

Décision n°2023.0317/DC/SEM du 14 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité AGAMREE (VAMOROLONE)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANTHERA NETHERLANDS BV pour la spécialité VAMOROLONE, reçue le 1^{er} mars 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 10 mars, 3 et 27 avril 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 21 et 27 mars, 21 avril et 5 mai 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 12 mai 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 22 juin 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 7 août 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 24 août 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 août 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament AGAMREE, dans l'indication « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés de 2 ans et plus ».

Le laboratoire SANTHERA NETHERLANDS BV a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans » étaient fortement présumées.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante, dans la mesure où la dystrophie musculaire de Duchenne a une prévalence de 1/3 500 à 1/9 300 naissances masculines, un pronostic défavorable avec une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire qui peuvent entraîner le décès à l'adolescence et un fort impact sur la qualité de vie des patients.
- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où à ce jour, les corticoïdes (prednisone, prednisolone) constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD. L'étude clinique disponible ne permet pas d'estimer la quantité d'effet du vamorolone par rapport à celle de la prednisone et il n'existe pas de donnée comparative versus la prednisolone. De plus, le profil de tolérance du vamorolone n'apparaît pas plus favorable que celui de la prednisone, avec des incertitudes sur sa tolérance à long terme.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés pour cette maladie rare, grave et invalidante et compte tenu de l'absence de bénéfice clinique supplémentaire démontré avec AGAMREE (vamorolone) par rapport aux corticoïdes (prednisone, prednisolone).
- Ce médicament n'est pas présumé innovant bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, la quantité d'effet observée ne peut être estimée par rapport aux corticoïdes, et son profil de tolérance ne semble pas plus favorable que celui des corticoïdes. Il n'a pas été démontré de bénéfice clinique supplémentaire avec AGAMREE (vamorolone) par rapport aux alternatives médicamenteuses. Aucune nouvelle donnée clinique n'est attendue avec AGAMREE (vamorolone). Son plan de développement n'est pas adapté du fait de l'absence de comparaison aux corticoïdes. Il ne comble pas le besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

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

Fait le 21 septembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

vamorolone

AGAMREE 40 mg/ml,

suspension buvable

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023

- Dystrophie musculaire de Duchenne
- Enfant âgé de 4 à 7 ans

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« AGAMREE (vamorolone) est indiqué dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où la dystrophie musculaire de Duchenne a une prévalence de 1/3 500 à 1/9 300 naissances masculines, un pronostic défavorable avec une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire qui peuvent entraîner le décès à l'adolescence et un fort impact sur la qualité de vie des patients.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où à ce jour, les corticoïdes (prednisone, prednisolone) constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD. L'étude clinique disponible ne permet pas d'estimer la quantité d'effet du vamorolone par rapport à celle de la prednisone et il n'existe pas de donnée comparative versus la prednisolone. De plus, le profil de tolérance du vamorolone n'apparaît pas plus favorable que celui de la prednisone, avec des incertitudes sur sa tolérance à long terme.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés dans cette maladie rare, grave et invalidante et compte tenu de l'absence de bénéfice clinique supplémentaire démontré avec AGAMREE (vamorolone) par rapport aux corticoïdes (prednisone, prednisolone).

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 – [Date]

AGAMREE (vamorolone) 40mg/ml, suspension buvable, n'est pas susceptible d'être présumé innovant dans l'indication considérée :

- bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, la quantité d'effet observée ne peut être estimée par rapport aux corticoïdes, et son profil de tolérance ne semble pas plus favorable que celui des corticoïdes, il n'a pas été démontré de bénéfice clinique supplémentaire avec AGAMREE (vamorolone) par rapport aux alternatives médicamenteuses ;
- le plan de développement n'est pas adapté du fait de l'absence de comparaison interprétable avec les corticoïdes et aucune nouvelle donnée clinique n'est attendue avec AGAMREE (vamorolone) ;
- et il ne comble pas le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude versus placebo et versus prednisone (VBP015-004 - VISION DMD)	8
3.2.2 Etude d'extension (VBP015-LTE)	11
3.2.3 Comparaison indirecte de l'étude VBP15-004 à l'étude FOR DMD	13
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Les données des études cliniques	14
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	19
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	19
5.2 Absence de traitement approprié	19
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	19
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	19
5.5 Recommandations	20

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	vamorolone (code ATC proposé (non définitif) : M09AX14) AGAMREE 40mg/mL, suspension buvable – Un carton contenant un flacon de 100 ml et deux seringues (CIP : non attribué)
Laboratoire	Santhera Pharmaceuticals (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés de 2 ans et plus. » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 24/08/2023) : « AGAMREE est indiqué dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 29 septembre 2022.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière. – Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie. Statut particulier – Médicament orphelin (23/09/2014)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de vamorolone est de 6 mg/kg une fois par jour chez les patients pesant moins de 50 kg. Chez les patients pesant 50 kg et plus, la dose recommandée de vamorolone est de 300 mg (soit 7,5mL de suspension) une fois par jour. La dose quotidienne peut être réduite progressivement à 2 mg/kg comme dose minimale, en fonction de la tolérance individuelle. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmaco-thérapeutique	Non encore attribuée.
Mécanisme d'action	Il s'agit d'un anti-inflammatoire stéroïdien de synthèse, antagoniste du récepteur minéralocorticoïde.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Aux États-Unis, vamorolone n'a pas l'AMM ; la FDA a accordé la désignation « <i>Fast Track</i> » le 15 mars 2017. En Europe, au Royaume Uni, la MHRA a attribué le statut de " <i>Promising Innovative Medicines</i> " le 16 octobre 2019.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 30 août 2023. – Contribution de parties prenantes : AFM-Téléthon (contribution écrite) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire d'origine génétique de transmission récessive liée à l'X. C'est la dystrophie musculaire progressive la plus fréquente chez l'enfant. Elle est liée à une mutation du gène codant la dystrophine, une protéine indispensable à la contraction des cellules musculaires, ce qui conduit à un déficit complet en dystrophine. Les mutations de ce gène sont nombreuses, les mutations non-sens représentent environ 13 % de ces anomalies.¹

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

La maladie se caractérise par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques.

La DMD débute chez les garçons pendant l'enfance avec un retard du développement moteur et parfois cognitif. Les premières manifestations cliniques sont habituellement décelées peu après l'acquisition de la marche, vers 2-3 ans. En général, les garçons atteints de DMD ne réussissent pas à courir ou sauter. La maladie progresse rapidement et l'enfant développe une marche dandinante avec hypertrophie des mollets (signe de Gowers positif). Monter des escaliers devient difficile avec des chutes fréquentes et fractures pouvant accélérer la perte de la marche. La marche devient impossible entre 6 et 13 ans, la moyenne étant de 9,5 ans chez les patients non traités par des corticostéroïdes. La fonction motrice évolue en 3 phases dans la DMD. Dans un premier temps, l'enfant continue à progresser en motricité jusqu'à environ l'âge de 4-6 ans, bien que sur un rythme plus lent. Survient ensuite une phase de plateau (absence de progrès, habituellement entre 4 et 8 ans), avant le déclin des fonctions motrices.

Une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire peuvent entraîner le décès à l'adolescence. Entre l'âge de 5 et 10 ans, les symptômes sont principalement moteurs. Le suivi se fait en consultations biannuelles, selon les besoins et le stade évolutif. L'encombrement bronchique peut être responsable de détresse respiratoire et d'hospitalisations répétées. Les hospitalisations peuvent aussi être liées à la survenue de fracture.

Épidémiologie

Chez les garçons, sa prévalence est estimée entre 1/3 500 et 1/9 300 naissances masculines.² Il y aurait plus de 3 000 personnes atteintes³.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge et le suivi doivent être initiés le plus précocement possible, pour optimiser tant l'espérance de vie que la qualité de vie du patient. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie, sont essentielles¹.

Il n'existe actuellement aucune thérapeutique médicamenteuse disposant ou non d'une AMM capable de stabiliser ou d'inverser le cours évolutif de cette myopathie. L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à la DMD exigent une approche multidisciplinaire. La prise en charge symptomatique a fait preuve d'efficacité en rallongeant l'espérance de vie de plusieurs années, mais

¹ Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) – Dystrophie musculaire de Duchène (2019)

² S. Pula, R. Quinlivan. Dystrophie musculaire de Duchenne, Orphanet [Dernière mise à jour le juin 2002, consulté le 06 juillet 2023]

³ AFM Téléthon. Dystrophie musculaire de Duchenne Publié le 20/06/2022, mis à jour le 15/06/2023.

n'a pas modifié l'évolution motrice de la maladie. Plus de 90 % des enfants atteints de DMD vivent désormais jusqu'à l'âge adulte et certains atteignent aujourd'hui l'âge de 40 ans¹.

A ce jour, les corticoïdes constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD¹. Les recommandations actuelles préconisent de débuter les corticoïdes chez un enfant marchant, au moment où le développement moteur stagne (phase de plateau, qui précède le déclin des fonctions motrices), soit habituellement entre 5 et 6 ans. Cependant leurs effets indésirables limitent leur emploi prolongé, les complications dues à l'utilisation de stéroïdes incluent la prise en charge du surpoids, l'administration d'antagoniste H2 pour la protection gastrique, un suivi et un traitement régulier de l'ostéoporose et un bilan ophtalmologique pour la cataracte et le glaucome. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont prescrits pour prévenir l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

L'ataluren (TRANSLARNA) est un médicament qui s'adresse à une population très ciblée et très restreinte d'enfants marchant, ayant une DMD avec une mutation non-sens (codon STOP prématuré), dès l'âge du diagnostic. En l'absence de démonstration probante de son efficacité sur la base des données fournies, mais en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée, de l'intérêt supposé de débuter le traitement par l'ataluren chez les enfants de la tranche d'âge 2 ans à 5 ans et compte tenu d'une tolérance acceptable, TRANSLARNA (ataluren) pourra s'insérer, sans le modifier, dans le schéma thérapeutique actuel⁴.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Le médicament mentionné dans le tableau ci-dessous a une AMM dans la DMD et concerne environ 10 % de patients dont la maladie résulte de mutations non-sens (ou « stop ») du gène de la dystrophine ; il est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
TRANSLARNA (ataluren) PTC THERAPEUTICS INTERNATIONAL LIMITED	Traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) qui résulte d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus.	Inscription : 23/02/2015	modéré	ASMR V
		Réévaluation : 05/07/2017	faible	ASMR V
	Traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 2 ans ou plus.	Extension d'indication : 23/10/2019	faible	ASMR V

Les recommandations internationales de prise en charge et le PNDS¹ de la DMD (2019) préconisent le recours aux glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone ou déflazacort^{Erreur ! Signet non défini.}) utilisés hors AMM⁵. Les corticoïdes utilisés hors AMM mais recommandés sont des CCP.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence TRANSLARNA. 23 octobre 2019.

⁵ 7 Birnkrant DJ et al for the 'DMD Care Considerations Working Group'. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol 2018; 17:251-67

Tableau 2: Corticoïdes utilisés dans la DMD

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM ⁶	Date de l'avis	SMR	ASMR
Corticoïdes				
CORTANCYL 1 mg, 5 mg, 20 mg, comprimé sécable (prednisonne) Sanofi-Aventis France Et spécialités génériques	Neurologiques : – Myasthénie. – Œdème cérébral de cause tumorale. – Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire. – Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut. – Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.	Renouvellement d'inscription : 21/11/2018	important	-
SOLUPRED 1 mg/ml, solution buvable SOLUPRED 5 mg et 20 mg, comprimé effervescent SOLUPRED 5 mg et 20 mg, comprimé orodispersible (prednisolone) Sanofi-Aventis France Et spécialités génériques	Neurologiques : – Myasthénie. – Œdème cérébral de cause tumorale. – Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire. – Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut. – Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.	Renouvellement d'inscription : 01/07/2015	important	-

DEZACORT (déflazacort) 22,75 mg/ml, solution buvable en gouttes est disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel dans la DMD dès l'âge de 2 ans.

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge de la DMD est pluridisciplinaire et comprend notamment une prise en charge orthopédique destinée à prévenir les déformations articulaires (kinésithérapie, orthèses, chirurgie) et respiratoire (kinésithérapie respiratoire, ventilation non invasive ou invasive).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert dans le traitement de la DMD de disposer d'un médicament capable de stabiliser ou d'inverser le cours évolutif de cette myopathie et bien toléré au long terme.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de AGAMREE (vamorolone) repose sur 2 études cliniques réalisées chez 169 patients, ainsi qu'une comparaison indirecte :

⁶ Pour les indications complètes : cf RCP.

- une étude VBP15-004 (VISION-DMD) de phase 2b (NCT03439670), 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 du vamorolone chez 121 jeunes garçons atteints de la DMD âgés entre 4 ans et moins de 7 ans.
- une étude VBP15-LTE (extension à long terme)⁷ de phase 2 (NCT03038399), non comparative, multicentrique d'une durée de 24 mois, réalisée chez 48 jeunes garçons dont l'objectif principal était de poursuivre l'administration de vamorolone jusqu'à 6 mg/kg pour les patients ayant terminé l'étude VBP15-003 d'une durée de 6 mois (soit un traitement total de 30 mois ou 2,5 ans).
- une comparaison indirecte, entre l'étude VBP15-004 et l'étude FOR-DMD, dans l'objectif de confirmer le profil de tolérance du vamorolone et de comparer son profil d'efficacité par rapport aux corticoïdes au-delà de 24 semaines.

Le laboratoire a également fourni les résultats des 2 études de phase 2 non comparatives qui ont précédé l'étude VBP15-LTE (extension à long terme) dont les résultats ne sont pas présentés :

- l'étude VBP15-002 de phase 2a a évalué une administration de doses multiples croissantes de vamorolone de 0,5⁸, 0,75⁸, 2 et 6 mg/kg une fois par jour pendant 2 semaines.
- l'étude VBP15-003 de phase 2 dans laquelle des doses de vamorolone de 0,5, 0,75, 2 et 6 mg/kg ont été administrées une fois par jour pendant 6 mois aux patients ayant terminé l'étude VBP15-002.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude versus placebo et versus prednisone (VBP015-004 - VISION DMD)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2b, comparative, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique (dans 11 pays en Europe et aux Etats-Unis⁹), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vamorolone administré par voie orale à des doses quotidiennes de 2 mg/kg et 6 mg/kg par rapport à la prednisone 0,75 mg/kg et au placebo sur une période de traitement de 24 semaines.

L'étude a débuté le 27/06/18 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 06/05/22.

Selon les critères d'inclusion, les patients devaient être âgés de ≥ 4 ans à < 7 ans, 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 < 10 secondes.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation (2 :2 :1 :1 :1 :1)) pour recevoir :

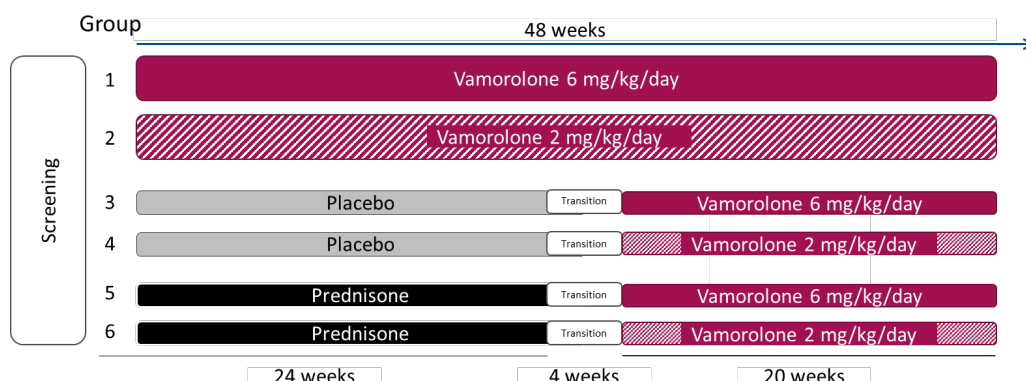
- Groupe 1 (n=30) 6 mg/kg de vamorolone suspension orale pendant toute la durée de l'étude.
- Groupe 2 (n=30) 2 mg/kg de vamorolone suspension orale pendant toute la durée de l'étude.
- Groupe 3 (n=15) un placebo par jour pendant 24 semaines, suivi de 4 semaines supplémentaires sous placebo puis d'un traitement de 20 semaines avec 6 mg/kg de vamorolone.
- Groupe 4 (n=15) un placebo par jour pendant 24 semaines, suivi de 4 semaines supplémentaires sous placebo puis d'un traitement de 20 semaines avec 2 mg/kg de vamorolone.
- Groupe 5 (n=15) prednisone 0,75 mg/kg pendant 24 semaines, suivi de 4 semaines de wash out puis d'un traitement de 20 semaines avec 6 mg/kg de vamorolone.

⁷ Mah JK et al. Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. JAMA Netw Open. 2022 ;5(1): e2144178

⁸ Posologie hors AMM.

⁹ Aucun centre en France.

- Groupe 6 (n=15) prednisone 0,75 mg/kg pendant 24 semaines, suivi de 4 semaines de wash out puis d'un traitement de 20 semaines avec 2 mg/kg de vamorolone.



La randomisation a été stratifiée selon l'âge au début de l'étude : <6 ans versus >6ans.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la différence du temps de mise en station debout (TTSTAND) par rapport à l'inclusion dans l'étude chez les patients ayant reçu le vamorolone 6 mg/kg vs placebo **à la semaine 24** en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) basé sur le maximum de vraisemblance restreint (REML).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha ont été la différence à 24 semaines par rapport à l'inclusion :

- de la vitesse du test de mise en station debout (TTSTAND) pour le groupe vamorolone 2 mg/kg vs placebo
- de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 6 mg/kg vs placebo
- de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 2 mg/kg vs placebo
- du temps de course/marche sur 10 mètres (TTRW) pour le groupe vamorolone 6 mg/kg vs placebo
- du temps de course/marche sur 10 mètres (TTRW) pour le groupe vamorolone 2 mg/kg vs placebo
- de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 6 mg/kg par rapport à la prednisone
- de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 2 mg/kg par rapport à la prednisone

D'importants amendements au protocole sont à noter comme une modification du critère de jugement principal (suppression du dosage 2 mg/kg) et des déviations liées aux données manquantes nécessaires à l'interprétation des principaux critères d'évaluation pour 4 patients.

Population de l'étude

A l'inclusion, les enfants de sexe masculin, naïfs de corticothérapie, avaient en moyenne 5,4 ans (min-max :4-7). Ils pesaient en moyenne 19,6 kg (min-max :13,5-26,5), avec un IMC moyen de 16,5 kg/m² (1,28) (min-max :13,6-20,7).

Les principales caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les différents groupes, cependant les caractéristiques de la maladie ne l'étaient pas. Les patients des deux groupes vamorolone avaient une maladie plus avancée au départ que les patients des groupes placebo ou prednisone. Une différence était notable sur le nombre de mois depuis l'apparition du premier symptôme

de la maladie : en moyenne 38,7 et 40,7 mois pour respectivement les groupes vamorolone 2 mg/kg et 6 mg/kg contre 33,7 et 37,8 mois pour le groupe placebo et prednisone. Les patients des groupes vamorolone avaient en moyenne un temps pour se lever (TTSTAND) plus long, une distance au test de marche de 6 minutes (6MWT) plus courte et des scores NSAA (*North Star Ambulatory Assessment*)¹⁰ plus faibles.

Au total, 112 patients (92,6 %) ont terminé l'étude jusqu'à la semaine 48. Neuf patients n'ont pas terminé l'étude dont 4 patients qui avaient reçu du vamorolone 6 mg/kg tout au long de l'étude, 2 patients ont retiré leur consentement dans le groupe vamorolone 2 mg/kg, 1 patient du groupe vamorolone en raison d'un EI et 2 patients dans le groupe placebo.

Populations d'analyse de l'étude

Compte tenu des 2 périodes de traitement (en double aveugle sur 24 semaines puis en ouvert sur 20 semaines), il y avait 3 populations d'analyse pour l'efficacité et 2 populations d'analyse de la tolérance.

Population ITTm1 : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude et ayant eu au moins une évaluation de l'efficacité après le début de l'étude pendant la période 1 ; il s'agit de la population d'analyse pour l'efficacité à la semaine 24.

Population ITTm2 : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude et au moins une évaluation de l'efficacité depuis l'inclusion ; il s'agit de la population d'analyse pour l'efficacité à la semaine 48.

Population per protocole : patients de la population ITTm pour lesquels il n'y a pas eu d'écart majeur au protocole ; il s'agissait d'une population d'analyse secondaire pour l'efficacité de la semaine 24.

Population d'analyse de la tolérance 1 : tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude au cours de la période 1 ; il s'agit de la population d'analyse pour la tolérance à la semaine 24.

Population d'analyse de la tolérance 2 : tous les patients ayant terminé la période 1 et ayant reçu au moins une dose de vamorolone au cours de la période 2 ; il s'agit de la population d'analyse pour la tolérance à la semaine 48.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITTm1)

Le vamorolone a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la différence de vitesse de mise en station debout (TTSTAND) à la semaine 24 : 0,242 élévation/seconde dans le groupe vamorolone 6 mg/kg versus 0,193 élévation/seconde dans le groupe placebo, avec une différence de la moyenne des moindres carrés de 0,0586 (IC95% [0,0218-0,0953] p=0,0018).

Tableau 3: Variation de la vitesse TTSTAND par rapport à l'inclusion chez les patients ayant reçu le vamorolone 6 mg/kg vs placebo à la semaine 24.

	Vamorolone 6 mg/kg (n=28)	Placebo (n=28)
Valeur moyenne à l'inclusion (écart-type)	0,186 (0,0588)	0,200 (0,0642)
Valeur moyenne à 24 semaines (écart-type)	0,242 (0,0785)	0,193 (0,0918)
Variation par rapport à l'inclusion	0,054	-0,007

¹⁰ L'échelle NSAA est une évaluation globale de la capacité ambulatoire intégrant plusieurs activités comme marcher, courir, sauter, monter des escaliers, sauter à cloche-pied et se relever.

	Vamorolone 6 mg/kg (n=28)	Placebo (n=28)
Moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion (écart-type)	0,0483 (0,0136)	-0,0121 (0,0135)
Différence de la moyenne des moindres carrés à la semaine 24 [IC95%] ; p	0,0586 [0,0218-0,0953] p=0,0018	

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (population ITTm1)

Après 24 semaines de traitement, le vamorolone a été supérieur au placebo sur les 4 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 4).

Tableau 4 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude VBP15-004

Critères de jugement secondaire hiérarchisés	
Différence par rapport à la l'inclusion de la vitesse TTSAND, groupe vamorolone 2 mg/kg vs placebo	
Différence moyenne des moindres carrés [IC95%] ; p	0,0430 [0,0069 ; 0,0791] ; p < 0,0196
Différence par rapport à l'inclusion du score 6MWT, groupe vamorolone 6 mg/kg vs placebo	
Différence moyenne des moindres carrés [IC95%] ; p	24,5689[7,9867 ; 63,8851] ; p < 0,0117
Différence par rapport à l'inclusion du score 6MWT, groupe vamorolone 2 mg/kg vs placebo	
Différence moyenne des moindres carrés [IC95%] ; p	36,3458 [8,2538 ; 64,4379] p < 0,0112
Différence par rapport à l'inclusion du score TTRW 10 mètres, vamorolone 6 mg/kg vs placebo	
Différence moyenne des moindres carrés [IC95%] ; p	0,2372 [0,0867 ; 0,3876] p < 0,0020
Différence par rapport l'inclusion du score TTRW 10 mètres, vamorolone 2 mg/kg vs placebo	
Différence moyenne des moindres carrés [IC95%] ; p	0,1216 [-0,328 ; 0,02761] NS
Différence par rapport l'inclusion du score 6MWT, groupe vamorolone 6 mg/kg vs prednisone	
Différence moyenne des moindres carrés [IC95%] ; p	-19,5523 [-45,7672 ; 6,6626] NS
Différence par rapport l'inclusion du score 6MWT, groupe vamorolone 2 mg/kg vs prednisone	
Différence moyenne des moindres carrés [IC95%] ; p	-19,1424 [-46,1926 ; 7,9079] NS

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre vamorolone 2 mg/kg et le placebo pour le score TTRW, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Ainsi, la comparaison à la prednisone figurait dans la suite de la hiérarchie, ce qui ne permet pas de conclure sur la comparaison de l'efficacité du vamorolone à la prednisone, les résultats sont présentés à titre indicatifs.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude VBP15-004 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : PODCI (*Peditaric Outcomes data Collection instrument*) et TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude d'extension (VBP015-LTE)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II d'extension à long terme **Erreur ! Signet non défini.**, non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacodynamie à long terme (24 mois) du vamorolone en suspension orale administré une fois par jour sur une période de traitement de 24 mois à de jeunes garçons ayant participé aux études de phase IIa VBP15-002 (sur 2 semaines) puis VBP15-003 (sur 6 mois).

L'étude a débuté le 02/02/2017 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30/04/2020.

Les patients inclus avaient entre 4 et 7 ans. Les patients ont été répartis entre 4 groupes correspondant à 4 posologies quotidiennes différentes de vamorolone, 0,25⁸, 0,75⁸, 2 ou 6 mg/kg. Après 1 mois de traitement, la dose pouvait être augmentée jusqu'à 6 mg/kg. Un total de 46 patients ont été inclus dans l'étude (11 patients (0,25 mg/kg), 12 patients (0,75 mg/kg), 12 patients (2 mg/kg) et 11 patients (6 mg/kg)) et 41 patients ont terminé l'étude ; 11 des 41 patients ont diminué de 6 mg/kg à 2 ou 4 mg/kg, en raison de la survenue d'un effet indésirable (augmentation du poids, syndrome de Cushing ou irritabilité).

Critères de jugements

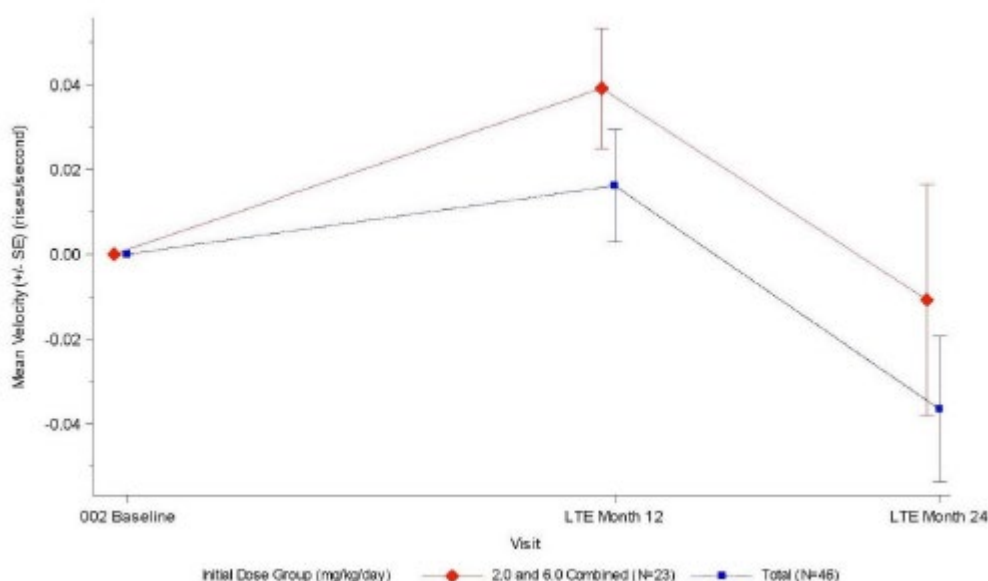
Le critère d'évaluation principal a été la vitesse pour se mettre debout (TTSTAND) (en élévation/seconde) au 24^{ème} mois, définie par la vitesse pour passer en position debout.

Les critères de jugement secondaires ont été les scores NSAA (North Star Ambulatory Assessment), TTCLIMB (Time to Climb), TTRW (Time to Run/Walk 10 Meters), QMT (Quantitative Muscle testing) et le 6MWT (Six-Minute Walk Test).

Résultats

Les résultats sur la vitesse TTSTAND sur les 2 groupes traités aux posologies de 2 et 6 mg/kg globalisés (n=23) au 24^{ème} mois n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de vitesse moyenne : 0,206 élévation/seconde versus 0,189 élévation/seconde à l'inclusion avec une différence moyenne de -0,011 (IC_{95%} = [-0,068 ; 0,046] ; NS).

Figure 1 : Vitesse par rapport à l'inclusion TTSTAND (élévation/seconde), population FAS



La différence n'étant pas significative sur le critère principal, les résultats sur les critères secondaires ne sont pas présentés.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude d'extension VPN015-LTE.

3.2.3 Comparaison indirecte de l'étude VBP15-004 à l'étude FOR DMD

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une comparaison indirecte dont l'objectif était de confirmer le profil de tolérance du vamorolone et de comparer le profil d'efficacité rapport aux corticoïdes au-delà de 24 semaines. Les résultats d'efficacité du vamorolone administré par voie orale à des doses quotidiennes de 2 et 6 mg/kg dans l'étude VBP15-004, décrite ci-dessus (chapitre 3.2.1), ont été comparés à ceux de garçons traités par la prednisone (0,75 mg/kg) ou par le déflazacort (0,9 mg/kg) dans l'étude FOR-DMD¹¹.

L'étude FOR-DMD est une étude randomisée en double aveugle, prospective, multicentrique, visant à comparer deux schémas d'administration de la prednisone (0,75 mg/kg en continu ou pendant 10 jours suivis de 10 jours de repos) à 0,9 mg/kg de déflazacort sur une période de traitement de 36 à 60 mois chez 196 garçons âgés de ≥ 4 ans et < 8 ans atteints de DMD, qui n'avaient jamais reçu de corticostéroïdes. L'inclusion a débuté entre le 30 janvier 2013 et le 17 septembre 2016. Les garçons ont été évalués pendant 3 ans (dernière visite le 16 octobre 2019).

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir quotidiennement de la prednisone (0,75 mg/kg) (n = 65), du déflazacort quotidiennement (0,90 mg/kg) (n = 65) ou de la prednisone de façon intermittente (0,75 mg/kg pendant 10 jours puis 10 jours de repos) (n = 66).

Méthode et résultats de la comparaison indirecte

La comparaison indirecte a été réalisée en utilisant des scores de propension, estimés à l'aide d'un modèle de régression logistique incluant les facteurs suivants connus pour prédire la progression/la gravité de la maladie DMD (l'âge, les TTSTAND, NSAA, le poids et la taille sous forme de Z-scores).

Les patients du groupe vamorolone 2 mg/kg de l'étude VBP15-004 étaient légèrement plus jeunes que les patients du groupe apparié prednisone de l'étude FOR-DMD (moyenne 5,29 vs 5,45 ans ; médiane 5,12 vs 5,40 ans) mais les âges des patients étaient similaires pour les patients du groupe vamorolone 6 mg/kg de l'étude VBP15-004 et pour les patients du groupe prednisone de l'étude FOR-DMD. Les tailles moyenne et médiane ont été similaires dans tous les groupes, le Z score pour la taille indiquait que les patients du groupe vamorolone 2 mg/kg de l'étude VBP15-004 étaient plus grands (Z score - 0,70 SD) que ceux des autres groupes de traitement (Z score compris entre -0,86 et -1,04). Le poids et l'IMC ont en moyenne été similaires dans les groupes.

La comparaison de l'efficacité entre deux doses de vamorolone et la prednisone (ou le déflazacort) à la semaine 48 s'est concentrée sur une évaluation globale de l'efficacité. Elle utilisait les données des 26 et 27 enfants des groupes vamorolone et celles des 39 et 47 enfants des groupes prednisone et déflazacort après exclusion des patients avec un score au-delà de 0.25 SD le logit du score. Des modèles mixtes pour mesures répétées ont été utilisés, avec pondération selon l'odds du score de propension pour les enfants des groupes prednisone (incluant aussi les enfants du groupe prednisone de l'essai VBP15-004) et déflazacort, permettant d'estimer l'effet moyen du traitement chez les patients traités par vamorolone. Les valeurs des ESS (*effective sample size*) permettant de s'assurer de la validité de ces analyses ne sont pas précisées. Les résultats étaient présentés en résumant les différences de traitement avec un intervalle de confiance à 95 % (IC) pour les paramètres d'efficacité suivants : TTSTAND, distance 6MWT, vitesse TTRW, score NSAA. L'exclusion d'enfants sur la base de leur score ou de données manquantes, non quantifiées, sur chaque critère, modifie possiblement la population cible. Aucun contrôle des risques d'erreur sur ces comparaisons multiples, portant sur des critères non hiérarchisés, n'était prévu.

¹¹ Guglieri, M et al. "Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial." JAMA, 2022: 1456-1468.

Après 12 mois, aucune différence significative n'a été observée entre le vamorolone 6 mg/kg comparativement à la prednisone et au déflazacort, contrairement au vamorolone 2 mg/kg, pour lequel les mesures de la fonction motrice à l'exception du score total NSAA ont indiqué un score significativement inférieur à celui observé avec la prednisone ou le déflazacort.

Compte tenu des limites énoncées ci-dessus, les résultats détaillés ne sont pas présentés, et aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette comparaison indirecte.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Les données des études cliniques

3.3.1.1. Etude versus placebo et versus prednisone (VBP015-004 (VISION DMD))

La durée moyenne d'exposition au vamorolone à la semaine 48 était similaire dans les groupes 2 et 6 mg/kg (343,1 jours et 338,6 jours, respectivement).

Les effets indésirables les plus fréquents à la semaine 24 (période 1) chez les enfants traités par vamorolone étaient l'apparition de caractéristiques cushingoïdes (28,6 % dans le groupe vamorolone 6 mg/kg vs 22,6 % dans le groupe prednisone), des infections des voies respiratoires supérieures, des vomissements, une prise de poids (10,7 % dans le groupe vamorolone 6 mg/kg vs 6,5 % dans le groupe prednisone et 3,4% dans le groupe placebo).

Sur les 24^{ème} premières semaines (période 1), l'incidence globale des effets indésirables a été comparable entre les groupes vamorolone 2 et 6 mg/kg et le groupe prednisone (83,3 % et 89,3 %, respectivement vs 83,9 %) mais un pourcentage plus élevé de patients ont rapporté au moins un effet indésirable lié au médicament pendant cette période dans le groupe vamorolone 6 mg/kg par rapport au groupe prednisone (67,9 % contre 45,2 %).

Le traitement par vamorolone 2 ou 6 mg/kg ou par la prednisone a entraîné une suppression surrénalienne dose-dépendante. À la semaine 24, les taux de cortisol au lever ont été plus faibles dans les groupes vamorolone 2 et 6 mg/kg et prednisone (respectivement 128 mmol/L, 35,5 mmol/L et 76,2 mmol/L que dans le groupe placebo (217,6 mmol/L). À la semaine 24, les valeurs moyennes de cortisol ont été inférieures à 30 et 60 minutes après la stimulation à l'ACTH dans les groupes vamorolone 2 et 6 mg/kg par rapport au groupe placebo et la diminution a été plus importante 60 minutes après la stimulation à l'ACTH dans le groupe vamorolone 6 mg/kg (392,7 nmol/L) par rapport au groupe prednisone (273,8 nmol/L), mais plus faible dans le groupe vamorolone 2 mg/kg (180,9 nmol/L).

Les augmentations de poids et d'IMC observées durant la période 1 dans le groupe vamorolone 2 mg/kg se sont poursuivies dans la période 2 (à 48 semaines), avec un Z-score moyen de l'IMC passant de 0,38 à la semaine 24 à 0,52 à la semaine 48. Le Z-score moyen de l'IMC s'est stabilisé dans le groupe vamorolone 6 mg/kg pendant la période 2.

Les caractéristiques cushingoïdes ont été les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés avec le vamorolone à la semaine 24 et 48 ainsi qu'une augmentation du poids et de l'IMC. Une augmentation dose-dépendante des triglycérides a également été observée avec le vamorolone 2 et 6 mg/kg.

Les biomarqueurs osseux de l'activité ostéoblastique (ostéocalcine et P1NP) et de l'activité ostéoclastique (sCTX) sont restés stables et similaires à ceux du placebo chez les patients traités par le vamorolone.

Des problèmes de comportement ont été signalés chez des patients dans les groupes vamorolone 2 mg/kg (16,7 %) et placebo (13,8 %) et chez les patients du groupe vamorolone 6 mg/kg (21,4 %) au cours des 24 premières semaines de l'étude. Un patient (3,2%) du groupe prednisone a eu un EI de grade 2 à savoir un changement de personnalité.

3.3.1.2. Etude d'extension (VBP015-LTE)

Au total, 46 patients ont été traités par le vamorolone pendant plus de 6 mois, 44 patients pendant plus de 12 mois, 43 patients pendant plus de 18 mois et 41 patients pendant 24 mois dans l'étude VBP15-LTE. Chacun de ces patients a eu 6 mois supplémentaires d'exposition continue à la vamorolone dans les études précédentes VBP15-002 et VBP15-003.

Au total, 27 patients (58,7 %) de la population évaluable pour la tolérance ont eu au moins un EI lié au traitement : 8 patients (21,1 %) qui avaient reçu la dose de 2 mg/kg, 1 patient (33,3 %) qui avait reçu la dose de 4 mg/kg et 23 patients (56,1 %) qui avaient reçu la dose de 6 mg/kg. Aucun des EI grave lié au traitement n'a été rapporté.

Un certain nombre d'EI couramment observés lors d'un traitement chronique par glucocorticoïdes sont apparus uniquement chez les patients recevant la dose de 2 mg/kg (augmentation du poids pour 2 patients ; fracture vertébrale et agitation, un patient pour chaque EI) ou la dose de 6 mg/kg (augmentation du poids chez 10 patients ; ostéopénie pour quatre patients ; syndrome cushingoïde et augmentation de l'appétit chez 2 patients pour chaque EI ; augmentation de la pression artérielle, changement de personnalité, fracture par compression de la colonne vertébrale, fracture vertébrale thoracique chez un patient par EI).

Un seul patient recevant du vamorolone à 2 mg/kg a abandonné le traitement en raison d'un EI (faiblesse musculaire).

Parmi 41 patients recevant du vamorolone à 6 mg/kg, 10 (21,7 %) ont diminué la dose à 2 mg/kg en raison d'un EI lié au traitement, à savoir gain de poids, avec une atténuation chez 6 patients après diminution de la dose.

Parmi les 46 patients inclus dans l'étude de suivi à long terme, 6 (13,0 %) ont rapporté un total de 7 événements indésirable de fracture, dont 1 patient une fracture vertébrale et un pied fracturé à 2 reprises, 3 patients une fracture du membre supérieur, 1 patient une fracture vertébrale par tassement et 1 patient plusieurs fractures vertébrales.

L'analyse sur un temps restreint, de 30 mois, ne permet pas d'affirmer l'effet positif attendu sur la croissance des enfants.

Tableau 5: Effets indésirables des patients de l'étude VBP15-LTE

Termes préférentiels	Groupe de dose de vamorolone au début des événements		
	Vamorolone 2 mg/kg (N = 38)	Vamorolone 6 mg/kg (N = 41)	Groupe toutes doses Vamorolone (N = 46)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	8 (21,1%)	5 (12,2%)	24 (52,2%)
Pyrexie	12 (31,6%)	9 (22,0%)	22 (47,8%)
Toux	8 (21,1%)	10 (24,4%)	20 (43,5%)
Nasopharyngite	7 (18,4%)	12 (29,3%)	17 (37,0%)
Vomissements	(18,4%)	8 (19,5%)	16 (34,8%)
Douleur aux extrémités	(13,2%)	(17,1%)	14 (30,4%)
Diarrhée	(10,5%)	(14,6%)	13 (28,3%)
Maux de tête	7 (18,4%)	(17,1%)	13 (28,3%)
Constipation	3 (7,9%)	(19,5%)	12 (26,1%)
Infection des voies respiratoires supérieures	(15,8%)	6 (14,6%)	12 (26,1%)

Augmentation du poids	2 (5,3%)	10 (24,4%)	12 (26,1%)
Grippe	3 (7,9%)	9 (22,0%)	11 (23,9%)
Chute	4 (10,5%)	6 (14,6%)	11 (23,9%)
Douleur abdominale supérieure	3 (7,9%)	6 (14,6%)	9 (19,6%)
Douleur à l'oreille	6 (15,8%)	5 (12,2%)	9 (19,6%)
Infection de l'oreille	3 (7,9%)	4 (9,8%)	9 (19,6%)
Douleur abdominale	0 (0,0%)	7 (17,1%)	8 (17,4%)
Gastro-entérite	4 (10,5%)	3 (7,3%)	7 (15,2%)
Otite moyenne	3 (7,9%)	2 (4,9%)	7 (15,2%)

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

AGAMREE (vamorolone), suspension buvable s'administre par voie orale une fois par jour et se conserve au réfrigérateur après ouverture, ce qui représente une contrainte.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Une étude de phase II (NCT05166109) est en cours dans le traitement de la dystrophie musculaire de Becker (DMB).

4. Discussion

L'évaluation de AGAMREE (vamorolone) 40 mg/ml, suspension orale dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans, repose principalement sur l'étude de phase 2b VBP15-004 (VISION-DMD), comparative vs placebo et vs prednisone, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 48 semaines avec évaluation des critères de jugement à 24 semaines (fin de la période de double aveugle), dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance du vamorolone chez 121 jeunes garçons atteints de la DMD âgés de 4 à 7 ans, naïfs de traitement par corticoïdes ; ainsi que sur une étude de suivi à long terme, l'étude VBP15 LTE qui a étudié l'efficacité et la tolérance sur 24 mois chez des patients âgés de 4 à 7 ans ayant préalablement participé aux études de phase IIa VBP15-002 (sur 2 semaines) puis d'extension VBP15-003 (sur 6 mois).

Efficacité

L'étude VBP15-004 a démontré la supériorité du vamorolone 6 mg/kg par rapport au placebo sur le critère de jugement principal, la vitesse de passage en position debout (TTSTAND), à la semaine 24 avec 0,242 élévations/seconde dans le groupe vamorolone vs 0,193 élévations/seconde dans le

groupe placebo, avec une différence de la moyenne des moindres carrés de 0,0586 (IC95% [0,0218-0,0953] p=0,018).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont démontré une supériorité à 24 semaines du vamorolone au dosage 2 mg/kg ou 6 mg/kg par rapport au placebo pour les 4 premiers critères : le TTSTAND dans le groupe vamorolone 2 mg/kg, le test de marche de 6 minutes (6MWT) pour les 2 posologies de vamorolone et le temps nécessaire pour courir/marcher 10 m (TTRW) dans le groupe vamorolone 6 mg/kg. L'effet sur le critère suivant, à savoir le TTRW dans le groupe vamorolone 2 mg/kg était non significatif, ce qui a interrompu l'analyse hiérarchique. Par conséquent, on ne peut tirer aucune conclusion sur la comparaison du vamorolone à la prednisone prévue dans la suite des critères hiérarchisés.

L'étude à long terme, VBP-LTE, non comparative, portant sur des patients traités par vamorolone pendant 6 mois et demi, ne suggère pas de maintien de l'efficacité à long terme (24 mois) du vamorolone sur les critères de jugement TTSTAND, NSAA, TTCLIMB, TTRW, 6MWT. Il est suggéré un maintien du QMT (Quantitative Muscle testing), de l'extension et flexion du genou et du coude, et de la force des membres inférieurs.

Tolérance

Au cours du développement clinique, un total de 169 patients âgés de 4 à 7 ans ont reçu au moins une dose de vamorolone.

Dans l'étude VBP15-004, les effets indésirables les plus fréquents à la semaine 24 (période 1) chez les enfants traités par vamorolone étaient l'apparition de caractéristiques cushingoïdes (28,6 % dans le groupe vamorolone 6 mg/kg vs 22,6 % dans le groupe prednisone), des infections des voies respiratoires supérieures, des vomissements, une prise de poids (10,7 % dans le groupe vamorolone 6 mg/kg vs 6,5 % dans le groupe prednisone et 3,4% dans le groupe placebo). Le traitement par vamorolone 2 et 6 mg/kg/ a entraîné une suppression surrénalienne dose-dépendante. Les caractéristiques cushingoïdes, une augmentation du poids et de l'IMC ont été les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés avec le vamorolone à la semaine 24 et 48.

Parmi les 46 patients inclus dans l'étude de suivi à long terme VBP-LTE, 6 (13,0 %) ont rapporté un total de 7 événements cliniques de fracture. Un seul patient a abandonné le traitement en raison d'un EI (faiblesse musculaire). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le vamorolone ont été des infections des voies respiratoires supérieures, des vomissements, une prise de poids et des syndromes cushingoïdes.

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

- il est regrettable que la comparaison vamorolone versus prednisone, prévue dans la hiérarchie des critères, ne soit pas exploitable et que l'on ne dispose que de résultats de supériorité versus placebo. En effet la prednisone n'a pas d'AMM dans la DMD mais est utilisée et recommandée, comme les autres corticoïdes, au moment où le développement moteur de l'enfant commence à ralentir, ce qui correspond généralement à l'âge de 5-7 ans. L'absence de comparaison robuste du vamorolone versus prednisone ne permet pas d'évaluer l'éventuel bénéfice clinique du vamorolone. En tout état de cause, les résultats exploratoires ne suggèrent pas une efficacité supérieure du vamorolone par rapport à la prednisone ;
- la durée de la phase comparative en double-aveugle de 24 semaines (environ 6 mois) est très courte ;
- la transition de la prednisone au vamorolone pourrait représenter une perte de chance pour le patient car elle a nécessité une diminution progressive de la prednisone sur 4 semaines.
- l'absence de données exploitables sur la qualité de vie des patients atteints de DMD traités par vamorolone ;
- on ne dispose pas de données sur un éventuel effet du vamorolone sur la puberté ;

- vamorolone n'a pas été associé à un effet délétère sur les biomarqueurs osseux dans les essais cliniques. Dans l'étude d'extension à long terme avec une durée de traitement allant jusqu'à 30 mois, des fractures vertébrales ont été rapportées sur la base de l'examen des radiographies latérales centrales de la colonne vertébrale, bien qu'avec une fréquence et une sévérité inférieures à celles observées dans une étude comparable de traitement quotidien à long terme par la prednisone ou le déflazacort, avec une nécessité de données supplémentaires sur ce point.
- l'analyse sur un temps restreint, de 30 mois, ne permet pas d'affirmer l'effet positif attendu sur la croissance des enfants ;
- au même titre que pour les corticoïdes une prise de poids a été constatée sous vamorolone.

Ainsi le profil de tolérance du vamorolone n'apparaît pas plus favorable que celui de la prednisone, avec des incertitudes sur sa tolérance à long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ainsi que des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie d'AGAMREE (vamorolone) n'est, à ce jour, pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de AGAMREE (vamorolone) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où la dystrophie musculaire de Duchenne a une prévalence de 1/3 500 à 1/9 300 naissances masculines, un pronostic défavorable avec une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire qui peuvent entraîner le décès à l'adolescence et un fort impact sur la qualité de vie des patients.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où à ce jour, les corticoïdes (prednisone, prednisolone) constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD. L'étude clinique disponible ne permet pas d'estimer la quantité d'effet du vamorolone par rapport à celle de la prednisone et il n'existe pas de donnée comparative versus la prednisolone. De plus, le profil de tolérance du vamorolone n'apparaît pas plus favorable que celui de la prednisone, avec des incertitudes sur sa tolérance à long terme.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés dans cette maladie rare, grave et invalidante et compte tenu de l'absence de bénéfice clinique supplémentaire démontré avec AGAMREE (vamorolone) par rapport aux corticoïdes (prednisone, prednisolone).

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

AGAMREE (vamorolone) 40mg/ml, suspension buvable, n'est pas susceptible d'être présumé innovant dans l'indication considérée :

- bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, la quantité d'effet observée ne peut être estimée par rapport aux corticoïdes, et son profil de tolérance ne semble pas plus favorable que celui des corticoïdes, il n'a pas été démontré de bénéfice clinique supplémentaire avec AGAMREE (vamorolone) par rapport aux alternatives médicamenteuses ;
- le plan de développement n'est pas adapté du fait de l'absence de comparaison interprétable avec les corticoïdes et aucune nouvelle donnée clinique n'est attendue avec AGAMREE (vamorolone) ;
- et il ne comble pas le besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de AGAMREE (vamorolone) dans le « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.