d'appariement en particulier).
- Les données disponibles chez les enfants atteints d'ACH âgés de 2 à < 5 ans sont à ce jour très limitées et ne reposent que sur des données descriptives chez 4 patients. Chez ces 4 patients, un effet positif du vosoritide a été observé sur la croissance après 1 an de traitement qui semble se maintenir à 2 ans, avec un profil de tolérance similaire à celui observé chez les patients plus âgés. D'après l'EPAR, l'octroi de l'AMM dans cette sous-population est soutenu par les données pharmacodynamiques similaires, le mécanisme de la maladie commun à tous les groupes d'âge, et le fait qu'il soit attendu que plus le traitement sera débuté tôt plus les bénéfices sur la taille et potentiellement sur les complications de l'ACH seront importants. Compte tenu du peu de données disponibles chez ces patients, l'octroi de l'AMM s'accompagne de l'obligation de soumettre les résultats finaux de l'étude 111-206 au plus tard en septembre 2022.
- Globalement, s'agissant de la tolérance, le recul dont on dispose est très limité (seulement 19 patients évalués à 5 ans notamment) au regard de la durée de traitement attendue de plusieurs années. On ne dispose notamment pas de données documentant les effets à long terme du vosoritide sur le squelette (tels que l'altération de la fonction des extrémités et des articulations) ni son impact sur l'apparition et/ou l'évolution des nombreuses complications de l'achondroplasie.
- L'impact positif du traitement par vosoritide sur la qualité de vie et l'indépendance fonctionnelle, attendu par les patients, n'est à ce jour pas démontré et reste incertain.
- Les modalités d'administration (1 injection par voie SC quotidienne) pourraient en pratique représenter un frein à l'observance et à la poursuite du traitement au long cours. Bien que la tolérance du traitement à court terme apparaisse acceptable, on notera cependant que les arrêts temporaires du traitement par vosoritide étaient essentiellement liés aux injections sous cutanées, de même que les sorties d'étude définitives.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de VOXZOGO (vosoritide) sur la morbidité mais pas sur la mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, VOXZOGO (vosoritide) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande : achondroplasie

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

7.6.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'achondroplasie est avant tout préventive et symptomatique. Elle repose sur la prévention, le traitement et le suivi des complications dues au défaut de croissance et à la disproportionnalité des membres, dès la petite enfance et tout au long de la vie. Sa nature multidimensionnelle nécessite une prise en charge multidisciplinaire, impliquant notamment un endocrinologue pédiatrique, un généticien clinique et un chirurgien.

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

- L'achondroplasie est une maladie qui persiste toute la vie et qui nécessite donc 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.
- Les décisions relatives à la prise en charge doivent être prises par une équipe multidisciplinaire conjointement avec la personne atteinte d'achondroplasie et/ou sa famille

- D. Les principaux objectifs de la prise en charge sont de permettre l'anticipation, l'identification et le traitement des problèmes, d'éduquer et de soutenir pour encourager un mode de vie sain, une bonne estime de soi et une bonne santé mentale, l'autonomie et l'indépendance.
- E. Les patients devraient avoir accès à une variété de mesures d'adaptation, à un soutien pour garantir une utilisation correcte et un accès aux options de traitement approuvées dès qu'elles sont disponibles.
- F. Le suivi régulier à l'adolescence et à l'âge adulte devrait se poursuivre sous la supervision d'une équipe multidisciplinaire ayant une expertise dans la prise en charge de l'achondroplasie. La prise en charge doit inclure le conseil génétique, la transition vers l'âge adulte, le bien-être psychosexuel et la gestion de la grossesse.

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 (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 craniale-cervicales 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. Cette chirurgie vise à augmenter la taille des patients mais ne corrige pas la disproportionnalité des membres. Néanmoins, cette chirurgie lourde expose les patients à des risques importants de complications infectieuses ou cutanées, nécessitant souvent des réinterventions, et à des risques d'échec de traitement et à d'importantes douleurs pendant les phases d'allongement.

Place de VOXZOGO (vosoritide) dans la stratégie thérapeutique :

La spécialité VOXZOGO (vosoritide), en injection sous-cutanée quotidienne, est le premier traitement ayant l'AMM dans le traitement de l'achondroplasie.

Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'achondroplasie et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Il devrait être instauré le plus précocement possible. Selon le RCP, ce médicament doit être arrêté dès que la croissance est achevée.

VOXZOGO (vosoritide) doit être instauré et suivi par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'achondroplasie est une maladie rare et grave, dont les complications sont multiples et très fréquentes (complications fonctionnelles, respiratoires, neurologiques, psychologiques, ...).
- ▶ La spécialité VOXZOGO (vosoritide) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du vosoritide est important.
- ▶ Il n'existe actuellement pas d'alternative thérapeutique dans le traitement de l'achondroplasie (cf. rubrique 05).
- ▶ VOXZOGO (vosoritide) représente un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - de sa rareté, avec une prévalence estimée entre 3,72 et 4,6/100 000 naissances en Europe,
 - du besoin médical non couvert,
 - de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité en termes de gain statural mais sans donnée robuste sur la disproportionnalité des membres et les autres manifestations cliniques de l'achondroplasie,
 - de l'absence d'un impact supplémentaire en termes de qualité de vie,
 - de l'absence de donnée permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours soin et ou de vie, en l'absence de donnée robuste de qualité de vie et compte tenu des modalités d'administration et des effets indésirables inhérents à celle-ci chez l'enfant,
- VOXZOGO (vosoritide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VOXZOGO (vosoritide) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du vosoritide par rapport au placebo en termes de gain statural annuel, critère de jugement principal cliniquement pertinent, avec une quantité d'effet également cliniquement pertinente (+1,57 cm/an) dans une étude randomisée en double aveugle chez les enfants âgés de plus de 5 ans,
- du besoin médical non couvert dans cette maladie génétique rare et invalidante, dont la prise en charge était jusqu'à présent limitée à un traitement symptomatique,

Et malgré :

- les données disponibles chez seulement 4 enfants âgés entre 2 et 5 ans, bien qu'il y ait un intérêt à traiter cette maladie le plus précocement possible,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie, celle-ci étant particulièrement impactée dans cette maladie,

- les incertitudes sur le profil de tolérance à long terme de VOXZOGO (vosoritide) et le maintien de son efficacité au-delà de l'âge de 2 ans, en l'absence de données,
- l'absence de donnée disponible sur l'impact de ce traitement sur les autres manifestations cliniques de la maladie,

La Commission considère que VOXZOGO (vosoritide), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique par rapport à la prise en charge actuelle, dans le traitement de l'achondroplasie chez les enfants de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

09.3 Population cible

La population cible de VOXZOGO (vosoritide) correspond aux patients âgés de 2 ans et plus atteints d'achondroplasie et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Selon avis d'expert, l'âge moyen de la fermeture des épiphyses en population générale est identique à celui des patients atteints d'ACH. Cet âge varie en fonction du sexe et des origines des patients et se situe entre 14 et 19 ans pour les patients de sexe masculin et entre 12 et 16 ans chez les patients de sexe féminin.^{17,18}

Le calcul de la population cible de VOXZOGO (vosoritide) prend en compte les patients féminins et masculins atteints d'ACH âgés de 2 à 16 ans pour les filles et de 2 à 19 ans pour les garçons.

En 2021, on recense¹⁹ :

- 4 334 783 filles âgées de 2 à 12 ans et 5 986 745 filles âgées de 2 à 16 ans.
- 5 389 215 garçons âgés de 2 à 14 ans et 7 525 688 garçons âgés de 2 à 19 ans.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de l'achondroplasie n'a été retrouvée.

La prévalence des patients atteints d'ACH peut être approchée à l'aide des données issues d'une étude épidémiologique ayant utilisé les données du registre européen EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) sur la période comprise entre 1991 et 2018 parmi les 28 registres EUROCAT. Selon cette étude, la prévalence serait de 3,72 pour 100 000 naissances.²⁰

D'après une méta-analyse et une revue systématique de littérature ayant étudié au niveau mondial le niveau de prévalence de l'achondroplasie, la prévalence serait de 4,6 pour 100 000 naissances, dénombrant cependant de nombreuses variations régionales.²¹

Ainsi, la prévalence serait comprise entre 3,72 et 4,6 pour 100 000 naissances.

Après extrapolation à la population française et sur la base de l'âge de soudure des épiphyses, **la population cible de VOXZOGO (vosoritide) est estimée entre 360 et 620 patients.**

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁷ Crowder, C. and D. Austin, Age ranges of epiphyseal fusion in the distal tibia and fibula of contemporary males and females. *J Forensic Sci*, 2005. 50(5): p. 1001-7.

¹⁸ T. J. Cole, M. del Pino, P. Adamo & V. Fano (2021) Pubertal growth in height, sitting height and leg length in achondroplasia, *Annals of Human Biology*, 48:1, 8-14, DOI: 10.1080/03014460.2021.1883109

¹⁹ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>

²⁰ 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

²¹ 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.

► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, la Commission demande à être destinataire des résultats finaux de l'étude 111-206.

Les résultats seront portés à la connaissance de la Commission, laquelle jugera de l'opportunité d'une réévaluation de VOXZOGO (vosoritide).

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 24/09/2021 Date d'examen : 08/12/2021 Date d'adoption : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (association APPT - Association des Personnes de Petite Taille)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>VOXZOGO 0,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable</u> 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) <u>VOXZOGO 0,56 mg, poudre et solvant pour solution injectable</u> 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) <u>VOXZOGO 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable</u> 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 France SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26 août 2021 Spécificités : <ul style="list-style-type: none">- 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 / statut particulier	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)
Code ATC	R05AB01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire