



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 août 2023

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. VAMOROLONE - Examen — Pré-AMM — Première demande

(Carole Vuillerot rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Carole. Merci de te joindre à nous. Je vois que quelqu'un t'a fait rentrer, peut-être avec un peu d'avance. Je ne savais pas. Peu importe. En tout cas, merci d'avoir accepté de voir le dossier VAMOROLONE avec nous. Ce dossier va nous être présenté par le chef de projet. Nous aurons ensuite une contribution de l'association AFM-Téléthon. Ensuite, nous te passerons la parole, puis nous aurons l'expertise de Sylvie Chevret sur le plan méthodologique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, nous allons examiner la spécialité VAMOROLONE 40 milligrammes par millilitre en suspension buvable dans le cadre de son accès précoce pré-AMM. Le laboratoire a revendiqué une indication dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne chez les patients âgés de 2 ans et plus. L'ANSM atteste d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité dans son avis BR du 24 août, mais a restreint son indication dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les enfants ambulatoires âgés de 4 à 7 ans.

Concernant la prise en charge, il est important de savoir qu'il n'existe pas de traitement curatif. Les traitements médicamenteux sont les corticoïdes, utilisés hors AMM. Il existe toutefois une option, TRANSLARNA, indiquée uniquement dans les cas des mutations non-sens dans le gène de la dystrophine chez les patients ambulatoires âgés de 2 ans et plus, qui ne représentent qu'environ 10 % des patients.

Cette demande repose sur deux études cliniques et une comparaison indirecte.

Il y a l'étude VBP15-004, une étude de phase 2b comparative versus placebo et versus prednisone, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 24 semaines pour la phase en double aveugle, dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance de VAMOROLONE chez 121 jeunes garçons atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Selon les critères d'exclusion, les patients devaient être âgés de 4 à 7 ans - ce qui explique la restriction de l'indication -, naïfs de corticothérapie, capables de marcher de manière indépendante, sans dispositif, et capables de réaliser le test du temps pour se tenir debout sans aide (TTSTAND) en moins de 10 secondes.

Le critère de jugement principal était la différence du temps de mise en station debout (le score TTSTAND) par rapport à l'inclusion dans l'étude chez les patients ayant reçu le VAMOROLONE 6 milligrammes par kilogramme versus le placebo à la semaine 24.

Le VAMOROLONE a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur ce TTSTAND à la semaine 24. On avait 0,242 élévation par seconde dans le groupe VAMOROLONE 6 milligrammes par kilogramme versus 0,193 élévation par seconde dans le groupe placebo. On avait donc une différence significative sur la moyenne des moindres carrés de 0,0586.

Pour les critères de jugement secondaires, nous avons une analyse séquentielle hiérarchisée sur la différence entre l'inclusion et la 24^e semaine. On retrouve le TTSTAND, mais cette fois avec un dosage différent de 2 milligrammes par kilogramme versus placebo.

Ensuite, on retrouve la distance du test de marche à 6 minutes à la fois dans les deux dosages du VAMOROLONE (6 milligrammes et 2 milligrammes par kilogramme), mais versus placebo. Ensuite, nous avons le temps de course/marche à 10 mètres pour les deux dosages de 2 et 6 milligrammes, toujours versus placebo. Ensuite, on avait la distance du test de marche à 6 minutes, qui comparait cette fois les deux dosages versus la prednisone.

Pour le résultat, on retrouve le TTSTAND et le temps de marche à 6 minutes sur les deux dosages, ainsi que l'amélioration du temps de marche à 10 mètres sur le dosage à 6 milligrammes uniquement, donc une amélioration significative. Par contre, on n'a aucune différence significative sur la mise en évidence entre VAMOROLONE 2 milligrammes et le placebo sur le score de temps de marche de 10 mètres, ce qui a interrompu la séquence des critères suivants. La comparaison à la prednisone figurait dans la suite de la hiérarchie, donc on ne peut pas conclure sur la prednisone.

Ensuite, nous avons l'étude VBP15-LTE, une étude long terme, une phase 2 non comparative, multicentrique, d'une durée de 24 mois, réalisée chez 48 jeunes garçons. L'objectif était de poursuivre l'administration du VAMOROLONE jusqu'à 6 milligrammes aux patients ayant terminé l'étude en amont, qui a duré en tout 6 mois en cumulé. Le critère d'évaluation principal était la vitesse TTSTAND au 24^e mois, définie par la vitesse pour passer en station debout. Le résultat de ce critère était non significatif et avait poolé les deux dosages.

Ensuite, la qualité de vie a été exploratoire dans la première étude et non évaluée dans la deuxième étude.

Ensuite, il y avait la comparaison indirecte, dont l'objectif a été de confirmer le profil de tolérance du VAMOROLONE et de comparer le profil d'efficacité avec une étude qui évaluait les corticoïdes. L'étude sera décrite plus tard par Sylvie Chevret.

Concernant la tolérance dans l'étude VBP15-004, on retrouve un syndrome cushingoïde dans 28,6 % du groupe VAMOROLONE 6 milligrammes par kilogramme et 22,6 % dans le groupe prednisone, des infections des voies respiratoires supérieures dans 20 % du groupe VAMOROLONE 2 milligrammes et 7,1 % dans le groupe VAMOROLONE 6 milligrammes, mais 12,9 % dans le groupe prednisone. Sur les vomissements, c'est pareil, on a un pourcentage supérieur dans les groupes VAMOROLONE versus le groupe prednisone. Sur la prise de poids, on trouve encore un pourcentage supérieur.

Les points de discussion de ce dossier sont l'absence de comparaison versus prednisone à la fois dans le critère de jugement principal et trop tard dans la séquence hiérarchisée des critères secondaires, une absence de données de qualité de vie, mais aussi une absence de données sur l'impact de la puberté, et le profil d'efficacité qui semble similaire à celui de la prednisone, avec des effets indésirables tout aussi présents, sauf un impact sur la courbe de croissance.

Pour ce dossier, nous avons demandé une expertise au Docteur Carole Vuillerot. Pour la question de méthodologie, nous avons consulté le Professeur Sylvie Chevret. Nous avons une contribution de l'association de patients AFM-Téléthon.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Nous allons écouter l'association.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Merci. L'AFM-Téléthon, qu'on ne présente plus, a fait une contribution assez dense qui revient au départ sur les conditions de prescription des corticoïdes, avec pas mal de recul à partir des années 2000, où l'AFM-Téléthon avait joué un rôle justement en diffusant l'intérêt et la balance bénéfice/risque des corticoïdes. Cela a été relayé récemment par une étude auprès de patients et de parents qui est quand même assez intéressante pour deux raisons. D'abord, il y a des différences dans les prescriptions de corticoïdes, qui sont souvent arrêtées au moment où il y a la perte de la marche. Ensuite, le déflazacort est accessible en accès compassionnel depuis 2022, mais il serait sans doute moins prescrit.

Ce que montrent l'étude de 2013 et les études plus récentes à partir d'interviews, c'est la préoccupation des parents sur les effets des corticoïdes, notamment sur la prise de poids, les troubles de l'humeur et du comportement sur lesquels on peut revenir, avec l'impulsivité, parfois la violence et les problèmes de sommeil assez importants, avec des sautes d'humeur, mais aussi les problèmes de croissance et de taille, les problèmes de densité osseuse et de fractures – il y a des verbatim et des témoignages-, des problèmes de puberté, des problèmes de cataracte chez 2 patients dans leur échantillon, et la peur que suscitent les corticoïdes. Là encore, l'AFM avait été aidante. Sans ces aides, beaucoup de parents auraient refusé les corticoïdes dans le contexte français qu'on connaît.

Ensuite, l'AFM parle d'arbitrages complexes entre les risques des corticoïdes et les effets bénéfiques sur le recul du passage au fauteuil notamment. Elle cite une étude anglaise qui confirme ce constat.

Sur le médicament évalué, pour être synthétique, évidemment l'AFM-Téléthon est pour son introduction pour permettre d'avoir une alternative aux corticoïdes, pour résumer, à condition que les effets comparés avec les corticoïdes soient bien pris en compte. Elle ressort aussi une interrogation des parents sur la croissance et notamment la question de savoir si avec des os plus longs, le corps ne serait pas plus difficile à mouvoir avec les nouveaux médicaments.

Ils demandent aussi à ce que ce médicament soit accessible en ville et qu'on ne soit pas obligé d'aller à l'hôpital, vu le mode d'administration.

Voilà ce que j'ai à dire. Nous avons une contribution favorable fournie dans le contexte que j'ai rappelé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Pierre. Carole, c'est à toi.

Mme le Dr VUILLEROT.- Pour dresser le tableau rapidement, cette maladie de Duchenne est une maladie rare, mais c'est la plus fréquente des maladies rares. C'est une maladie gravissime et qui reste une maladie gravissime puisqu'il n'y a pas de traitement curatif, même si de

nombreux espoirs existent dans la microdystrophine. On a une espérance de vie qui a beaucoup augmenté. On a certains Duchenne qui arrivent jusqu'à 40 ans, mais la médiane est à 22 ans et la moyenne entre 19 et 30 ans en fonction de ce que l'on fait au niveau médical, c'est-à-dire si l'on va jusqu'à la ventilation sur trachéotomie.

C'est une maladie rare, avec 150 à 200 nouveaux cas par an, ce qui est quand même pas mal. Cela fait une dizaine de cas en Rhône-Alpes par an.

Le caractère invalidant est net et précis. C'est une maladie très invalidante, très progressive, avec un début des symptômes dans la petite enfance. Il y a une perte de marche inéluctable qui intervient de 7 à 13 ans dans la littérature, mais on a encore des Duchenne qui ont été traités par corticothérapie tôt et qui marchent encore à 18 ans.

On a une atteinte respiratoire, on a une atteinte cardiaque, et on a une atteinte cognitive jusqu'à parfois deux tiers des patients. Il n'y en a pas deux tiers qui ont des troubles du comportement. Les troubles du comportement et le retard mental, ce sont plutôt un tiers de patients. Après, on a plutôt des troubles des apprentissages, et on a un tiers de patients qui sont parfaits au niveau cognitif. Clairement, c'est une maladie grave, rare et invalidante, sans aucun doute.

Aujourd'hui, je me suis concentrée sur le traitement symptomatique du Duchenne et pas sur le traitement spécifique que vous avez cité, qui est l'ataluren. Le traitement symptomatique du Duchenne, ce sont les corticoïdes. C'est aujourd'hui le traitement le plus efficace de la myopathie de Duchenne, largement plus efficace que l'ataluren. Comme l'a dit l'AFM, ce traitement a été mis en place dès 2020. À Lyon, il a été très vite mis en place. Petit à petit, tous les services français s'y sont mis. Ils ne s'y sont pas mis tous à la même vitesse, mais aujourd'hui, je crois que tout le monde est d'accord pour mettre les corticoïdes chez les patients Duchenne, même avec les effets secondaires qui ont été cités.

Il y a donc trois molécules, et quand même deux molécules qui sont en accès hors AMM. Ce n'est pas dans l'indication de l'AMM, mais c'est en tout cas largement utilisé par les prescripteurs. On commence les traitements par corticoïdes de plus en plus tôt. On est autour de 4 ans, actuellement. Avant, on était plutôt vers 6-7 ans, au moment de la stabilisation de la fonction motrice.

Aujourd'hui, on est de plus en plus tôt parce que ce qui n'a pas été dit, c'est que ces traitements sont impératifs pour entrer dans les essais thérapeutiques. C'est-à-dire qu'aujourd'hui, aucun patient ne peut rentrer dans un essai thérapeutique s'il n'est pas sous corticothérapie à dose stable depuis 6 mois. C'est un élément très important. Aujourd'hui, les essais thérapeutiques n'acceptent que la prednisone, la prednisolone et le déflazacort.

On peut prescrire aujourd'hui le déflazacort en ATU nominative. Cela fonctionne et on l'utilise. Je l'ai bien décrit dans le rapport, il a montré un peu moins d'effets secondaires, en particulier pour les patients qui ont tendance à prendre du poids, mais cela demande un suivi plus important. Ces molécules ont des effets secondaires un peu variables entre elles, donc on essaie de les prescrire en fonction des effets secondaires prépondérants.

Il ne faut pas se mentir, ces effets secondaires sont très importants. Ils sont très importants, mais avec une adaptation de posologie, avec des traitements symptomatiques, avec un suivi régulier, la plupart du temps, on arrive à s'en sortir. En tout cas, dans notre expérience, on a très peu d'arrêts. Nous avons travaillé avec la filière FILNEMUS sur des recommandations de prescription pour essayer de continuer à uniformiser la prescription au niveau français.

Comme le disait l'AFM, certaines équipes arrêtent à la perte de marche, d'autres continuent. Là, nous avons essayé de donner une conduite à tenir assez uniforme sur la poursuite de la corticothérapie même après la perte de marche.

Il existe des traitements appropriés, mais ils ne sont pas dénués d'effets secondaires. On a cité la prise de poids, les fractures, le retard statural, le retard pubertaire et les troubles du comportement. Ce sont ceux que j'avais en tête dans mon expérience. Je suis ravie d'entendre que finalement, l'AFM, en interrogeant les parents, a à peu près les mêmes retours.

Concernant le caractère présumé innovant, s'agissant de la représentativité de la population étudiée, c'est vrai que nous n'avons des données qu'entre 4 et 7 ans dans les études, mais à 7 ans, on peut ajouter 30 mois parce qu'il y a du suivi de 30 mois. Nous avons donc quelques patients qui vont être traités un peu plus largement que 7 ans, mais nous avons des données qui sont quand même très restreintes et très courtes dans le temps alors que beaucoup d'effets secondaires préoccupants surviennent après 10 ans de corticothérapie.

Je n'ai pas bien compris la comparaison faite au placebo alors qu'aujourd'hui, quand même, le traitement par corticoïdes est recommandé. Je ne sais pas comment ils ont pu comparer l'effet du VAMOROLONE au placebo, puisqu'il y a quand même un traitement efficace en place.

Les critères de jugement m'ont paru plutôt satisfaisants. J'ai été assez convaincue par la quantité d'effet observée. Les effets sont significatifs et cliniquement pertinents avec du VAMOROLONE à 6 milligrammes par kilogramme.

Pour les effets de tolérance, ce qui m'a convaincue peut-être, c'est l'incidence un peu moins importante du ralentissement de croissance qui intervient quand même très vite. Très vite après le début des corticoïdes, on voit la courbe s'aplatir. Cela ne pose pas de problème très vite, mais cela pose problème plutôt à l'adolescence. On voit très vite la courbe se ralentir. Avec le VAMOROLONE, on a l'impression que cette courbe se ralentit moins et même se remet à reprendre une bonne croissance après le switch VAMOROLONE-prednisolone. Il y a moins d'effets secondaires sur la courbe de croissance à court terme, 30 mois maximum, j'insiste là-dessus.

Il y a peut-être un effet moindre sur le comportement. Il y a quelques données, mais ce n'est pas évident parce que vous avez vu que le comportement était déjà altéré chez beaucoup de patients, donc il est quand même difficile de faire la différence entre ces deux molécules.

Les prises de poids, pour le coup, posent énormément de problèmes aux patients. Là, je n'ai pas l'impression qu'il y ait moins d'effets secondaires, voire même qu'il y a plutôt une prise de poids plus importante.

Le retard pubertaire est quand même quelque chose d'assez important qui préoccupe beaucoup les patients, peut-être moins les familles, mais les patients sont très préoccupés par l'absence de début de puberté. Forcément, on ne voit pas cela entre 4 et 7 ans. C'est tout à fait lié à la taille. Les deux sont quand même liés. C'est pour cela que l'effet du VAMOROLONE à long terme sur la taille finale, on ne le connaît pas aujourd'hui et il serait vraiment intéressant de l'avoir.

Il n'y a pas de données entre 2 et 4 ans. En tant que pédiatre, cette prescription de corticoïdes dès 2 ans m'inquiète. Nous n'avons aucune donnée et ils demandent l'accès à partir de 2 ans, donc cela me paraît discutable.

[inaudible - 1:54:59 – audio 1] pas les trois, mais pour moi, c'est quand même une nouvelle modalité de prise en charge qui nous apporte une molécule qui permet d'agir sur la taille chez des enfants chez qui le problème de taille est préoccupant, mais j'ai vu quand même qu'en termes de commodité d'emploi, c'était un flacon que l'on gardait au réfrigérateur. Pour avoir cette même commodité d'emploi pour une autre maladie rare, je sais que cette conservation au réfrigérateur est compliquée pour les familles, alors que finalement, les corticoïdes habituels sont conservés tranquillement, ce sont des comprimés.

Sur le plan de développement, les études qu'ils ont faites me semblaient d'un niveau méthodologique adapté et le plan de développement me paraissait assez satisfaisant, mais je ne trouvais pas que cela comblait un besoin médical non couvert ou insuffisamment couvert. J'ai eu du mal à conclure.

Étant donné que cela n'apporte pas une efficacité supplémentaire, puisqu'a priori on est sur une efficacité similaire, avec finalement des effets secondaires qui sont peut-être un peu moindres, je pensais que cela pouvait être différé, même si je pense intéressant d'avoir ce traitement dans l'arsenal thérapeutique du Duchenne.

Pour la petite discussion sur le PUT, il y avait peut-être le fait d'ajouter les outcomes pour les non-marchants, si l'indication était étendue aux non-marchants, mais a priori, si c'est entre 4 et 7 ans, ils ne seront pas concernés. Il y a le problème de traduction. « Veste vertébrale », je ne sais pas très bien ce que c'est.

Je n'ai pas parlé des fractures. Pour les fractures, dans l'étude VAMOROLONE, vous verrez que ce sont des fractures diagnostiquées sur des radios, des fractures qui ne sont pas forcément symptomatiques. C'est pareil, c'est un peu discutable parce que ce qui pose problème dans les fractures chez ces enfants, ce sont les fractures vertébrales qui surviennent quasiment systématiquement à partir de 10 ans de traitement, et qui sont problématiques quand il y a des douleurs.

Finalement, on peut les retrouver de façon fortuite en faisant des radios de rachis. Ce sont des fractures-tassements qui entraînent très peu de complications neurologiques. On n'a jamais vu de complications neurologiques à la suite de ces fractures vertébrales. Finalement, j'aimerais bien savoir si cela diminue la fréquence des fractures symptomatiques, des fractures des os longs, qui peuvent entraîner par exemple la perte de marche chez certains enfants et qui sont préjudiciables.

Je crois que c'est fini. Par contre, je suis à votre disposition pour répondre aux questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Carole. Auparavant, nous allons donner la parole à Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite. Sur l'étude clinique, je voulais revenir sur une chose qui n'a pas été tellement dite. L'étude était complexe, je trouve, puisqu'il y avait six bras de randomisation du fait à la fois des deux doses de VAMOROLONE et du fait que la partie randomisée en double aveugle n'avait qu'une durée de 24 semaines. Sur la suite de l'étude, les malades qui avaient reçu initialement des corticoïdes ou des placebos recevaient tous du VAMOROLONE, mais soit à la dose de 2 milligrammes soit à la dose de 6 milligrammes par kilogramme, ce qui explique aussi ce schéma un peu complexe.

Ce qui n'a pas été dit mais que je voulais quand même souligner, c'est qu'il y a eu de nombreux amendements en cours d'étude, notamment sur le choix et l'ordre de cette séquence des critères de jugement. Sur les critères de jugement, ce n'était pas tant le faire de choisir telle mesure, le TTSTAND ou tel test plutôt qu'un autre, mais c'est aussi le fait de privilégier la comparaison de la dose la plus forte au placebo, puis de la dose la plus faible au placebo sur chaque critère, et de reléguer tout à la fin les comparaisons de ce médicament à la prednisone. Je rejoins un peu ce que vient de dire l'expert sur le fait que comme comparaison cliniquement pertinente, le laboratoire s'est mis dans la situation la plus favorable pour lui de montrer une différence à un placebo plutôt qu'à un comparateur actif.

Je vais maintenant vous parler des comparaisons indirectes, qui sont basées sur des données individuelles, soit des 60 malades traités par VAMOROLONE dans cet essai VBP15-004 avec quelques exclusions quand même, ce qui fait qu'ils ne conservent que 53 des 60 enfants initialement randomisés, soit des données individuelles de l'étude FOR DMD, qui était une étude académique, un essai randomisé en double aveugle sur une période plus longue qui avait comparé trois bras de randomisation, puisqu'il y avait deux schémas thérapeutiques de prednisone, en continu ou en discontinu, qui était comparé non pas au placebo mais au déflazacort.

Puisqu'ils ont des données individuelles, ils ont utilisé un score de propension qu'ils ont estimé sur l'ensemble de ces malades regroupés et leur objectif est d'estimer l'effet moyen du traitement chez les traités par VAMOROLONE, avec des poids ad hoc. L'analyse est très mal décrite. Il a fallu plusieurs échanges avec le laboratoire pour comprendre ce qui avait été fait, puisqu'ils ont ajouté quelque chose qui est assez inhabituel quand on fait de la pondération. Ils ont exclu les malades qui avaient un score en dehors d'un caliper qui est d'ailleurs assez large pour eux, puisqu'ils ont pris 0,25 fois l'écart-type du logit du score. Bref, je vous épargne les détails techniques.

C'est un peu comme quand on fait du trimming sur les poids. La critique principale de ces méthodes sur un plan méthodologique, c'est qu'on ne sait plus très bien quelle est la population cible puisqu'on calcule des poids, mais après on exclut des malades alors que les poids ont été calculés sur l'ensemble des malades. C'est la première critique.

La deuxième, c'est que les effectifs de ces comparaisons sont très faibles. On n'a pas les données pondérées. On ne sait pas à quelle taille d'échantillon effective cela aboutit. Le

laboratoire a dit que c'était lié au fait qu'il ne pouvait pas nous les donner, parce que ce sont des données répétées et qu'il y a des données manquantes au cours du temps, en fonction des critères. Tout cela est un peu flou. Il a mis quand même en avant le fait qu'il y ait des données manquantes, ce qui est une autre critique de cette étude, puisque manifestement, ces malades ont été exclus. Cela pose aussi un autre problème.

Dans tous les cas, quelle que soit la façon dont cela a été fait, ce qui m'a étonnée, c'est qu'il n'y a pas de différence en faveur de VAMOROLONE et que les seules différences observées versus prednisone ou versus déflazacort sont des différences qui sont en défaveur du VAMOROLONE.

J'avais une dernière question pour l'expert concernant le déflazacort. J'ai vu qu'il n'avait pas l'AMM. Je m'interroge. Pourquoi ce statut particulier ? Que pensez-vous de ce traitement par rapport à la prednisone, par exemple ? Je suis à votre disposition si vous avez des questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Veux-tu réagir, Carole ?

Mme le Dr VUILLEROT.- Oui. Sur le déflazacort, il y a beaucoup d'études. Il est disponible dans beaucoup de pays du monde. D'ailleurs, beaucoup d'enfants français sont traités depuis plus de dix ans, puisque les parents allaient acheter le traitement en Espagne et en Suisse. Les parents qui avaient les moyens allaient en Espagne ou en Suisse acheter leur traitement, parce qu'il y a beaucoup d'études qui ont montré quand même une efficacité un peu supérieure, en termes de fonctions motrices, chez certains patients. En termes d'effets secondaires, on l'utilise plus volontiers chez les enfants qui ont tendance à prendre du poids, parce qu'ils ont montré qu'il y avait moins de prise de poids avec le déflazacort.

Pour faire simple, c'est un traitement qui est prescrit depuis longtemps en France, surtout chez des familles qui ont les moyens de l'acheter et qui sont très adhérentes au traitement, des familles « sérieuses », parce qu'il ne faut surtout pas qu'il y ait un arrêt de traitement et que les parents n'aient pas le temps d'aller le racheter en Suisse ou en Espagne.

Maintenant, avec l'ATU, c'est plus simple.

Pour répondre à votre question de savoir pourquoi le déflazacort n'a pas l'AMM en France dans cette indication, la prednisone non plus. Je pense qu'il n'y a jamais personne qui a fait les démarches pour l'obtenir. Je pense que c'est un traitement qui n'est pas utilisé en France alors qu'il est utilisé dans plein d'autres pays depuis très longtemps et qu'en France, on n'a jamais fait les démarches pour obtenir l'AMM. En tout cas, on a des ATU qui sont maintenant facilement obtenables.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le fait qu'il n'y ait pas de différence du VAMOROLONE dans ses comparaisons indirectes versus le déflazacort ou la prednisone, qu'en pensez-vous ? C'est même défavorable au VAMOROLONE, notamment sur la dose la plus faible. Sur la plupart des mesures d'efficacité, que ce soit à 6 ou à 12 mois, l'effet du VAMOROLONE est inférieur de façon significative aux effets observés avec la prednisone ou le déflazacort.

Mme le Dr VUILLEROT.- Oui, à 2 milligrammes par kilogramme par jour. À 6 milligrammes par kilogramme par jour, on est sur des efficacités à peu près similaires.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais on ne le sait pas. À 6 milligrammes, ils ne trouvent pas de différence, ce qui n'est pas la preuve d'une équivalence pour moi. Ils ne trouvent pas de différence sur le score NSAA.

C'est la deuxième question que j'avais et que j'ai oublié de poser. Pourquoi avoir choisi ce score plutôt que le TTSTAND, qui n'est pas vraiment utilisé comme critère de jugement alors qu'il était mesuré dans les deux études, puisqu'on a les mesures à l'inclusion ? Pourquoi avoir privilégié un critère différent que dans l'essai ? Que pensez-vous du fait que ce score ne soit pas utilisé dans l'essai mais dans cette comparaison ? Pouvez-vous nous en dire un peu plus sur ce qu'il mesure de façon différentielle sur la maladie ?

Mme le Dr VUILLEROT.- Le North Star Ambulatory Assessment (NSAA) est une échelle un peu compliquée qui prend trente minutes, où on fait faire des exercices aux enfants : se relever du sol, courir. Ces exercices sont cotés par le kinésithérapeute. C'est quand même une échelle qui est l'échelle de référence dans cette population et qui est utilisée dans beaucoup d'essais.

De plus en plus, récemment, ils ont instauré les scores chronométrés. Le time-to-stand, c'est vraiment le temps mis pour que l'enfant se lève. De mon point de vue, les scores chronométrés ne sont pas forcément plus précis que les échelles. Les échelles mesurent plus de choses, mesurent plus globalement la fonction motrice, et sont moins sujettes à la variabilité de la mesure.

Sur le time-to-stand, vous imaginez 4 secondes pour que l'enfant se lève. Les bons Duchenne mettent 4 secondes pour se lever du sol. Le temps de réaction du kinésithérapeute pour appuyer sur le chronomètre peut aller d'une demi-seconde à une seconde, donc vous voyez qu'à mon avis, il y a une variabilité plus importante de ces tests.

J'aurais d'emblée plus confiance dans le North Star Ambulatory Assessment que dans le time-to-stand.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est une autre critique que j'avais sur l'essai. C'est la hiérarchie des mesures qu'ils ont choisies, puisque dans l'essai ils ont choisi TTSTAND, puis le 6MWT, le TTRW, mais il n'y a pas du tout cette échelle plus large. Ils n'ont pas du tout utilisé ce score.

Mme le Dr VUILLEROT.- Vous avez raison, c'est vraiment une échelle qui normalement est présente dans beaucoup d'essais, mais ces derniers temps, de plus en plus, ils mettent dans les essais ces scores chronométrés en imaginant qu'ils sont plus précis, mais je n'en suis pas certaine.

Le 6 minute walk test, c'est pareil, c'est un test emblématique du Duchenne. Il est toujours présent, avec le problème d'une participation des enfants qui n'est pas toujours optimale. Les faire marcher pendant 6 minutes, c'est compliqué. Je ne sais pas pourquoi ils n'ont pas voulu choisir la North Star. Je n'ai pas d'explication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. J'ai une question qui n'est pas directement en rapport avec l'évaluation du produit dont nous parlons mais qui est une question plus globale sur les effets des corticoïdes chez ces enfants. Y a-t-il eu des essais de traitements par GH en

combinaison avec les corticoïdes, qui permettrait de pallier à la fois le retard statural induit par les corticoïdes ?

Mme le Dr VUILLEROT.- Aux États-Unis, ils ont le cocktail. Ils ont testostérone, GH, corticoïdes et biphosphonates. C'est vraiment systématique. En France, nous sommes bien sûr un peu plus frileux. Maintenant, c'est quand même assez systématique de les envoyer à l'endocrinologue, et parfois, ils peuvent être traités par hormone de croissance et par testostérone quand on n'a pas de déclenchement de la puberté. C'est moins systématique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci. Par rapport à la question sur le déflazacort, je voulais rappeler qu'on avait fait un essai randomisé pour comparer déflazacort et prednisone chez des patients qui avaient des syndromes néphrotiques à rechute, et on avait bien montré que si cela ne jouait pas sur la croissance, en fait, le déflazacort avait moins d'effet cushingoïde, moins de prise de poids et moins de perte au niveau osseux. Cet essai avait montré que déflazacort donnait des résultats plus favorables. C'était aussi plus efficace en limitant le nombre de rechutes.

Je voulais intervenir sur le problème de la croissance dans cette étude. En effet, si j'ai bien compris, l'effet sur la croissance a été étudié en comparant 21 patients dans la phase d'extension avec 75 patients recevant des corticoïdes, prednisone ou déflazacort, d'un groupe historique. L'effet favorable qui est noté dans le groupe traité repose sur 4 patients qui ont eu une courbe de rattrapage assez extraordinaire, alors que tous les autres patients ont une courbe assez plate ou même une perte de déviation standard. Je suis donc assez dubitatif sur l'effet favorable qui est décrit sur la croissance car sur ces 21 patients, la majorité d'entre eux sont tout à fait comparables au groupe historique qui recevait les glucocorticoïdes.

Voilà la remarque que je voulais faire. Cela ne ressort pas très bien du dossier et en fait, il faut aller se plonger dans les données supplémentaires d'un article qui est paru dans le JAMA. Je ne sais pas si vous avez vu ces courbes dans les suppléments. Je m'adresse aux experts.

Mme le Dr VUILLEROT.- Je n'ai pas vu que cela ne concernait que 4 patients qui avaient ce rattrapage. J'ai vu un rattrapage assez fulgurant à la suite du switch, mais je n'ai pas vu que cela ne concernait que 4 patients.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je peux vous envoyer cela.

Mme le Dr VUILLEROT.- Je veux bien.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Vous y avez accès dans l'article de Mah, dans JAMA Network Open en 2022. Si vous allez dans les données sur la croissance, vous verrez ce point que je souligne sur les figures.

Mme le Dr VUILLEROT.- Finalement, c'est la moyenne qui a été très influencée par 4 patients.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- La moyenne a été très influencée avec un gain global qui est supporté uniquement par 4 patients sur les 21, donc s'agissant de dire que cela donne des résultats meilleurs, à mon avis, la conclusion n'est pas bonne. D'ailleurs, si vous regardez

les courbes des patients sous corticoïdes, il y en a qui ont des rattrapages, mais il y en a 75 et je ne sais pas si on peut comparer 21 à 75.

Mme le Dr VUILLEROT.- Je pense aussi que la temporalité d'analyse de ces courbes de croissance ne convient pas. On ne peut pas analyser des courbes de croissance sur des temps aussi restreints. En plus, si cela se trouve, on avait des enfants qui étaient en pleine poussée de croissance. On sait très bien que chez l'enfant, il y a des périodes de poussée de croissance.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, cela peut être des périodes pubertaires.

Mme le Dr VUILLEROT.- Oui, et même dans les quatre premières années de vie, il y a des périodes avec une vitesse de croissance plus importante. Effectivement, ce n'est pas en faveur de la conclusion d'une diminution des effets secondaires sur la taille.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai deux questions. Je voulais savoir s'il y avait un lien entre la croissance et le retard pubertaire. Si on dit que ce médicament diminue le ralentissement de croissance, est-ce que cela diminuera également le retard pubertaire ? C'est ma première question.

Deuxièmement, pensez-vous que ce médicament a vraiment une valeur ajoutée, surtout quand on entend ce qui vient d'être dit sur le fait que le différentiel sur le ralentissement de croissance soit porté par 4 outlayers ?

Mme le Dr VUILLEROT.- L'effet puberté et taille, c'est certain. C'est pour cela que j'évoquais la notion de temps de suivi. Il y a à la fois un retard de taille qui peut être médié par le retard pubertaire. Les deux sont inextricables, ne sont pas séparables sur des courtes durées à cette classe d'âge. Ce n'est pas possible.

S'agissant de conclure à moins d'effets secondaires sur la taille, vu la durée de suivi, la classe de population à laquelle cela s'adresse, avec la limite de ces 4 outlayers et le fait que nous n'ayons pas de données à long terme sur la puberté, je suis d'accord avec vous. Je ne suis pas sûre que l'on puisse retenir la diminution d'effets secondaires sur la vitesse de croissance. Je n'en suis pas certaine.

Du coup, sur les moindres effets secondaires sur les fractures, je ne suis pas convaincue parce que ce sont des fractures asymptomatiques qui ont été découvertes sur des radios systématiques. Par contre, nous avons des données sur la diminution du métabolisme osseux biologique, mais sans conséquence clinique. Je ne suis pas énormément convaincue. Sur le poids, je ne suis pas convaincue, sur le comportement je ne suis pas non plus très convaincue, donc à mon avis, aujourd'hui, nous n'avons pas forcément beaucoup d'éléments pour nous dire que nous avons de façon certaine moins d'effets secondaires de cette molécule chez ces patients au long terme.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Carole, pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Merci. Bon après-midi. Nous allons ensuite voter sur ce dossier. Merci à toi.

Mme le Dr VUILLEROT.- Merci, au revoir.

(Carole Vuillermot quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires résiduels en dépit de notre retard ? Je vous propose de voter, d'abord globalement, puis nous reviendrons sur les items en cas de vote défavorable.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix défavorables à l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous revenons sur les critères. Je vous laisse revoter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix favorables au premier critère. Il y a 20 voix défavorables au deuxième critère. Il y a 20 voix défavorables au troisième critère. Il y a 20 voix défavorables au quatrième critère. Cela fait 3 « non », c'est un avis défavorable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous.