

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Vosoritide

VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg
et 1,2 mg,

poudre et solution pour injection sous-cutanée

Modification des conditions de l'inscription

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

- Achondroplasie
- Enfant (≥ 4 mois à < 5 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées. »

Avis favorable au maintien du remboursement dans « le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées. »

La population âgée de 5 ans et plus n'est pas concernée par cette nouvelle évaluation.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

La spécialité VOXZOGO (vosoritide), qui s'administre par injection sous-cutanée quotidienne, est à ce jour le seul médicament disposant d'une AMM dans le traitement de l'achondroplasie. Il s'agit d'un traitement de première intention dans la prise en charge des patients âgés de 4 mois et plus, dont l'instauration et le suivi doivent être effectués par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques.

Chez les patients débutant le traitement à partir de l'âge de 5 ans, le bénéfice du vosoritide a été démontré de façon robuste sur le Z-score de la taille et sur la vitesse de croissance.

L'intérêt d'une instauration plus précoce n'est toutefois pas formellement établi, eu égard aux principales données cliniques dont on dispose chez les patients âgés de 4 mois à moins de 5 ans, issues d'une étude contrôlée randomisée. En effet, bien que ces données suggèrent un bénéfice du vosoritide en comparaison au placebo sur les principaux critères de croissance après 1 an de traitement, il n'a pas été mis en évidence d'effet statistiquement significatif sur le Z-score de la taille qui était le critère de jugement principal de l'étude. A noter de plus qu'il a été observé des tailles d'effet moindres chez les patients ayant débuté le traitement avant l'âge de 2 ans que chez ceux l'ayant débuté entre 2 et 5 ans. Des données recueillies à titre exploratoire suggèrent par ailleurs un effet positif du vosoritide sur certains volumes faciaux et sur la surface du foramen magnum chez les patients les plus jeunes, dont l'éventuel impact clinique reste toutefois incertain à ce

	jour. Ainsi, au regard de ces données encourageantes bien que d'un faible niveau de preuve, du profil de tolérance globalement acceptable, et de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse, il paraît raisonnable de proposer la mise en place du traitement par vosoritide à un âge le plus précoce possible.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'indication AMM faisant l'objet de l'évaluation : – Patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans (extension d'indication) ; – Patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans (les nouvelles données fournies dans le cadre de la réévaluation sont de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission).
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport à la prise en charge dans le périmètre de l'indication AMM faisant l'objet de l'évaluation : – Patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans (extension d'indication) ; – Patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans (les nouvelles données fournies dans le cadre de la réévaluation sont de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission). Compte tenu : – des résultats d'une étude de phase II contrôlée randomisée en double aveugle ayant évalué le vosoritide chez des patients âgés de 4 mois à moins de 5 ans, qui ne permettent pas de conclure de façon robuste à sa supériorité par rapport au placebo après 52 semaines de traitement sur les principaux critères de croissance évalués, notamment sur le critère de jugement principal cliniquement pertinent qui était la variation du Z-score de la taille (différence non statistiquement significative), aussi bien dans les cohortes de patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans que dans la cohorte de ceux âgés de 2 ans à moins de 5 ans, – du niveau de preuve de ces nouvelles données chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans, supérieur à celui des données disponibles pour l'évaluation initiale qui étaient uniquement descriptives et portaient sur 4 patients, – de l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie dans cette population, celle-ci étant particulièrement impactée dans cette maladie, – des limites méthodologiques majeures des comparaisons externes fournies, qui ne permettent aucune conclusion formelle quant à un éventuel bénéfice à plus long terme du vosoritide versus l'absence de traitement, – du profil de tolérance, globalement similaire à celui déjà observé chez les patients de 5 ans et plus, mais marqué par davantage de réactions au site d'injection en particulier chez les patients les plus jeunes, la Commission considère que VOXZOGO (vosoritide), poudre et solution pour injection sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle de l'achondroplasie dans le périmètre de l'indication AMM faisant l'objet de l'évaluation.
Population cible	La population cible dans la nouvelle indication de l'AMM faisant l'objet de la demande d'inscription (patients atteints d'achondroplasie âgés de 4 mois à moins de 2 ans) est estimée à environ 50 patients. La population cible de VOXZOGO (vosoritide) chez les patients âgés de 2 ans et plus, estimée dans le précédent avis de la Commission, n'a pas lieu d'être modifiée.

Demande de données

Eu égard aux incertitudes quant au bénéfice d'instaurer un traitement par VOXZOGO (vosoritide) le plus précocement possible, la Commission demande à être destinataire des résultats finaux de l'étude de phase 2 111-209, contrôlée, randomisée, dont l'objectif secondaire est d'évaluer l'effet du vosoritide sur la variation du volume du foramen magnum. Le rapport final de cette étude est attendu pour octobre 2028.

La Commission réévaluera VOXZOGO (vosoritide) à la lumière de cette étude et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Données de tolérance	24
3.4 Données de pharmacovigilance	29
3.5 Synthèse des données d'utilisation	29
3.6 Modification du parcours de soins	29
3.7 Programme d'études	29
4. Discussion	30
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	34
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	34
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	34
5.3 Service Médical Rendu	34
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	36
5.5 Population cible	36
5.6 Demande de données	37
5.7 Autres recommandations de la Commission	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication (patients de 4 mois à 2 ans) Réévaluation à la demande de la CT (patients de 2 ans et plus)
Indication concernée par l'évaluation	– Extension d'indication : « Traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié » – Réévaluation : « Traitement de l'achondroplasie chez les patients à partir de 2 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Vosoritide (M05BX07) VOXZOGO 0,4 mg, solution pour injection – 10 flacons en verre de 0,4 mg + 10 seringues préremplies en verre de 0,5 ml + 10 aiguilles + 10 seringues d'administration (CIP : 34009 302 366 7 3) VOXZOGO 0,56 mg, solution pour injection – 10 flacons en verre de 0,56 mg + 10 seringues préremplies en verre de 0,7 ml + 10 aiguilles + 10 seringues d'administration (CIP : 34009 302 366 9 7) VOXZOGO 1,2 mg, solution pour injection – 10 flacons en verre de 1,2 mg + 10 seringues préremplies en verre de 0,6 ml + 10 aiguilles + 10 seringues d'administration (CIP : 34009 302 367 0 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BioMarin International Limited
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26/08/2021 dans l'indication « traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 2 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic de l'ACH doit être confirmé par un test génétique approprié » Date des rectificatifs et teneur : extension d'AMM aux enfants âgés de 4 mois à 2 ans le 24/10/2023 ayant conduit à une modification du libellé pour inclure cette population. Le nouveau libellé est désormais « VOXZOGO est indiqué pour le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié ». Spécificités : – Plan de Gestion des Risques (PGR) avec Mesures de Réduction des Risques – Obligation de mise en place de mesures post-autorisation (PAES post-autorisation efficacy study) : résultats finaux de l'étude 111-206 (nourrissons et des enfants âgés de moins 5 ans). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • 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) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (24/01/2013) • ATU de cohorte dans le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 5 ans et plus dont les épiphyses ne sont pas soudées • Accès précoce pré-post-AMM dans la même indication que l'ATU de cohorte (Début : 13/12/2021 – Renouvellement 10/11/2022 – Fin : 13/12/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	VOXZOGO (vosoritide) doit être administré par une injection sous-cutanée (SC) quotidienne. La dose recommandée est fonction du poids du patient et est comprise environ entre 15 et 30 µg/kg, la dose la plus élevée étant administrée aux enfants les plus petits. [...] <i>Durée du traitement</i> 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. [...] <i>Surveillance de la croissance</i> 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 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. La sécurité et l'efficacité de VOXZOGO (vosoritide) chez les enfants âgés de moins de 4 mois sont limitées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. [...] 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. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Peptide natriurétique de type C modifié (CNP) (Traitement des maladies osseuses, autres médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse). Il s'agit du premier médicament dans son indication.
Mécanisme d'action	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, car il favorise la prolifération et la différenciation des chondrocytes (source RCP).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Europe : • AMM initiale chez les 2 ans et plus : pris en charge en Allemagne, en Espagne et en Italie. Evaluation en vue de sa prise en charge en cours en Belgique. • Extension d'AMM chez les moins de 2 ans : pris en charge Allemagne et en Espagne. Evaluation en vue de sa prise en charge en cours en Italie. – Etats-Unis : AMM dans l'indication « VOXZOGO est un analogue du peptide natriurétique de type C indiqué pour stimuler la croissance linéaire chez les enfants atteints d'achondroplasie avec épiphyses ouvertes ».
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 13/12/2021¹ dans l'indication suivante (restreinte par rapport à celle de l'AMM) : « Traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 5 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées ». Autorisation d'accès précoce post-AMM renouvelée par le collège de la HAS le 10/11/2022². La CT a déjà évalué VOXZOGO (vosoritide) dans l'indication suivante « 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 » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR III (Avis du 15/12/2021)³. La Commission avait demandé à être destinataire des résultats finaux de l'étude 111-206.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 29 janvier 2025. • Date d'adoption : 12 février 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

¹ DP_2021_0291_aap_voxzogo_20211213_2021-12-13_15-52-12_326.pdf

² DC_2022_0376_SEM_RENOUVELLEMENT_AAP_VOXZOGO_AP135_CD_2022_11_10_VD.docx

³ [Avis CT d'inscription VOXZOGO du 15/12/2021](#)

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{4,5,6,7,8,9,10}

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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La maladie se caractérise principalement par une petite taille avec disproportion des segments supérieurs et inférieurs. Elle se traduit par une rhizomélie, une hyperlordose, une brachydactylie, une macrocéphalie avec front proéminent et une hypoplasie de l'étage moyen du visage et une arête nasale déprimée. Bien que la taille à la naissance puisse être normale, une croissance ralentie est rapidement observée. Chez les hommes adultes, la taille moyenne est d'environ 130 cm, avec une fourchette allant de 120 à 145 cm. De même, chez les femmes, la taille moyenne est de 125 cm, avec une fourchette allant de 115 à 137 cm.

Les complications sont multiples et très fréquentes, le plus souvent respiratoires, neurologiques et orthopédiques. Environ 50 % des patients souffrent de cyphose et de scoliose, d'un risque d'arthrose et d'ostéopénie. L'apparition d'une sténose craniocervicale est également fréquente. En raison des anomalies squelettiques, les complications et symptômes neurologiques avec des douleurs dorsales chroniques sont fréquents et affectent jusqu'à 70 % des patients. Les patients souffrent régulièrement d'obésité. En raison des anomalies des os crânio-faciaux, les patients souffrent également d'apnée obstructive du sommeil et de dysfonctionnement de l'oreille moyenne.

Les enfants atteints d'achondroplasie ne souffrent pas de troubles des fonctions cognitives (bien qu'il y ait un risque accru d'hydrocéphalie). Les patients souffrent d'une altération de la qualité de vie, avec une diminution des scores de santé physique et mentale.

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

⁴ [Orphanet: Achondroplasie](#)

⁵ Coi A., et al., Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. Am J Med Genet A, 2019. 179(9): p. 1791-1798.

⁶ 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

⁷ Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: a systematic literature review and meta-analysis. Am J Med Genet. 2020;182A:2297-316.

⁸ Marzin P, Cormier-Daire V. New perspectives on the treatment of skeletal dysplasia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11:1-16.

⁹ [Calendrier OSCAR de suivi de l'achondroplasie – Avril 2017.](#)

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 macrocrairie, apnées du sommeil, rhinite obstructive, otite séreuse et cyphose dorsolombaire. Une surveillance étroite pendant les deux premières années de vie est essentielle. L'étrouitesse du trou occipital, qui touche fréquemment les nourrissons achondroplasies, peut avoir des conséquences graves si elle comprime la moelle épinière. Lorsqu'il y a compression, la moelle épinière et le bulbe rachidien (qui régule notamment la respiration et le rythme cardiaque), sont touchés. Des dommages neurologiques et des difficultés respiratoires sont possibles (notamment l'apnée centrale du sommeil), et peuvent mener à une mort subite du nourrisson. 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 dorsolombaire, 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.

Épidémiologie

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)^{11,12}. 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.

2.2 Prise en charge actuelle^{13,14}

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.

¹¹ 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.

¹² Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: a systematic literature review and meta-analysis. Am J Med Genet. 2020;182A:2297–316.

¹³ 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).

¹⁴ Savarirayan, R., Ireland, P., Irving, M., et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol. 2022. 18(3): p. 173-189.

D'après un consensus européen de 2021, composé de cliniciens et de chirurgiens orthopédiques (European Achondroplasia Forum, EAF), la prise en charge de l'achondroplasie doit suivre 6 grands principes :

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

Actuellement VOXZOGO (vosoritide) est le seul médicament ayant une AMM dans le traitement de l'achondroplasie (pris en charge chez les patients à partir de 2 ans). En dehors de ce traitement, la prise en charge repose essentiellement sur des soins de support visant à prévenir et à traiter les multiples complications de la maladie.

Les interventions thérapeutiques sont multiples, mais sans impact sur la taille finale des patients :

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

Une chirurgie d'allongement des membres peut être envisagée dans de rares cas chez certains jeunes adultes ou adolescents de plus de 12 ans ayant terminé leur croissance (après fermeture des épiphyses), sauf contre-indication (formes sévères, complications neurologiques, fessum majeur de hanche, importante laxité des genoux), sur demande du patient et après évaluation de ses motivations. 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.

Le traitement par hormone de croissance n'a pas fait la preuve de son efficacité et n'est de ce fait plus proposé en France.

A noter que des recommandations issues d'un consensus international d'experts portant spécifiquement sur la mise en œuvre et le suivi du traitement par vosoritide chez les personnes atteintes d'achondroplasie a été publié en janvier 2025¹⁵. D'après ces recommandations, établies selon la méthode Delphi, « *dans la mesure du possible, le traitement doit être débuté le plus tôt possible, compte tenu des données émergentes sur la région crânio-faciale et le foramen magnum (recommandation modérée, Delphi 88%)* ». A noter que cette recommandation s'appuie sur les résultats de l'étude 111-206 qui a évalué le vosoritide chez les patients de moins de 5 ans et dont les résultats sont présentés le présent avis.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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 chez les patients atteints d'achondroplasie et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

➔ Traitements médicamenteux

A ce jour, il n'existe aucun autre traitement médicamenteux disposant d'une AMM spécifique dans la prise en charge l'achondroplasie.

➔ Traitements non-médicamenteux

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

De même, la chirurgie d'allongement des membres n'est pas considérée comme un CCP, car sa place dans la prise en charge de l'achondroplasie est très restreinte du fait de sa complexité, des douleurs et des complications qui peuvent en résulter, elle s'adresse uniquement à des patients ayant terminé leur croissance.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans la prise en charge de l'achondroplasie est donc actuellement :

- Non couvert chez les enfants âgés de 4 mois à moins de 2 ans,
- Partiellement couvert par VOXZOGO (vosoritide), traitement par injection sous-cutanée quotidienne, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

Il existe un besoin médical à disposer de traitements permettant d'améliorer la croissance et prévenir les nombreuses complications inhérentes à cette maladie, et la qualité de vie des patients, ce dès le plus jeune âge, et avec une tolérance satisfaisante.

¹⁵ Savarirayan, R., Hoover-Fong, J., Ozono, K. et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol (2025). <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01074-9>.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Pour rappel, l'évaluation de la demande d'inscription initiale de VOXZOGO (vosoritide) en 2021³ chez les patients âgés de 2 ans et plus a reposé principalement sur les données suivantes :

- **Patients âgés de 5 ans et plus :**
 - **Résultats finaux de l'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 la croissance à 52 semaines ;
 - **Résultats d'une analyse intermédiaire de son étude d'extension en ouvert 111-302**, après 52 semaines de traitement supplémentaires (gel de la base au 2/11/2020) ;
 - **Résultats finaux de l'étude de phase II de recherche de dose 111-202, non comparative, ayant inclus des patients âgés de 5 à 14 ans et résultats intermédiaires de son étude d'extension en ouvert 111-205** (gel de la base au 20/11/2019). Seules les données de tolérance issues de la cohorte 3 traitée par vosoritide à la posologie de 15 µg/kg conformément à l'AMM avaient été prises en compte ;
 - **Comparaisons externes** visant à comparer la croissance de patients traités par vosoritide (données issues des études 111-205 et 111-302) à celle d'une cohorte historique appariée de patients atteints d'achondroplasie non traités.
- **Patients âgés de 2 ans à 5 ans :**
 - **Résultats préliminaires descriptifs portant sur 4 patients sentinelles de la cohorte 1 de l'étude de phase II 111-206, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant inclus des nourrissons et des enfants âgés de moins de 5 ans**, dont les principaux objectifs étaient d'évaluer l'efficacité du vosoritide sur la croissance et sa tolérance à 52 semaines¹⁶.
 - **Résultats d'une analyse intermédiaire de son étude d'extension en ouvert 111-208**, après 52 semaines de traitement supplémentaires pour les 4 patients sentinelles (gel de la base au 07/09/2020).

Les principaux résultats de ces études déjà évalués par la CT dans son avis du 15/12/2021 seront rappelés ci-après.

L'évaluation de la demande d'inscription dans l'extension d'indication chez les patients âgés de 4 mois à 2 ans repose sur :

- Les résultats finaux de l'étude de phase II 111-206 portant sur les **cohortes 2 (≥ 6 à < 24 mois) et 3 (0 à < 6 mois)** de l'étude (gel de base au 26/01/2022 - rapport du 18/07/2022) ;
- Les résultats de nouvelles analyses intermédiaires de l'étude d'extension 111-208 (gel de base au 19/12/2022 et au 25/02/2024 pour les données d'efficacité et au 25/02/2023 pour les données de tolérance). Seules les données les plus récentes seront présentées dans le présent avis ;
- Des comparaisons externes visant à comparer la croissance de patients traités par vosoritide (données issues des études 111-206 et 111-208) à celle de patients atteints d'achondroplasie non traités.

¹⁶ Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 30/06/2020 (patients randomisés) et 07/09/2020 (patients sentinelles)

Les principales données déposées dans le cadre de la réévaluation chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans, pour laquelle on disposait de données très limitées lors de l'évaluation initiale, sont issues de ces mêmes études¹⁷ et concernent la population âgée de 2 à 5 ans :

- Les résultats finaux de l'étude de phase II 111-206 portant sur la **cohorte 1 (≥ 24 à < 60 mois)** de l'étude ;
- Les résultats de nouvelles analyses intermédiaires de l'étude d'extension 111-208 ;
- Des comparaisons externes visant à comparer la croissance de patients traités par vosoritide (données issues des études 111-206 et 111-208) à celle de patients atteints d'achondroplasie non traités.

Le laboratoire a également présenté de nouvelles données pour la population âgée de 5 ans et plus, à savoir les résultats d'une nouvelle analyse intermédiaire de l'étude d'extension 111-302 (gel de base au 25/02/2023), ainsi que des données recueillies dans le cadre de l'accès dérogatoire (ATU de cohorte puis AP chez les patients de 2 ans et plus). Cette population ne rentrant pas dans le périmètre de la réévaluation, ces données ne seront pas détaillées.

Une actualisation des données de tolérance disponibles a également été fournie.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission chez les patients ≥ 2 ans (avis d'inscription du 15/12/2021)¹⁸

3.2.1.1 Données chez les enfants d'âge ≥ 5 ans

Extrait de l'avis de la Commission :

« 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).

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 $\mu\text{g/kg}$ 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 prépubertaire (stade de Tanner I), conformément au protocole qui limitait à 20% le recrutement de patients à un stade de Tanner $> \text{I}$. 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 de jugement principal) 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.

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

¹⁷ Pour les études 111-206 et 111-208, les rapports d'études sont communs à la demande d'inscription chez les patients de moins de 2 ans.

¹⁸ Savarirayan, R. et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 396, 684–692 (2020).

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.

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. [...] Après 52 semaines de traitement supplémentaire par vosoritide, les données suggèrent un maintien de la VCA moyenne au cours de la 2ème 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 ($n=43$)) ».

3.2.1.2 Données chez les enfants âgés de 2 à < 5 ans

Extrait de l'avis de la Commission :

« 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).

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 52,1 mois (min-max : 29,8-59,8), trois garçons et une fille.

Après 52 semaines de traitement à la posologie de 15 $\mu\text{g/kg/jour}$, 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 [...].

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 [...]. 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 ».

3.2.2 Résultats finaux de l'étude 111-206¹⁹ et de son étude d'extension 111-208 : données chez les patients âgés de 4 mois à 5 ans

Objectif et schéma de l'étude

Pour rappel, il s'agit d'une étude multicentrique de phase 2, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle²⁰, qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du vosoritide sur la croissance et sa tolérance chez des nourrissons et des enfants âgés de moins 5 ans après 52 semaines de

¹⁹ Savarirayan, R., Wilcox, W.R., Harmatz, P., et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multi-national, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024. 8(1): p. 40-50.

²⁰ Etude conduite dans 16 centres dans 4 pays (Etats-Unis, Australie, Grande-Bretagne et Japon).

traitement (1^{er} patient inclus le 13/06/2022 - date de l'extraction des données pour l'analyse finale : 26/01/2022). A l'issue de cette étude, les patients pouvaient être inclus dans une étude d'extension en ouvert afin de recevoir du vosoritide.

L'étude prévoyait d'inclure environ 70 patients âgés de 0 à 60 mois répartis successivement dans 3 cohortes d'âge :

- **Cohorte 1 : patients âgés de ≥ 24 à < 60 mois,**
- **Cohorte 2 : patients âgés de ≥ 6 à < 24 mois,**
- **Cohorte 3 : patients âgés de 0 à < 6 mois.**

Les patients des cohortes 1 et 2 devaient avoir été suivis au moins 6 mois dans l'étude observationnelle 111-901, avec une mesure documentée de taille/longueur dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude 111-206. Les patients de la cohorte 3 devaient avoir été suivis au moins 3 mois dans l'étude observationnelle 111-901.

Chaque cohorte devait inclure initialement au moins 3 patients sentinelles recevant le vosoritide pour évaluer la sécurité et la pharmacocinétique à court terme du vosoritide avant de randomiser le reste de la cohorte.

Les données d'efficacité ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives, sans hypothèse à tester donc sans gestion du risque alpha ni calcul de puissance, avec une évaluation de la variation des différents paramètres anthropométriques entre l'inclusion et les semaines 26 et 52.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (1 :1, avec une stratification sur l'âge pour les cohortes 1 et 2) pour recevoir :

- Groupe vosoritide : administration sous-cutanée (SC) quotidienne
 - Cohorte 1 : 15 µg/kg/jour,
 - Cohortes 2 et 3 : 30 µg/kg/jour ajusté à 15 µg/kg/jour lorsque les patients atteignaient l'âge de 2 ans.
- Groupe placebo : administration SC quotidienne.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du Z-Score de la taille/longueur à 52 semaines par rapport à l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires. Les critères de jugement secondaires clé étaient la variation de la taille en position debout, la variation de la vitesse de croissance annualisée (VCA) et la variation du ratio des segments supérieurs et inférieurs du corps.

D'autres critères ont été évalués, notamment l'évolution de la morphologie crânienne et cérébrale par (IRM) et des indices de sommeil (évaluation de la présence et de la gravité de troubles respiratoires du sommeil par mesure de la saturation sanguine en oxygène, et débit d'air par monitoring nocturne, Index d'apnée / hypopnée).

Populations d'analyse

L'analyse principale des critères de jugement d'efficacité portait sur la population dite « FAS randomisée », à savoir uniquement les patients randomisés.

Des analyses de sensibilité étaient prévues sur la population FAS randomisée pour laquelle on disposait d'une évaluation à 52 semaines et la population PP randomisée²¹.

Au total, 75 patients ont été inclus dans l'étude (population FAS), dont 64 patients randomisés (32 dans le groupe vosoritide et 32 dans le groupe placebo) et 11 patients sentinelles.

Les effectifs inclus dans les différentes populations d'analyse sont présentés dans les tableaux ci-dessous. A noter que pour l'ensemble des patients de toutes les cohortes, la non-inclusion dans la population PP était liée à l'absence de mesure taille/longueur à 52 semaines.

Tableau 1. Etude 111-206 : effectifs inclus dans les différentes populations d'analyse dans la cohorte 1

Cohorte 1 (≥ 24 à < 60 mois)	Sentinelles (N=4)	Randomisés		Vosoritide TOTAL (N=19)
		Vosoritide (N=15)	Placebo (N=16)	
Population FAS, n (%)	4 (100,0)	15 (100,0)	16 (100,0)	19 (100,0)
Population FAS randomisée, n (%)	-	15 (100,0)	16 (100,0)	15 (78,9)
Population PP randomisée, n (%)	-	12 (80,0)	15 (93,8)	12 (63,2)

Tableau 2. Etude 111-206 : effectifs inclus dans les différentes populations d'analyse dans la cohorte 2

Cohorte 2 (≥ 6 à < 24 mois)	Sentinelles (N=4)	Randomisés		Vosoritide TOTAL (N=12)
		Vosoritide (N=8)	Placebo (N=8)	
Population FAS, n (%)	4 (100,0)	8 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)
Population FAS randomisée, n (%)	-	8 (100,0)	8 (100,0)	8 (66,7)
Population PP randomisée, n (%)	-	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (58,3)

Tableau 3. Etude 111-206 : effectifs inclus dans les différentes populations d'analyse dans la cohorte 3

Cohorte 3 (0 à < 6 mois)	Sentinelles (N=3)	Randomisés		Vosoritide TOTAL (N=12)
		Vosoritide (N=9)	Placebo (N=8)	
Population FAS, n (%)	3 (100,0)	9 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)
Population FAS randomisée, n (%)	-	9 (100,0)	8 (100,0)	10 (75,0)
Population PP randomisée, n (%)	-	8 (88,9)	7 (87,5)	8 (66,7)

Deux patients ont interrompu prématurément le traitement alloué au cours de l'étude :

- Aucun dans la cohorte 1,
- 1 patient sous placebo de la cohorte 2, sur décision du patient (retrait de consentement),
- 1 patient sous vosoritide dans la cohorte 3, en raison d'un événement indésirable (mort subite du nourrisson chez un patient présentant une morbidité respiratoire préexistante, considéré non lié au traitement).

²¹ Les résultats des analyses complémentaires sur la population FAS ne sont pas retenus dans le présent avis dans la mesure où l'inclusion des patients non randomisés (patients sentinelles), qui de plus étaient différents de ceux traités dans les groupes randomisés sur certaines caractéristiques d'intérêt, est une source de biais supplémentaire.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Cohorte 1 : patients âgés de 2 à 5 ans (réévaluation)

Les patients randomisés de la cohorte 1 étaient en majorité des filles (53,3% dans le groupe vosoritide et 56,3% dans le groupe placebo), avec un âge moyen à J1 de 39,6 ($\pm 10,11$) mois dans le groupe vosoritide et de 44,33 ($\pm 11,54$) mois dans le groupe placebo.

Concernant les mesures de croissance, le déficit de la taille exprimé par le Z-score moyen de la taille était de -4,27 [$\pm 0,81$] SDS dans le groupe vosoritide et de -5,13 [$\pm 1,15$] SDS dans le groupe placebo, le ratio moyen des segments supérieur et inférieur du corps et la taille moyenne en position debout de similaires dans les 2 groupes. La VCA moyenne était plus élevée dans le groupe vosoritide (4,74 [$\pm 1,68$] cm/an par rapport au groupe placebo (4,20 [$\pm 1,78$] cm/an).

Cohorte 2 et 3 : patients de ≥ 6 à < 24 mois et patients de 0 à < 6 mois (extension d'indication)

Les patients randomisés dans la cohorte 2 (≥ 6 à < 24 mois, N=16) étaient en majorité des garçons (62,5% dans chaque groupe), avec un âge moyen à J1 d'environ 17 mois dans chaque groupe. Les groupes n'étaient pas totalement équilibrés sur les mesures de croissance : le Z-score moyen de la taille était de -3,39 ($\pm 0,84$) SDS dans le groupe vosoritide et de -4,21 ($\pm 1,24$) SDS dans le groupe placebo, la taille moyenne en position debout était de 69,16 ($\pm 5,60$) cm versus 66,45 ($\pm 6,68$) cm et la VCA moyenne de 11,51 ($\pm 4,66$) cm/an versus 10,55 ($\pm 4,78$) cm/an. Le ratio moyen des segments supérieur et inférieur du corps était similaire dans les 2 groupes de traitement (environ 2,7).

Les patients randomisés dans la cohorte 3 (0 à < 6 mois, N=17) étaient en majorité des garçons dans le groupe vosoritide (55,6%) et des filles dans le groupe placebo (87,5%), avec un âge moyen à J1 d'environ 5,5 mois. Les groupes n'étaient pas totalement équilibrés sur certaines mesures de croissance : le Z-score moyen de la taille était de -3,34 ($\pm 1,02$) SDS dans le groupe vosoritide et de -2,65 ($\pm 0,79$) SDS dans le groupe placebo et la VCA moyenne était respectivement de 21,19 ($\pm 2,80$) cm/an et de 19,45 ($\pm 7,55$) cm/an. Le ratio moyen des segments supérieur et inférieur du corps était respectivement de 2,99 ($\pm 0,47$) et de 2,87 ($\pm 0,21$) et la taille moyenne en position debout respectivement de 57,65 ($\pm 1,91$) cm et de 58,15 ($\pm 2,83$) cm.

A noter que le patient le plus jeune à l'inclusion était âgé de 4,4 mois dans le groupe placebo et de 4,8 mois dans le groupe vosoritide.

Résultats sur le critère de jugement principal : variation du Z-score de la taille

Après 52 semaines de traitement, il n'a pas été mise en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe vosoritide et le groupe placebo sur la variation du Z-score de la taille depuis l'inclusion (limite inférieure de l'IC95% de l'estimation ≤ 0), et ce pour chacune des 3 cohortes. Des résultats similaires ont été observés pour l'analyse portant sur l'ensemble des patients inclus dans l'étude, de même que celle, réalisée post-hoc à la demande de l'EMA, portant sur les patients des cohortes 2 et 3 groupées (population faisant l'objet de la demande d'extension d'inscription).

Les résultats des analyses de sensibilité définies au protocole dans la population « PP randomisée » et celle dans la population « FAS randomisée avec une évaluation disponible à 52 semaines », uniquement réalisées sur l'ensemble des 3 cohortes groupées, ont tous été cohérents avec ceux de l'analyse principale (absence de différence statistiquement significative mise en évidence entre les groupes).

Seule l'analyse complémentaire réalisée en incluant les patients sentinelles non randomisés (population « FAS ») sur l'ensemble des 3 cohortes regroupées a montré une différence statistiquement

significative en faveur du vosoritide :0,30 IC95% [0,07 ; 0,54] (absence de différence statistiquement significative mise en évidence par les analyses réalisées sur chacune des 3 cohortes).

Les résultats des analyses principales sont détaillés dans les tableaux 4 et 5 ci-dessous.

Tableau 4. Etude 111-206 : variation du Z-Score de la taille à 52 semaines au sein de chaque cohorte (population FAS randomisée - gel de la base du 26/01/2022)

Z-score de la taille (SDS)	Cohorte 1 (≥ 24 à < 60 mois)		Cohorte 2 (≥ 6 à 24 mois)		Cohorte 3 (0 à < 6 mois)	
	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo
N	15	16	8	8	9	8
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	-4,27 (0,81)	-5,13 (1,15)	-3,39 (0,84)	-4,21 (1,24)	-3,34 (0,34)	-2,65 (0,28)
Variation à S52 par rapport à l'inclusion [IC95%]	0,27 [0,04 ; 0,50]	-0,06 [-0,28 ; 0,16]	0,02 [-0,38 ; 0,41]	-0,19 [-0,58 ; 0,20]	-0,68 [-1,21 ; -0,15] ^a	-0,91 [-1,36 ; -0,45] ^a
Différence (vosoritide – placebo) [IC95%]	0,33 [0,00 ; 0,67]		0,21 [-0,37 ; 0,79]		0,23 [-0,45 ; 0,91]^a	

a : Sur la base de 10 ensembles de données imputées.

Le Z score de la taille était dérivé à partir de la stature moyenne définie par les Centers for disease control and prevention (CDC). La moyenne des moindres carrés et la différence des variations de la moyenne des moindres carrés ont été obtenues par l'analyse d'un modèle de covariance. Les termes du modèle incluaient le traitement, le sexe, la strate d'âge, l'âge à l'inclusion, la VCA et le Z-score à l'inclusion.

Source : Tableau 10.4.1.1.1 du rapport de l'étude 111-206

Tableau 5. Etude 111-206 : analyses complémentaires sur la variation du Z-Score de la taille à 52 semaines (population FAS randomisée - gel de la base du 26/01/2022)

Z-score de la taille (SDS)	Population totale de l'étude		Cohortes 2+3 groupées* (≥ 0 à 24 mois)	
	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo
N	32	32	15	16
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	-3,79 (0,17)	-4,28 (0,26)	-3,36 (0,91)	-3,43 (1,29)
Variation à la semaine 52 par rapport à l'inclusion [IC95%]	-0,06 [-0,26 ; 0,15]	-0,31 [-0,48 ; -0,13]	-0,32 [-0,65 ; 0,00]	-0,58 [-0,86 ; -0,30]
Différence (vosoritide – placebo) [IC95%]	0,25 [-0,02 ; 0,53]		0,26 [-0,16 ; 0,67]	

* : Analyse post-hoc conduite à la demande du CHMP.

Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires, sans gestion du risque alpha

Après 52 semaines de traitement, et pour chacune des 3 cohortes d'âge, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe vosoritide et le groupe placebo sur les critères d'efficacité secondaires (cf. tableaux 6 et 7) :

- « Variation de la taille en position de bout depuis l'inclusion »,
- Et « variation du ratio des segments supérieurs et inférieurs du corps ».

Sur ces deux critères, les différences étaient également non significatives pour l'analyse portant sur les cohortes 2 et 3 groupées et celle portant sur l'ensemble des 3 cohortes.

- Variation de la taille en position debout (en cm) : différence entre les groupes de 0,65 IC95% [-0,43 ; 1,73] et 0,77 IC95% [-0,02 ; 1,56] respectivement ;

- Variation du ratio des segments supérieurs et inférieurs du corps » : différence entre les groupes de -0,10 IC95%[-0,26, 0,07] et -0,07 IC95%[-0,17 ; 0,04] respectivement.

Sur le 3^{ème} critère secondaire clé, la variation de la VCA à 52 semaines par rapport à l'inclusion, une différence entre les groupes a été mise en évidence uniquement dans la cohorte 1 (cf. tableau 8). Cette différence a également été mise en évidence sur la population totale de l'étude (+0,78 cm/an IC95%[0,02 ; 1,54]), mais pas sur la population des cohortes 2 et 3 groupées.

Tableau 6. Etude 111-206 : variation de la taille en position debout à 52 semaines par rapport à l'inclusion au sein de chaque cohorte (population FAS randomisée - gel de la base du 26/01/2022)

Z-score de la taille (SDS)	Cohorte 1 (≥ 24 à < 60 mois)		Cohorte 2 (≥ 6 à 24 mois)		Cohorte 3 (0 à < 6 mois)	
	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo
N	15	16	8	8	9	8
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	79,77 (4,87)	79,38 (6,79)	69,16 (5,60)	66,45 (6,68)	57,65 (0,64)	58,15 (1,00)
Variation à S52 par rapport à l'inclusion [IC95%]	6,38 [5,66 ; 7,10]	5,41 [4,72 ; 6,11]	8,70 [7,80 ; 9,60]	7,99 [7,09 ; 8,89]	10,99 [9,47 ; 12,51]a	10,29 [8,94 ; 11,64]a
Différence (vosoritide – placebo) [IC95%]	0,96 [-0,09 ; 2,02]		0,71 [-0,62 ; 2,04]		0,70 [-1,28 ; 2,68]a	

a : Sur la base de 10 ensembles de données imputées.

La moyenne des moindres carrés et la différence des variations de la moyenne des moindres carrés ont été obtenues par l'analyse d'un modèle de covariance. Les termes du modèle incluaient le traitement, le sexe, la strate d'âge, l'âge à l'inclusion, la VCA et la taille à l'inclusion.

Source : Tableau 10.4.2.1.1 du rapport de l'étude 111-206

Tableau 7. Etude 111-206 : variation du ratio des segments supérieur et inférieur du corps à 52 semaines par rapport à l'inclusion au sein de chaque cohorte (population FAS randomisée - gel de la base du 26/01/2022)

Ratio des segments supérieur et inférieur du corps	Cohorte 1 (≥ 24 à < 60 mois)		Cohorte 2 (≥ 6 à 24 mois)		Cohorte 3 (0 à < 6 mois)	
	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo
N	15	16	8	8	9	8
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	2,35 (0,17)	2,25 (0,19)	2,65 (0,30)	2,68 (0,33)	2,99 (0,16)	2,87 (0,07)
Variation à S52 par rapport à l'inclusion [IC95%]	-0,14 [-0,24 ; -0,04]	-0,08 [-0,18 ; 0,01]	-0,28 [-0,43 ; -0,14]	-0,08 [-0,22 ; 0,07]	-0,24 [-0,43 ; -0,05]a	-0,27 [-0,47 ; -0,07]a
Différence (vosoritide – placebo) [IC95%]	-0,06 [-0,20 ; 0,09]		-0,21 [-0,42 ; 0,00]		0,03 [-0,27 ; 0,32]a	

a : Sur la base de 10 ensembles de données imputées.

La moyenne des moindres carrés et la différence des variations moyenne des moindres carrés sont obtenues par l'analyse d'un modèle de covariance. Les termes du modèle comprennent le traitement, le sexe, la strate d'âge, l'âge à l'inclusion, la VCA à l'inclusion et le z-score à l'inclusion.

Source : Tableau 10.4.2.3.1 du rapport de l'étude 111-206

Tableau 8. Etude 111-206 : variation de la VCA à 52 semaines par rapport à l'inclusion au sein de chaque cohorte (population FAS randomisée - gel de la base du 26/01/2022)

VCA (cm/an)	Cohorte 1 (≥ 24 à < 60 mois)		Cohorte 2 (≥ 6 à < 24 mois)		Cohorte 3 (0 à < 6 mois)	
	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo
N	15	16	8	8	9	8
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	4,74 (1,68)	4,20 (1,78)	11,51 (4,66)	10,55 (4,78)	21,19 (0,93)	19,45 (2,67)
Variation à S52 par rapport à l'inclusion [IC95%]	1,99 [1,31 ; 2,67]	0,89 [0,23 ; 1,55]	-2,36 [-3,22 ; -1,50]	-3,00 [-3,86 ; -2,13]	-9,34 [-10,78 ; -7,9]a	-10,14 [-11,5 ; -8,8]a
Différence (vosori- tide – placebo) [IC95%]	1,10 [0,13 ; 2,07]		0,63 [-0,60 ; 1,87]		0,79 [-1,08 ; 2,67]a	

a : Sur la base de 10 ensembles de données imputées.

La moyenne des moindres carrés et la différence des variations de la moyenne des moindres carrés ont été obtenues par l'analyse d'un modèle de covariance. Les termes du modèle incluaient le traitement, le sexe, la strate d'âge, l'âge à l'inclusion, la VCA à l'inclusion.

Source : Tableau 10.4.2.2.1 du rapport de l'étude 111-206

Données de l'étude d'extension en ouvert 111-208

Pour rappel, l'étude 111-208 est une étude d'extension en ouvert (toujours en cours) de l'étude 111-206 de phase II. L'ensemble des patients ayant terminé l'étude 111-206, quel que soit leur groupe de traitement, étaient éligibles à participer à l'étude 111-208. Les patients inclus dans l'étude 111-208 étaient suivis jusqu'à l'obtention de la taille quasi-définitive (Near Final Adult Height – NFAH) définie par la mise en évidence de la fermeture de la plaque de croissance et une valeur de la vitesse de croissance annualisée (VCA) <1,5 cm/an.

Tous les patients ayant terminé l'étude 111-206 ont été inclus dans cette extension d'étude et ont reçu une dose quotidienne de vosoritide.

Les objectifs principaux de l'étude 111-208 sont d'évaluer :

- L'innocuité et la tolérabilité du vosoritide à long terme ;
- La variation du Z-score de la taille/longueur.

Les analyses ont été effectuées selon le groupe d'âge (≥ 24 à < 60 mois ; ≥ 6 à < 24 mois ; 0 à < 6 mois et ≥ 60 mois) au moment de la 1ère dose de vosoritide dans l'étude 111-206 ou dans l'étude 111-208. Les variations des critères de jugement au cours du temps par rapport à l'inclusion sont présentées de manière descriptive.

Pour rappel, les analyses intermédiaires d'efficacité présentées dans le cadre de la demande d'inscription initiale avaient été réalisées avec un gel de base au 30/06/2020 pour les patients randomisés et au 7/09/2020 pour les patients sentinelles. Les résultats de trois nouvelles analyses intermédiaires d'efficacité ont été déposées par le laboratoire²². **Les principaux résultats issus de l'analyse intermédiaire la plus récente (gel de base au 25/02/2024) sont présentés à titre informatif ci-dessous.** A noter que les données fournies présentées par l'EMA dans l'EPAR correspondent à un gel de base au 26/01/2022.

²² Gels de base au 26/01/2022, 19/12/2022 et 25/02/2024.

A la date de ces analyses, tous les patients ayant terminé le traitement dans l'étude 111-206 (n=73/75) avaient été inclus dans l'étude d'extension 111-208. Sur les 73 participants traités, 31 avaient antérieurement reçu un placebo dans l'étude 111-206 et 42 du vosoritide.

Au commencement du traitement par vosoritide :

- 33 étaient âgés de 0 à < 24 mois, dont :
 - 11 de 0 à < 6 mois (patient le plus jeune : 4,5 mois),
 - 22 de ≥ 6 à < 24 mois,
- 40 étaient âgés de ≥ 24 mois, dont :
 - 34 de ≥ 24 à < 60 mois,
 - 6 de ≥ 60 mois (patient le plus âgé : 72 mois).

Les données disponibles selon la durée d'exposition et l'âge de début de traitement par vosoritide sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 9. Données disponibles par âge au gel de base du 25/02/2024 (études 11-206 et 111-208)

Age au début du traitement	Nombre de patients							
	Total	Traitement débuté dans l'étude 206	Traitement débuté dans l'étude 208	Durée de suivi cumulée				
				1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
0 à < 6 mois	11	11	0	11	11	10	3	0
≥ 6 à < 24 mois	22	12	10	21	21	14	10	1
≥ 24 à < 60 mois	34	19	15	34	32	29	19	10

* Les 6 participants qui ont reçu un placebo en 111-206 et ont commencé le traitement au vosoritide dans l'étude 111-208 à un âge ≥ 5 ans n'ont pas été inclus dans les analyses.

A la date de gel du 25/02/2024, 58 patients (79,5%) étaient toujours en cours de traitement par vosoritide. Quinze (20,5%) patients avaient arrêté définitivement l'étude dont :

- 5 patients âgés de 0 à < 24 mois au commencement du traitement (n=5/33, soit 15,2% de cette population) :
 - 2 dans la cohorte 0 à < 6 mois (n=2/11 soit 18,2%),
 - 3 dans la cohorte 6 à < 24 mois (n=3/22 soit 13,6%) ;
- 10 âgés de 24 mois ou plus au commencement du traitement (n=10/40, soit 25,0% de cette population), dont 9 dans la cohorte 24 à <60 mois (n=9/34 soit 26,5%) et 1 dans la cohorte 60 mois et plus (n=1/6 soit 16,7%).

Les raisons d'arrêt définitif d'étude ont été :

- 6 (8,2%) à la demande du patient (5 dans la cohorte des patients de ≥ 24 mois et 1 dans la cohorte des 0 à < 24 mois) dont :
 - 4 en raison de la pénibilité des injections ou des procédures (cohorte 24 à < 60 mois),
 - 1 en raison du fardeau lié au déplacement quotidien à l'hôpital (cohorte ≥ 60 mois),
- 1 patient en raison d'un événement indésirable (cohorte 0 à 6 mois).
- 8 patients (11,0%) pour une raison autre : 1 patient perdu de vue (cohorte des 0 à < 24 mois), 1 patient par manque de personnel soignant (cohorte 24 à < 60 mois) et 6 patients en raison de la fermeture par le sponsor d'un site au Japon (dont 1 dans la cohorte des 0 à < 24 mois et 4 chez les 2 à 5 ans).

Dans la population des nourrissons âgés de 0 à 24 mois (n=33), on observe une large variabilité dans l'évolution du Z-score moyen au cours du temps, souvent diminué par rapport à l'inclusion pour

le Z-score de la taille défini par rapport à la stature moyenne d'enfants non malades (baisse plus prononcée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois que chez ceux âgés de ≥ 6 à < 24 mois) et augmenté pour le Z-score de la taille défini par rapport à la stature d'enfants atteints d'achondroplasie non traités (plus importante chez les nourrissons âgés de ≥ 6 à < 24 mois que chez les plus jeunes âgés de moins de 6 mois).

Dans la population des enfants âgés de 2 à 5 ans (n=34), on observe également une large variabilité dans l'évolution du Z-score moyen au cours du temps, globalement amélioré par rapport à l'inclusion.

S'agissant de données descriptives exploratoires sans groupe contrôle, et compte tenu de la variabilité des variations observées et du biais d'attrition, ces données restent difficilement interprétables. Les données pour le Z-score de la taille (objectif principal) jusqu'à 156 semaines (3 ans) sont présentées à titre informatif dans le tableau 10 ci-après (moins de 60% des effectifs inclus dans les analyses ultérieures pour les cohortes 2 et 3).

Tableau 10. Etude 111-208 : Variation au cours du temps du Z-score de la taille (population FAS randomisée – gel de la base du 25/02/2024)

Z-score de la taille (SDS)	Z-score de la taille dérivé par rapport à la stature moyenne			Z-score de la taille dérivé par rapport à la stature d'enfants atteints d'achondroplasie non traités (cohortes US)		
	≥ 6 à < 24 mois (N=22)	0 à < 6 mois (N=11)	≥ 24 à < 60 mois (N=34)	≥ 6 à < 24 mois (N=22)	0 à < 6 mois (N=11)	≥ 24 à < 60 mois (N=34)
Inclusion						
n	22	11	34	22	11	34
Moyenne (ET)	-3,63 (0,75)	-3,42 (0,99)	-4,72 (1,04)	0,43 (0,73)	-0,05 (0,51)	0,22 (0,82)
Semaine 52						
n	21	11	34	21	11	34
Moyenne (ET)	-3,55 (0,65)	-4,05 (0,66)	-4,50 (0,98)	0,95 (0,61)	0,12 (0,43)	0,61 (0,92)
Variation moyenne (ET)	0,09 (0,46)	-0,64 (0,57)	0,09 (0,46)	0,55 (0,39)	0,17 (0,31)	0,39 (0,33)
Semaine 104						
n	21	11	32	21	11	32
Moyenne (ET)	-4,07 (0,84)	-4,38 (0,61)	-4,36 (1,14)	0,87 (0,86)	0,16 (0,42)	0,83 (1,06)
Variation moyenne (ET)	-0,42 (0,61)	-0,96 (0,63)	0,31 (0,75)	0,47 (0,57)	0,21 (0,42)	0,56 (0,48)
Semaine 156						
n	14	10	28	14	10	28
Moyenne (ET)	-3,79 (0,85)	-4,75 (0,57)	-4,28 (1,11)	1,27 (0,99)	0,25 (0,38)	1,06 (1,00)
Variation moyenne (ET)	-0,14 (0,82)	-1,56 (0,49)	0,37 (0,80)	0,79 (0,75)	0,21 (0,43)	0,79 (0,52)

Qualité de vie

Dans l'étude 111-206, la qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire à l'aide du score Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQoL), outil d'évaluation des résultats rapportés par les observateurs (ObsRO), développé pour tous les enfants âgés de 2 mois à 5 ans. A 52 semaines, il a été observé une variation moyenne de l'ordre de 4,3 points sur une échelle de 100 dans le groupe traité par vosoritide vs 3,7 dans le groupe placebo de la cohorte 1, mais des variations quasi nulles voire négatives dans les 2 cohortes < 2 ans).

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses descriptives, conduites à court terme et qui n'ont pas inclus l'ensemble des patients inclus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

A noter qu'une évaluation de l'indépendance fonctionnelle et du développement fonctionnel a également été conduite à titre exploratoire à partir des scores perfActivity of Daily Living and Functional Independence Measure-II (Wee-FIM II) et Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III).

Aucune autre nouvelle donnée de qualité de vie issue des études cliniques, notamment de l'étude d'extension 208, n'a été présentée par le laboratoire.

3.2.3 Comparaisons externes versus cohortes de patients non traités

De multiples approches analytiques incluant des analyses longitudinales et transversales, sans contrôle des risques d'erreurs, ont été utilisées pour comparer le Z-score de la taille et la taille en position debout des patients recevant du vosoritide dans les études 111-206/208 à un groupe contrôle, externe, apparié de patients atteints d'achondroplasie non traités. Deux cohortes externes indépendantes d'histoire naturelle de la maladie ont été utilisées comme deux source de contrôles :

- AchNH : les données d'histoire naturelle proviennent d'une étude américaine rétrospective multicentrique, dénommée CLARITY dans la publication Hoover-Fong 2021²³. Cette étude a inclus 1 374 patients, âgés de 0 à 75 ans, pour un total de 14 292 mesures de taille.
- Observationnelle/Placebo : les données d'observation de l'étude 111-901 (étude réalisée par BioMarin, précédemment évaluée par la CT lors de la primo-inscription) ont été regroupées avec les données d'observation de l'étude 111-206 et les données de suivi des groupes placebo des études 111-301 et 111-206. Ce groupe inclut 369 patients, âgés de 0 à 15 ans.

Les données les plus récentes présentées par le laboratoire sont issues d'une analyse avec un gel de base au 25/02/2024.

Globalement, on observe des discordances sur les effets du vosoritide *versus* l'histoire naturelle selon la méthode utilisée et la date d'évaluation, avec des tailles d'effet nettement moindres et des discordances plus importantes chez les patients < 6 mois.

Selon le type d'analyse (longitudinale/transversale) et de contrôles, la différence estimée à 3 ans entre les patients traités par vosoritide et ceux des cohortes non traitées était comprise :

- Chez les patients âgés de 0 à 6 mois (analyses portant n=10/11 patients traités par vosoritide) : entre +0,32 (-0,21 ; 0,85) et +0,64 SDS (0,31 ; 0,98) pour le Z-score de la taille et entre +1,06 cm (-0,83 ; 2,95) et +1,87 cm (0,71 ; 3,02) pour la taille ;
- Chez les patients âgés de 6 à 24 mois (analyses portant sur n=14/22 patients traités par vosoritide) : entre +0,68 (0,36 ; 1,00) et +0,94 SDS (0,57 ; 1,32) pour le Z-score de la taille et entre +3,52 cm (2,16 ; 4,87) et +3,78 cm (1,78 ; 5,78) pour la taille.
- Chez les patients âgés de 24 à 60 mois (analyses portant sur n=29/34 patients traités par vosoritide) : entre +0,55 (0,22 ; 0,87) et +0,84 SDS (0,59 ; 1,09) pour le Z-score de la taille et entre +2,92 cm (1,57 ; 4,27) et +3,99 cm (2,77 ; 5,21) pour la taille.

²³ Hoover-Fong, J.E., Schulze, K.J., Alade, A.Y., et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis. 2021. 16(1): p. 522.

3.3 Données de tolérance

3.3.1 Nouvelles données chez les enfants âgés de ≥ 2 à < 5 ans (réévaluation) : résultats finaux de l'étude de phase II 111-206 et nouvelle analyse intermédiaire de l'étude d'extension 111-208

A la date de réalisation des analyses présentées (gel de base au 26/02/2022 pour l'étude 111-206 et au 22/02/2023 pour l'étude 111-208), l'exposition totale au vosoritide sur l'ensemble des études était de 715,89 patients-années (459 patients-années supplémentaires depuis l'AMM initiale).

→ Etude de phase II 111-206 (résultats finaux)

Pour rappel, les données chez les patients âgés de 2 à 5 ans sont issues de la cohorte 1 de l'étude (n=19 dans le groupe vosoritide et n=16 dans le groupe placebo).

A la date de l'analyse finale, la durée moyenne du traitement dans la cohorte 1 était d'environ 1 an dans les deux groupes de traitement (367 jours). L'ensemble des patients de la cohorte 1 a rapporté au moins un EI. L'incidence des EI graves (EIG) était faible, avec un seul patient de chaque groupe.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Dans la cohorte 1 :

- Les EI rapportés plus fréquemment dans le groupe vosoritide étaient essentiellement de type « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (84,2% versus 62,5%), différence portée par les réactions au site d'injection. Aucun EI grave n'a été rapporté dans la cohorte 1.
- Aucun EI n'a conduit à l'arrêt définitif du traitement.
- Les arrêts temporaires du traitement en raison d'un EI ont été plus fréquents dans le groupe placebo que le groupe vosoritide (37,5% (n=6/16) versus 21,1% (n=4/19)). Dans le groupe vosoritide, il s'agissait d'EI non graves, généralement liés à des maladies infantiles courantes (aucun cas lié à une réaction au site d'injection).
- L'incidence des EI considérés liés au traitement était de 84,2% dans le groupe vosoritide et de 43,8% dans le groupe placebo, le plus souvent des réactions au site d'injection. Aucun EIG n'a été considéré lié au traitement.
- S'agissant des EI d'intérêt, les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes sous vosoritide que sous placebo (84,2% versus 37,5%), en particulier celles de grade ≥ 2 ou d'une durée > 24 heures, et il a été rapporté 1 cas d'hypotension dans chaque groupe.
- Aucun décès n'a été rapporté.

→ Etude d'extension 111-208 (nouvelle analyse intermédiaire - gel de base au 22/02/2023)

Les données fournies sont issues d'une analyse intermédiaire à la date de gel de la base du 25/02/2023. A cette date, la durée moyenne de traitement dans la cohorte 1 des patients âgés de ≥ 24 à < 60 mois (n=34) était de 1 253 ($\pm$ 303,1) jours, soit un peu plus de 3 ans.

La majorité des patients de la cohorte 1 a rapporté au moins un EI (n=33/34 soit 97,1%). Les plus fréquemment rapportés ont été infection des voies respiratoires supérieures (44,1 %) et fièvre (44,1 %), ainsi que d'autres EI reflétant généralement les maladies couramment rencontrées dans cette population.

L'incidence des EI liés au traitement était de 52,9 % (n=18/34). Les plus fréquents ont été les érythèmes au point d'injection (n=3 soit 8,8 %), les réactions au point d'injection (n=2 soit 5,9 %) et les indurations au point d'injection (n=2 soit 5,9 %). Aucun n'a été jugé comme grave.

L'incidence des EIG a été de 14,7 % (n=5/34), tous survenus chez 1 seul patient.

Aucun arrêt définitif du vosoritide en raison d'un EI n'a été rapporté dans cette cohorte.

L'incidence des EI ayant conduit à une interruption temporaire du traitement était de 35,3% (n=12/34), dont 5,9% (n=2/34) en raison d'un EIG (1 cas d'apnée du sommeil et 1 cas de vomissements).

S'agissant des EI d'intérêt (EII) :

- L'incidence des EII a été de 52,9 % dans la cohorte 1.
- Les EII les plus fréquemment rapportés ont été les réactions au site d'injection (50,0 % ; 14,7% pour celles d'une durée > 24h) et les EI d'hypersensibilité (38,2 %).
- Les EII d'hypersensibilité les plus fréquemment rapportés ont été le rash (20,6 %) et l'eczéma (11,8 %). Aucun n'a conduit à une interruption de traitement.
- Parmi les réactions au site d'injection d'une durée > 24 heures, les plus fréquemment rapportés ont été les érythèmes (n=3 soit 8,8 %), les réactions au point d'injection (n=2 soit 5,9 %) et les indurations (n=2 soit 5,9 %).
- Un cas d'hypotension a été rapporté par 1 patient (asymptomatique).
- Aucun EII d'anaphylaxie, de modification du rythme cardiaque, de nécrose avasculaire ou ostéonécrose, de glissement de l'épiphyse fémorale supérieure n'a été rapporté. Une fracture a été rapportée chez 1 patient (2,9 %).
- Aucun EI ayant conduit au décès n'a été rapporté.

3.3.2 Données chez les enfants âgés de 4 mois à 2 ans (extension d'indication)

A la date des analyses présentées (gel de base au 26/01/2022 pour l'étude 111-206 et au 22/02/2023 pour l'étude 111-208), l'exposition totale au vosoritide sur l'ensemble des études était de 715,89 patients-années (459 patients-années supplémentaires depuis l'AMM initiale). **L'exposition au traitement chez les participants âgés de moins de 2 ans était de 59,77 patients-années.**

Étude de phase II 111-206 (résultats finaux – gel de base au 26/01/2022)

Pour rappel, les données chez les patients âgés de 4 mois à 2 ans sont issues des cohortes 2 et 3 de l'étude (n=24 dans le groupe vosoritide et n=16 dans le groupe placebo).

L'ensemble des patients des cohortes 2 et 3 a rapporté au moins un EI. L'incidence des EI graves (EIG) a été faible et n'est pas apparue plus élevée dans le groupe vosoritide que dans le groupe placebo (2 patients versus 5 patients). Aucun EIG n'a été considéré comme lié au vosoritide dans les cohortes 2 et 3.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Dans les cohortes 2 et 3 :

- Les EI rapportés plus fréquemment dans le groupe vosoritide que sous placebo étaient essentiellement les réactions au site d'injection.
- Les EI rapportés avec une incidence > 20% dans le groupe vosoritide ont été :
 - Cohorte 2 : érythème au site d'injection (75,0% dans le groupe vosoritide et 37,5% dans le groupe placebo), réaction au site d'injection (66,7% et 25,0%), rhinopharyngite (50% et 25%), poussée dentaire (41,7% et 75,0%), fièvre (33,3% et 50,0%), infection virale (33,3% et 0%), vomissement (33,3% et 37,5%), conjonctivite (25,0% et 37,5%), otite moyenne (25% dans les 2 groupes) et infection des voies respiratoires supérieures (25,0% et 37,5%).

- Cohorte 3 : érythème au site d'injection (83,3% dans le groupe vosoritide et 75,0% dans le groupe placebo), réaction au site d'injection (83,3% et 62,5%), fièvre (58,3% et 100,0%), poussée dentaire (58,3% et 50,0%), congestion nasale (33,3% et 50,0%), infection des voies respiratoires supérieures (33,3% et 25,0%), diarrhée (25,0% dans les 2 groupes de traitement), infection de l'oreille (25,0% et 12,5%), rhinopharyngite (25,0% et 12,5%) et infection virale (25% et 37,5%).
- L'incidence des EI considérés comme liés au traitement était plus élevée dans le groupe vosoritide que dans le groupe placebo, le plus souvent des réactions au site d'injection :
 - Dans la cohorte 2 : réaction au site d'injection (66,7% et 25,0%), érythème au site d'injection (75,0% et 37,5%), masse au site d'injection (16,7% et 0%), gonflement au site d'injection (8,3% et 0%) et ecchymoses au site d'injection (16,7% et 0%).
 - Dans la cohorte 3 : réaction au site d'injection (83,3% et 62,5%), érythème au site d'injection (83,3% et 75,0%) et urticaire au site d'injection (16,7% et 12,5%).
- S'agissant des EI d'intérêt, les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes sous vosoritide que sous placebo (cohorte 2 : 83,3% versus 50,0% ; cohorte 3 : 91,7% versus 75,0%), en particulier celles de grade ≥ 2 ou d'une durée > 24 heures, et il a été rapporté 1 cas d'hypotension sous vosoritide dans la cohorte 3 (8,3%) et 1 cas sous placebo dans la cohorte 2. Une hypersensibilité a été rapportée chez 5 patients du groupe vosoritide et chez 3 patients du groupe placebo dans les 2 cohortes (EI non graves). Aucun cas de modification du rythme cardiaque, de nécrose avasculaire ou ostéonécrose, de glissement de l'épiphyse fémorale supérieure ou d'anaphylaxie n'a été rapporté au cours de cette étude.
- Les arrêts temporaires du traitement en raison d'un EI ont été plus fréquents dans les groupes placebo que les groupes vosoritide (41,7% dans les groupes vosoritide). Dans les groupes vosoritide, il s'agissait d'EI généralement liés à des maladies infantiles courantes (aucun cas lié à une réaction au site d'injection) et non graves à l'exception d'un cas.
- Un décès a été rapporté dans la cohorte 3 dans le groupe vosoritide (mort subite du nourrisson chez un patient présentant une morbidité respiratoire préexistante, considéré comme non lié au traitement). Il s'agit du seul événement déclaré comme ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement.

Étude d'extension 111-208 (nouvelle analyse intermédiaire - gel de base au 22/02/2023)

Les données fournies sont issues d'une analyse intermédiaire à la date de gel de la base du 25/02/2023. A cette date, la durée moyenne de traitement par vosoritide était de :

- Cohorte 2 des patients âgés de ≥ 6 à < 24 mois : 990,4 (395,0) jours, soit environ 2,7 ans,
- Cohorte 3 des patients âgés de 0 à < 6 mois : 998,4 (179,6) jours, soit environ 2,7 ans.

L'ensemble des patients des cohortes 2 et 3 a rapporté au moins un EI.

L'incidence des EI liés au traitement était plus faible dans le groupe de patients âgés de ≥ 6 à < 24 mois que dans le groupe de patients âgés de 0 à < 6 mois ($n=5$ soit 22,7% et $n=4$ soit 36,4%), de même pour l'incidence des EIG ($n=4$ soit 18,2% et $n=4$ soit 36,4%) et celle des EI ayant conduit à une interruption temporaire du traitement ($n=12$ soit 54,5% et $n=9$ soit 81,8%).

Comme dans l'étude 111-206, mais avec une incidence plus faible, les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (avec une incidence $>10\%$) ont été des réactions au site d'injection :

- Chez les patients âgés de ≥ 6 à 24 mois : réaction au site d'injection (18,2%).
- Chez les patients âgés de 0 à < 6 mois : érythème au site d'injection (27,3%) et réaction au site d'injection (18,2%).

Un seul EI, grave, a conduit à l'arrêt définitif du traitement dans le groupe d'âge 0 à < 6 mois (malformation vasculaire, considérée comme congénitale).

S'agissant des EI d'intérêt (EII) :

- L'incidence des EII a été plus élevée dans le groupe 3 que dans le groupe 2 (90,9% et 45,5%).
- Les EII les plus fréquemment rapportés chez les patients âgés de ≥ 6 à < 24 mois et chez ceux âgés de 0 à < 6 mois ont été l'hypersensibilité (45,4% dans chaque groupe d'âge) et les réactions au site d'injection d'une durée > 24 h (respectivement 22,7% et 36,4%). L'EII d'hypersensibilité le plus fréquemment rapporté était l'éruption (22,7% chez les patients âgés de ≥ 6 à < 24 mois et 27,3% chez les patients âgés de 0 à < 6 mois). L'ensemble de ces EII d'hypersensibilité était considéré comme non grave.
- L'ensemble des réactions au site d'injection était de grade 1. Parmi ces EII d'une durée > 24 heures, les plus fréquemment rapportés étaient les réactions au site d'injection (18,2% dans chaque groupe d'âge) et les érythèmes au site d'injection (4,5% chez les patients âgés de ≥ 6 à < 24 mois et 27,3% chez les patients âgés de 0 à < 6 mois).
- Une hypotension a été rapportée chez 1 patient âgé de 0 à < 6 mois. Cet EII symptomatique était de grade 1.
- Aucun EII de modification du rythme cardiaque, de nécrose avasculaire ou ostéonécrose, de glissement de l'épiphyse fémorale supérieure ou de fracture n'a été rapporté.
- Un cas d'anaphylaxie (urticaire et toux) a été rapporté chez un patient âgé de ≥ 6 à < 24 mois. Cet EII de grade 1 a été considéré comme non grave et non lié au traitement.
- Aucun EI ayant conduit au décès n'a été rapporté.

3.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables (EI) chez les patients traités par vosoritide sont les suivants :

- EI très fréquents ($\geq 1/10$) : hypotension, vomissements, réaction au site d'injection et augmentation de la phosphatase alcaline,
- EI fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) : syncope, présyncope, sensation vertigineuse, nausée et fatigue.
- EI peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$) : hypertrichose. A noter que ce risque a été identifié postérieurement à l'évaluation initiale par la CT de 2021.

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

Le RCP précise par ailleurs :

- Diminution de la pression artérielle :
 - Dans l'étude ACH 111-301 chez des patients âgés de 5 ans et plus, 13 % des patients traités par vosoritide ont présenté des diminutions transitoires de la pression artérielle qui ont disparu sans intervention contre 5 % des patients sous placebo.
 - Dans l'étude 111-206, chez des patients âgés de 4 mois à 5 ans, des diminutions de la pression artérielle ont été rapportées par 5% des patients traités par vosoritide contre 2 patients (6 %) sous placebo (patients âgés de 2 à 5 ans : 1 patient dans chaque groupe ; patients âgés de 6 mois à 2 ans : aucun patient versus 1 patient ; patients âgés de moins de 6 mois : 1 patient versus aucun). Tous ces événements étaient transitoires, ont disparu sans intervention et n'ont pas nécessité de restriction du traitement.
- Réactions au site d'injection :

- Dans tous les groupes d'âge, les réactions au site d'injection étaient transitoires et n'ont pas nécessité de restriction du traitement.
- Dans l'étude ACH 111-301, chez les patients âgés de 5 ans et plus, 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 par vosoritide 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. 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 (modérés).
- Dans l'étude 111-206, chez les patients âgés de moins de 5 ans, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 86 % des patients traités par vosoritide contre 53 % des patients sous placebo. Les patients traités par vosoritide et qui ont présenté des réactions au site d'injection ont rapporté une médiane de 224 événements, alors que les patients sous placebo ont rapporté une médiane de 114 événements, sur une période de 52 semaines. Toutes les réactions étant de grade 1 (légères).
- Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés chez 35 % des 131 patients âgés de 5 ans ou plus atteints d'achondroplasie traités par vosoritide à raison de 15 µg/kg/jour (évaluation pendant 240 semaines au maximum). Chez les patients âgés de moins de 5 ans, 19 % des patients traités par vosoritide (n=8/43) ont été testés positifs aux AAM et tous les patients du groupe placebo ont été testés négatifs aux AAM. Tous les patients positifs aux AAM ont néanmoins été testés négatifs aux anticorps neutralisants anti-vosoritide. Aucun lien n'a été établi entre la positivité aux AAM et la sécurité, l'efficacité ou la pharmacocinétique du vosoritide.

A noter que les nouvelles données disponibles chez les patients âgés de 5 ans et plus (nouvelles analyses à plus long terme de l'étude 302) n'ont pas mis en évidence de nouveau risque lié au traitement par vosoritide.

3.3.4 Données issues du PGR

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) du vosoritide a été actualisé depuis la précédente évaluation, avec une version en vigueur datée du 14 septembre 2023 (version 3.4) dont le résumé est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	– Erreur médicamenteuse liée au changement de type de seringue.
Informations manquantes	– 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 sujets de 4 mois à 5 ans.

A noter que depuis le dernier examen par la CT :

- Le risque d'erreur médicamenteuse liée au changement de type de seringue a été ajouté comme risque important identifié ;
- Les informations manquantes ont été mises à jour avec l'ajout de l'utilisation chez les patients âgés de 4 mois à 2 ans, afin de s'aligner sur l'extension d'AMM obtenue en octobre 2024.

3.4 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a présenté les données issues du 3^{ème} PSUR couvrant la période du 26/08/2022 au 25/02/2023 et des PBRER 4 et 5 (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) couvrant la période du 26/02/2023 au 26/02/2024. Tous ces rapports ont été soumis et évalués par l'EMA. Pour rappel, VOXZOGO (vosoritide) a obtenu l'AMM en Europe le 26/08/2021.

Depuis le premier lancement du produit jusqu'au 25 août 2023, l'exposition à VOXZOGO était de 2 219 patients dans les 34 pays qui ont autorisé sa commercialisation.

Aucune action n'a été prise par les autorités sanitaires pour raison de tolérance au cours de la période couverte par ces PSUR et PBRER.

Au cours de la période couverte par ces rapports, le risque d'hypertrichose a été identifié comme nouvel effet indésirable.

La réaction au point d'injection et l'hypotension restent des risques identifiés associés au vosoritide. Il n'y a pas eu d'effets indésirables liés à une croissance squelettique disproportionnée, d'effets cardiovasculaires significatifs ou de preuves d'« effets hors cible », qui font tous l'objet d'une surveillance.

A noter que dans le cadre de l'évaluation du PBRER 5, au vu des données disponibles concernant le risque d'hypersensibilité issues des essais cliniques et des rapports spontanés, l'EMA a demandé au laboratoire que dans le prochain PSUR soit fourni une analyse critique cumulative de tous les cas de réactions d'hypersensibilité rapportés à partir des essais cliniques, de la littérature publiée et du contexte post-commercialisation (la section 4.8 du RCP actuel ne contient pas d'informations sur les réactions d'hypersensibilité liées à l'utilisation du vosoritide).

3.5 Synthèse des données d'utilisation

Aucune donnée portant sur les patients âgés de 2 à 5 ans n'a été présentée par le laboratoire.

3.6 Modification du parcours de soins

VOXZOGO (vosoritide) s'administre par injection sous-cutanée quotidienne et est indiqué au long cours (jusqu'à atteinte de la taille finale adulte).

Le RCP recommande que les patients soient 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.

3.7 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Études cliniques interventionnelles		
Etude 111-209 ^{24,25} (NCT04554940)	Etude de phase II, randomisée, en ouvert, contrôlée versus l'absence d'intervention, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance du vosoritide chez des enfants âgés de < 1 an à risque de décompression cervico-médullaire par chirurgie. L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer l'efficacité du vosoritide, avec comme principal critère de jugement secondaire la variation du volume total du foramen magnum (mesure volumétrique par IRM).	1er trimestre 2028

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Études en vie réelle		
Etude 111-603 ACORN (EUPAS47514)	Étude multicentrique non interventionnelle visant à évaluer la sécurité à long terme chez des patients atteints d'achondroplasie et traités par Voxzogo (vosoritide).	Date du rapport final de l'étude : Prévue : 31/12/2035
Etude 111-604	Étude observationnelle : enquête sur l'utilisation du vosoritide injectable sous-cutané pour évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme chez les patients atteints d'achondroplasie au Japon.	Date du rapport final de l'étude : Prévue en 2032
Etude 111-605 VISTA	Étude observationnelle : enquête en ligne auprès des patients et des soignants pour comprendre l'expérience vécue par les enfants atteints d'achondroplasie aux États-Unis.	Date du rapport final de l'étude : Prévue en mars 2028

A noter que les études d'extension 111-302, 111-205 et 111-208 sont toujours en cours.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le syndrome de Turner, l'hypochondroplasie, d'autres pathologies génétiques de petite taille, dans les mucopolysaccharidoses MPS IVA ou VI et chez les patients atteints de petite taille idiopathique.

4. Discussion

La demande d'inscription chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans et de réévaluation chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans repose principalement sur une même étude, à savoir l'étude de phase II 111-206, randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle, qui a inclus des nourrissons et des enfants âgés de moins de 5 ans à l'instauration du traitement.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du vosoritide sur la croissance et sa tolérance après 52 semaines de traitement. Au total, 75 patients ont été inclus dans l'étude (population

²⁴ Savarirayan R, Irving M, Maixner W, Thompson D, Offiah AC, Connolly DJ, Raghavan A, Powell J, Kronhardt M, Jeha G, Ghani S, Fischeleva E, Day JR. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery. Sci Prog. 2021 Jan-Mar;104(1).

²⁵ [Study Details | A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia | ClinicalTrials.gov](#)

FAS), dont 64 patients randomisés (32 dans le groupe vosoritide et 32 dans le groupe placebo) et 11 patients sentinelles.

Les patients étaient répartis en 3 cohortes d'âge, avec des inclusions stratifiées et réalisées séquentiellement par cohorte d'âge, et la randomisation était effectuée au sein de chaque cohorte :

- les patients âgés de moins de 2 ans étaient inclus dans les cohortes 2 (≥ 6 à < 24 mois) et 3 (0 à < 6 mois), avec respectivement 16 et 17 patients randomisés,
- les patients plus âgés dans la cohorte 1 (≥ 2 à < 5 ans), avec 31 patients randomisés.

Pour rappel, l'évaluation initiale chez les patients âgés de 2 à 5 ans reposait essentiellement sur les données descriptives sur 4 patients sentinelles de la cohorte 1. L'AMM dans cette population était également soutenue, d'après l'EMA, par les données recueillies chez les enfants âgés de ≥ 5 ans²⁶. Des données confirmatoires étaient attendues par l'EMA (obligation dans le cadre de l'AMM initiale de fournir les résultats finaux de l'étude 111-206).

Résultats d'efficacité chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans (extension d'indication)

Au total, après 52 semaines de traitement, cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes vosoritide et placebo (populations FAS randomisées ; analyses principales) au sein de chacune des cohortes 2 et 3, de même que sur la population des cohortes 2 et 3 groupées, selon une analyse post-hoc réalisée à la demande de l'EMA :

- sur le critère de jugement principal qui était la variation du Z-score de la taille depuis l'inclusion. Les résultats des analyses de sensibilité définies au protocole dans la population « PP randomisée » et celle dans la population « FAS randomisée avec une évaluation disponible à 52 semaines », uniquement réalisées sur l'ensemble des 3 cohortes groupées, ont tous été cohérents avec ceux de l'analyse principale (absence de différence statistiquement significative mise en évidence entre les groupes). Seule l'analyse complémentaire réalisée en incluant les patients sentinelles non randomisés (population « FAS ») sur l'ensemble des 3 cohortes regroupées a montré une différence statistiquement significative en faveur du vosoritide.
- sur les principaux critères de jugement secondaires (considérés comme les critères secondaires « clés » dans le protocole) qu'étaient la variation de la taille en position debout, la variation de la vitesse de croissance annualisée (VCA) et la variation du ratio des segments supérieurs et inférieurs du corps.

Les données issues de l'étude d'extension en ouvert 111-208 à 3 ans, disponibles pour 24 des 33 patients de moins de 2 ans, suggèrent un Z-score de la taille défini par rapport à la stature moyenne d'enfants non malades diminué par rapport à l'inclusion (avec une baisse plus prononcée chez les nourrissons de moins de 6 mois) et un Z-score de la taille défini par rapport à la stature d'enfants atteints d'achondroplasie non traités augmenté. Cependant, on observe une variabilité importante de la réponse. A noter qu'à la date de l'analyse, 15,2% des patients de moins de 2 ans avaient arrêté prématurément l'étude (20,5% sur l'ensemble des patients de l'étude).

Il n'a pas été montré de bénéfice sur la qualité de vie dans cette population.

²⁶ L'octroi de l'AMM initiale était accompagné d'une demande de mise à disposition des résultats finaux de l'étude 111-206 afin d'évaluer davantage l'efficacité du vosoritide chez des patients âgés de 2 à 5 ans.

Nouveaux résultats d'efficacité chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans (réévaluation à la demande de la CT)

Pour la cohorte 1, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative au seuil de 5% versus placebo sur le critère de jugement principal qui était la variation du Z-score de la taille à 52 semaines avec une taille d'effet de +0,33 DS ; IC95% [0,00 ; 0,67] ($p=0.051$). S'agissant des critères secondaires clés, les résultats montrent un effet statistiquement significatif uniquement sur la variation de la VCA (+1,10 cm/an ; IC95% [0,13 ; 2,07] ; $p=0,028$).

Les nouvelles données issues de l'étude d'extension en ouvert 111-208 à 3 ans, disponibles pour 29 des 34 patients ayant débuté le traitement entre l'âge de 2 ans et 5 ans, suggèrent un Z-score globalement amélioré par rapport à l'inclusion, avec néanmoins une large variabilité de la réponse. A noter qu'à la date de l'analyse, 26,5% ($n=9/34$) des patients issus de la cohorte 1 avaient arrêté prématurément l'étude (20,5% sur l'ensemble des patients de l'étude). Il s'agissait pour 4 patients (11,7%) d'un arrêt lié à la pénibilité des injections ou des procédures de l'étude.

Il n'a pas été montré de bénéfice sur la qualité de vie dans cette population.

Données de tolérance

Dans les études 111-206 et 111-208, le profil de tolérance est apparu acceptable et globalement similaire à celui déjà connu pour les patients de plus de 5 ans, avec parmi les EI les plus fréquents des réactions au site d'injection et des cas d'hypersensibilité (tous considérés comme non graves). Les cas d'hypotension ont été rares. On note néanmoins un taux de réactions au site d'injection plus élevé chez les patients les plus jeunes avec, sur une période de 52 semaines, une médiane de 224 événements chez les patients âgés de moins de 5 ans contre 76 événements chez les enfants plus âgés. Les nouvelles données disponibles chez les patients âgés de ≥ 2 à 5 étaient cohérentes celles initialement analysées par la Commission.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Comme mentionné par la Commission lors de son évaluation initiale portant sur les patients âgés de 2 ans et plus, un bénéfice sur la croissance à débiter le plus précocement possible le traitement par vosoritide pouvait être attendu. Les nouvelles données disponibles ne permettent pas de valider formellement cette hypothèse. Si la supériorité du vosoritide par rapport au placebo n'a pas pu être démontrée dans l'étude 111-206, les données disponibles suggèrent un gain sur la taille (Z-score de la taille notamment, critère plus pertinent que la VCA qui varie très rapidement au cours des premières années de vie), dans les 3 cohortes d'âge. On note néanmoins des tailles d'effet moindres chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans, sans que l'on puisse dire à ce jour si cette différence est liée à un manque de puissance de l'étude (effectifs faibles et grande variabilité de la vitesse de croissance à cet âge) ou à un effet moindre du vosoritide (bases physiologiques différentes de la croissance par rapport aux enfants âgés de plus de 2 ans).
- Le choix d'analyser les résultats sur l'ensemble de la population ou par cohorte n'apparaît pas clairement dans le plan d'analyse statistique. D'un point de vue clinique, il semble pertinent de distinguer les résultats selon l'âge des patients à l'instauration du traitement, compte tenu de la dynamique de croissance très différente avant et après l'âge de 2 ans. Ce choix reste cependant sans impact sur les conclusions issues des résultats de l'étude, compte tenu de l'absence d'effet statistiquement significatif observé sur le critère de jugement principal à la fois au sein de chaque cohorte et sur la population globale (populations FAS randomisées). On notera de plus l'absence d'hypothèses définies a priori, de prise en compte de la multiplicité des tests et des

analyses, ce qui conduit également à considérer les résultats sur les critères secondaires comme exploratoires.

- Dans l'étude 111-206, des analyses comparatives complémentaires ont été conduites sur la population « FAS » qui incluait les patients sentinelles. La prise en compte dans ces analyses de patients non randomisés, et qui présentaient des caractéristiques à l'inclusion différentes des patients randomisés, est source de biais de confusion qui peut conduire à une surestimation des différences observées versus placebo. Ainsi, il convient de considérer les résultats des analyses conduites sur la population « FAS randomisée » plutôt que celles sur la population « FAS ».
- Au-delà du gain sur la taille, l'objectif de la prise en charge de l'achondroplasie vise à traiter les complications de la maladie telles que les complications ORL et les sténoses du foramen magnum pouvant nécessiter des interventions neurochirurgicales chez les patients les plus jeunes. Un bénéfice du vosoritide sur ces aspects importants de la maladie n'est à ce jour pas démontré. On peut noter des résultats exploratoires suggérant un effet positif du vosoritide sur le développement de certains volumes faciaux et la surface du foramen magnum chez les patients les plus jeunes dans l'étude 111-206, mais dont l'éventuel impact clinique reste à ce jour incertain. A noter que ces données exploratoires ont toutefois été considérées comme support de l'AMM chez les moins de 2 ans.
- Les données documentant l'efficacité du vosoritide au-delà d'1 an reposent sur l'étude d'extension 111-208, dont les résultats sont difficilement interprétables en l'absence de bras comparateur et en raison du biais d'attrition. Des comparaisons externes ont été fournies par le laboratoire, dont l'objectif était de comparer à plus long terme l'effet du vosoritide sur la croissance, sur la base des données des études 111-206/208, à deux cohortes d'histoire naturelle de la maladie. Leurs limites méthodologiques importantes ne permettent toutefois aucune conclusion robuste à partir des résultats observés. On peut notamment souligner :
 - Les nombreuses analyses effectuées, sans aucun contrôle des risques d'erreurs, utilisant soit les données longitudinales, soit les données transversales (parfois combinées),
 - Un biais de sélection lié à l'inclusion de sujets sentinelles, possiblement sélectionnés,
 - Un biais d'attrition, avec des sujets analysés en nombre moindre au fil du temps,
 - Un possible biais de confusion lié à l'appariement partiel (non effectué sur certaines analyses longitudinales) des données,
 - Une large variabilité dans l'effet estimé sur l'évolution du Z-score moyen au cours du temps, souvent diminué par rapport à l'inclusion, avec des données éparses sur les groupes d'âge les plus jeunes, des tailles d'effet moindres chez les < 6 mois, et des discordances sur les effets retrouvés versus l'histoire naturelle selon la méthode, les données (notamment les contrôles) et la date d'évaluation (l'effet augmentant avec le temps, possiblement en lien avec un biais d'attrition).
- 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 donc incertain.
- Bien que la tolérance du traitement à court terme apparaisse acceptable, on notera cependant des réactions au site d'injection plus nombreuses chez les patients âgés de moins de 5 ans en comparaison à ceux plus âgés.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact supplémentaire du vosoritide sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré dans le traitement de l'achondroplasie dans la population âgée de 4 mois à moins de 5 ans.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La spécialité VOXZOGO (vosoritide), qui s'administre par injection sous-cutanée quotidienne, est à ce jour le seul médicament disposant d'une AMM dans le traitement de l'achondroplasie. Il s'agit d'un traitement de première intention dans la prise en charge des patients âgés de 4 mois et plus, dont l'instauration et le suivi doivent être effectués par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques.

Chez les patients débutant le traitement à partir de l'âge de 5 ans, le bénéfice du vosoritide a été démontré de façon robuste sur le Z-score de la taille et sur la vitesse de croissance.

L'intérêt d'une instauration plus précoce n'est toutefois pas formellement établi, eu égard aux principales données cliniques dont on dispose chez les patients âgés de 4 mois à moins de 5 ans, issues d'une étude contrôlée randomisée. En effet, bien que ces données suggèrent un bénéfice du vosoritide en comparaison au placebo sur les principaux critères de croissance après 1 an de traitement, il n'a pas été mis en évidence d'effet statistiquement significatif sur le Z-score de la taille qui était le critère de jugement principal de l'étude. A noter de plus qu'il a été observé des tailles d'effet moindres chez les patients ayant débuté le traitement avant l'âge de 2 ans que chez ceux l'ayant débuté entre 2 et 5 ans. Des données recueillies à titre exploratoire suggèrent par ailleurs un effet positif du vosoritide sur certains volumes faciaux et sur la surface du foramen magnum chez les patients les plus jeunes, dont l'éventuel impact clinique reste toutefois incertain à ce jour. Ainsi, au regard de ces données encourageantes bien que d'un faible niveau de preuve, du profil de tolérance globalement acceptable, et de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse, il paraît raisonnable de proposer la mise en place du traitement par vosoritide à un âge le plus précoce possible.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

Extension d'indication chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans et réévaluation chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans

- ➔ L'achondroplasie est une maladie rare et grave, dont les complications sont multiples et très fréquentes (complications fonctionnelles, respiratoires, neurologiques, psychologiques, ...).
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Eu égard à la qualité de la démonstration de son efficacité, la Commission considère que le rapport efficacité/effets indésirables du vosoritide est mal établi (cf. discussion) :
 - Pour les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans (extension d'indication) ;
 - Pour les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans (les nouvelles données fournies dans le cadre de la réévaluation sont de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission qui s'étaient appuyées sur des données très préliminaires).

En effet, bien que les résultats finaux de l'étude contrôlée 111-206 ayant inclus des patients âgés de moins de 5 ans suggèrent un effet positif du vosoritide à 1 an sur certains critères de mesure de la taille, on ne peut conclure de façon robuste à sa supériorité par rapport au placebo du fait des résultats non concluants sur le critère de jugement principal qui était la variation du Z-score de la taille (absence de différence statistiquement significative), et ce dans les 3 cohortes d'âge.

→ Il s'agit d'un traitement de 1ère intention en l'absence de thérapie disponible.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical non couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré de façon robuste sur la morbi-mortalité et sur la 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), poudre et solution pour injection sous-cutanée, est faible dans le périmètre de l'indication AMM faisant l'objet de l'évaluation :

- Patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans (extension d'indication AMM) ;
- Patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans (les nouvelles données fournies dans le cadre de la réévaluation sont de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission).

La Commission donne un avis favorable :

- A l'inscription de l'inscription de VOXZOGO (vosoritide), poudre et solution pour injection sous-cutanée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication AMM chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans et aux posologies de l'AMM.
- Au maintien de l'inscription de VOXZOGO (vosoritide), poudre et solution pour injection sous-cutanée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'une étude de phase II contrôlée randomisée en double aveugle ayant évalué le vosoritide chez des patients âgés de 4 mois à moins de 5 ans, qui ne permettent pas de conclure de façon robuste à sa supériorité par rapport au placebo après 52 semaines de traitement sur les principaux critères de croissance évalués, notamment sur le critère de jugement principal cliniquement pertinent qui était la variation du Z-score de la taille (différence non statistiquement significative), aussi bien dans les cohortes de patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans que dans la cohorte de ceux âgés de 2 ans à moins de 5 ans,
- du niveau de preuve de ces nouvelles données chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans, supérieur à celui des données disponibles pour l'évaluation initiale qui étaient uniquement descriptives et portaient sur 4 patients,
- de l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie dans cette population, celle-ci étant particulièrement impactée dans cette maladie,
- des limites méthodologiques majeures des comparaisons externes fournies, qui ne permettent aucune conclusion formelle quant à un éventuel bénéfice à plus long terme du vosoritide versus l'absence de traitement,
- du profil de tolérance, globalement similaire à celui déjà observé chez les patients de 5 ans et plus, mais marqué par davantage de réactions au site d'injection en particulier chez les patients les plus jeunes,

la Commission considère que VOXZOGO (vosoritide), poudre et solution pour injection sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle de l'achondroplasie dans le périmètre de l'indication AMM faisant l'objet de l'évaluation :

- **Patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans (extension d'indication) ;**
- **Patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans (les nouvelles données fournies dans le cadre de la réévaluation sont de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission).**

5.5 Population cible

La population cible de VOXZOGO (vosoritide) chez les patients âgés de 2 ans et plus, estimée dans le précédent avis de la Commission, n'a pas lieu d'être modifiée.

La population cible de VOXZOGO (vosoritide) dans la nouvelle indication de l'AMM faisant l'objet de la demande d'inscription correspond aux patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans atteints d'achondroplasie.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de l'achondroplasie n'a été retrouvée. D'après la littérature disponibles^{27,28}, la prévalence de l'achondroplasie serait comprise entre 3,72 et 4,6 pour 100 000 naissances. Ces données sont corroborées par celles du site Orphanet qui mentionne une incidence de l'achondroplasie d'environ 1/25 000 naissances vivantes dans le monde.

²⁷ 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.

²⁸ 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.

Selon les données démographiques les plus récentes de l'INSEE, 1 341 000 enfants sont nés en France au cours des années 2023 et 2024²⁹. On peut donc estimer qu'environ 50 enfants âgés de moins de 2 ans seraient atteints d'achondroplasie à ce jour en France.

La population cible de VOXZOGO (vosoritide) dans l'extension d'indication est donc estimée à 50 patients.

5.6 Demande de données

Eu égard aux incertitudes quant au bénéfice d'instaurer un traitement par VOXZOGO (vosoritide) le plus précocement possible, la Commission demande à être destinataire des résultats finaux de l'étude de phase 2 111-209, contrôlée, randomisée, dont l'objectif secondaire est d'évaluer l'effet du vosoritide sur la variation du volume du foramen magnum. Le rapport final de cette étude est attendu pour octobre 2028.

La Commission réévaluera VOXZOGO (vosoritide) à la lumière de cette étude et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

²⁹ [Bilan démographique 2024 - Insee Première](#)