

Décision n°2024.130/DC/SEM du 2 mai 2024 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 2 mai 2024.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **AGAMREE (vamorolone)** ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANTHERA NETHERLANDS BV pour la spécialité **AGAMREE (vamorolone)**, reçue le 14 janvier 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 24 janvier 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 1^{er} février 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 16 février 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 avril 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **AGAMREE (vamorolone)**, dans l'indication « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés entre 4 et 18 ans », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire SANTHERA NETHERLANDS BV a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) a une prévalence de 1 sur 3 500 à 9 300 naissances masculines, un pronostic défavorable avec une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire qui peuvent entraîner le décès à l'adolescence. L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à la DMD ont un impact sur la qualité de vie des patients qui en souffrent.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans la mesure où 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 de AGAMREE (vamorolone) par rapport à celle de la prednisone et il n'existe pas de donnée comparative versus la prednisolone. De plus, dans cette étude clinique, le profil de tolérance de AGAMREE (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.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car 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 autres corticoïdes et son profil de tolérance ne semble pas plus favorable que celui des autres corticoïdes. Ainsi, 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 comparative versus autre corticoïde n'est attendue avec AGAMREE (vamorolone). En conséquence, il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés entre 4 et 18 ans ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 2 mai 2024.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

vamorolone

AGAMREE 40mg/mL,

Suspension buvable

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

→ Dystrophie musculaire de Duchenne

→ Enfant (≥ 4 ans et ≤ 18 ans)

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez des patients âgés entre 4 et 18 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 (DMD) 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. L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à la DMD impactent la qualité de vie.

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, dans cette étude clinique, 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.

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car :

- 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 autres corticoïdes, et son profil de tolérance ne semble pas plus favorable que celui des autres 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 comparative versus autre corticoïde n'est attendue avec AGAMREE (vamorolone) ;
- et il ne comble pas le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	<u>32</u>
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	6
3. Synthèse des données	6
3.1 Données disponibles	6
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Etude versus placebo et versus prednisone (VBP015-004 - VISION DMD)	7
3.2.2 Etude d'extension (VBP015-LTE)	10
3.2.3 Comparaison indirecte de l'étude VBP15-004 à l'étude FOR DMD	12
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
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	19

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « AGAMREE est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés de 4 ans ou plus. » – Périmètre de l'indication concerné par la demande d'AP post-AMM : « Traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez des patients âgés entre 4 et 18 ans. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	vamorolone (H02AB18) AGAMREE 40mg/mL, suspension buvable – Flacon (verre) – 100 mL – Boîte de 1 flacon + 1 adaptateur pour le flacon + 2 seringues pour administration orale (CIP : 34009 302 894 2 6)
Laboratoire	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 14/12/2023 Plan de gestion des risques Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie. • Renouvellement non restreint. – Statut particulier • Accès précoce pré-AMM refusé le 14/09/2023¹ chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans. • Médicament orphelin : 22/08/2014 (octroi), 14/12/2023 (confirmation)
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 40 kg. Chez les patients pesant 40 kg ou plus, la dose recommandée de vamorolone est de 240 mg (équivalent à 6 ml) une fois par jour. La dose quotidienne peut être réduite à 4 mg/kg/jour ou à 2 mg/kg/jour en fonction de la tolérance individuelle. Les patients doivent être maintenus à la dose la plus élevée tolérée dans la fourchette de doses. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un glucocorticoïde.
Mécanisme d'action	Le mécanisme exact par lequel le vamorolone exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints de DMD n'est pas connu.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

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]

Résumé du motif d'évaluation	Inscription Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	En Europe, AGAMREE (vamorolone) n'est pas pris en charge, excepté en Allemagne. AGAMREE (vamorolone) a l'AMM aux Etats-Unis dès l'âge de 2 ans.
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 14/09/2023 dans l'indication du « 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. »¹¹
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 24 avril 2024. • Date d'adoption : 24 avril 2024. – Contribution de parties prenantes : contribution écrite de l'AFM-Téléthon – 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 anomalies².

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. La DMD impacte la qualité de vie, comme en témoigne la contribution de l'association de patients.

² Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) – Dystrophie musculaire de Duchène (2019).

Épidémiologie

Chez les garçons, sa prévalence est estimée entre 1/3 500 et 1/9 300 naissances masculines³. Il y aurait plus de 3 000 personnes atteintes⁴ en France.

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 essentielles²². 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 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 ans.

A ce jour, les corticoïdes constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD. Les recommandations actuelles préconisent de débiter 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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les recommandations internationales de prise en charge et le PNDS de la DMD (2019) préconisent le recours aux glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone ou déflazacort) utilisés hors AMM. Les corticoïdes recommandés, utilisés hors AMM dans la DMD, sont des CCP.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Corticoïdes utilisés dans la DMD

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Corticoïdes				
CORTANCYL 1mg, 5mg, 20mg, comprimé (prednisone) 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.	21/11/2018 (renouvellement d'inscription)	Important	
SOLUPRED 1 mg/ml, solution buvable	Neurologiques : – Myasthénie. – Œdème cérébral de cause tumorale.	01/07/2015 (renouvellement inscription)	Important	

³ S. Pula, R Quinlivan. Dystrophie musculaire de Duchenne, Orphanet [Dernière mise à jour le juin 2002].

⁴ AFM Téléthon. Dystrophie musculaire de Duchenne Publié le 20/06/2022, mis à jour le 15/06/2023,

SOLUPRED 5 mg et 20 mg, comprimé effervescent

SOLUPRED 5 mg et 20 mg, comprimé orodispersible

(prednisolone)

Sanofi Aventis France

Et spécialités génériques

- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

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. EMFLAZA (déflazacort) 6 mg, 30 mg, comprimé est disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel dans la DMD dès l'âge de 6 ans.

Le traitement suivant n'est pas considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- TRANSLARNA 125mg, 250mg, 1000mg (ataluren) granulés pour suspension buvable est indiqué dans la DMD à partir de l'âge de 2 ans et concerne environ 10 % de patients dont la maladie résulte de mutations non-sens (ou « stop ») du gène de la dystrophine. Le 15/09/2023, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a annoncé ne pas renouveler son AMM⁵ ; la décision définitive de la Commission Européenne est en attente.

➔ 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

Les données cliniques fournies dans le cadre de cette demande sont identiques à celles précédemment évaluées dans le cadre de la demande d'AP pré-AMM dans l'indication du traitement de la DMD avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans (cf. décision de refus d'accès précoce par la HAS en date du 14/09/2023¹⁴), à savoir 2 études cliniques réalisées chez 169 patients, ainsi qu'une comparaison indirecte.

- 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.

⁵ EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna | European Medicines Agency (europa.eu).

- une étude VBP15-LTE (extension à long terme)^{6,7} 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 de 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, 0,75⁸⁷, 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 0,5⁸⁷, 0,75⁸⁷, 2 et 6 mg/kg ont été administrées une fois par jour pendant 6 mois aux patients ayant terminé l'étude VBP15- 002.

Il a été identifié une méta-analyse récente⁹, portant sur de petits effectifs, qui n'a pas mis en évidence de différence entre vamorolone et glucocorticoïdes sur le TTSTAND¹⁰ et TTCLIMB¹¹.

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 Europe¹² et aux Etats-Unis), 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 (1^{er} 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.

⁶ Smith EC, Conklin LS, Hoffman EP, et al. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. PLoS Med. 2020 Sep 21; 17(9):e1003222.

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 Elhalag RH, Motawea KR, Talat NE, Rouzan SSand Shah J (2023) Efficacy of vamorolone in treatment of Duchene muscle dystrophy. A meta-analysis. Front. Neurol. 14:1107474.doi: 10.3389/fneur.2023.1107474

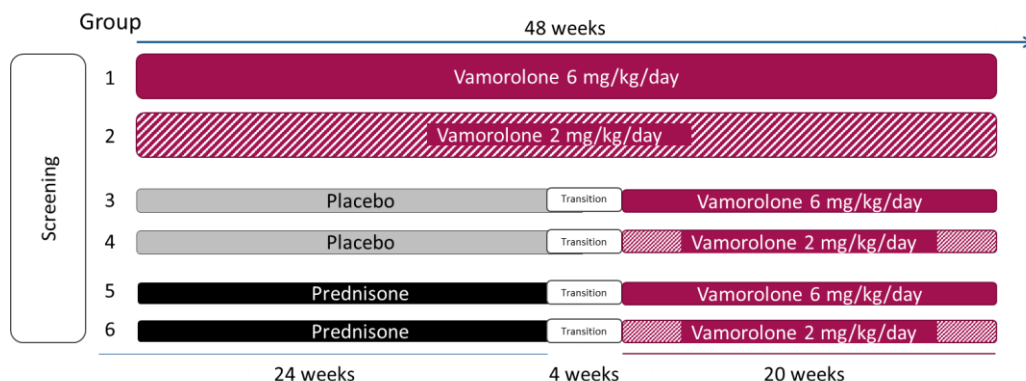
¹⁰ Test du temps pour se tenir debout sans aide.

¹¹ Time to Climb.

¹² Aucun centre en France.

- 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.
- 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 > 6 ans.



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 traités par vamorolone 6 mg/kg versus 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 versus placebo
- de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 6 mg/kg versus placebo
- de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 2 mg/kg versus placebo
- du temps de course/marche sur 10 mètres (TTRW) pour le groupe vamorolone 6 mg/kg versus placebo
- du temps de course/marche sur 10 mètres (TTRW) pour le groupe vamorolone 2 mg/kg versus placebo
- de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 6 mg/kg versus prednisone
- de la distance du test de marche de 6 minutes (6MWT) pour le groupe vamorolone 2 mg/kg versus prednisone.

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

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.

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*)¹³ 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.

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 avec 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 2: Variation de la vitesse TTSTAND à la semaine 24 par rapport à l'inclusion chez les patients ayant reçu le vamorolone 6 mg/kg vs placebo.

	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
Moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion (écart-type)	0,0483 (0,0136)	-0,0121 (0,0135)

¹³ 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)
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 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude VBP15-004

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	
Différence par rapport à la l'inclusion de la vitesse TT SAND, 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 ; par conséquent, 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 : PARS III (Psychosocial Adjustment and Role Skills Scale III), PODCI (Pediatric 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 qui ne sont pas présentés.

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, 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, 0,25⁸⁷, 0,75⁸⁷, 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).

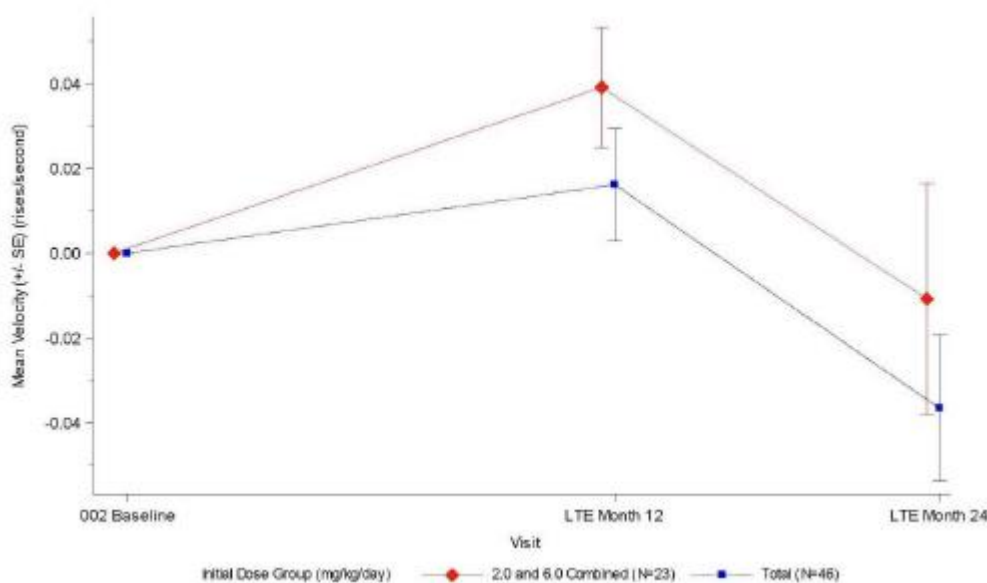
Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été la vitesse pour se mettre debout (TTSTAND) (en élévations/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 avec 0,206 élévations/seconde à l'inclusion versus 0,189 élévations/seconde au 24^{ème} mois avec une différence moyenne de -0,011 (IC95% = [-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 de jugement principal, les résultats sur les critères de jugement secondaires ne sont pas présentés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude d'extension VPN015-LTE dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire PODCI (Peditaric Outcomes data Collection instrument). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats qui ne sont pas présentés.

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-DMD¹⁴. 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 sur données individuelles en utilisant des scores de propension, estimés à l'aide d'un modèle de régression logistique multivariée 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 moyens 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

¹⁴ 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.

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.

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

Données des études cliniques

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 (respectivement, 343,1 jours et 338,6 jours).

Sur les 24 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 %). 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 (20% groupe vamorolone 2 mg/kg, 7,1 % groupe vamorolone 6 mg/kg et 12,9% groupe prednisone), des vomissements (16,7% groupe vamorolone 2 mg/kg, 14,3% groupe vamorolone 6 mg/kg, 6,5% groupe prednisone), 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). 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 %), ce taux était de 33,3 % dans le groupe vamorolone 2 mg/kg.

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.

Tableau 4 : incidence des EI fréquents survenus dans les groupes vamorolone durant les périodes 1 et 2.

	Vamorolone 2 mg/kg		Vamorolone 6m/kg	
	Période 1 (N=28)	Période 2 (N=28)	Période 1 (N=28)	Période 2 (N=28)
Au moins un EI	24 (85.7)	21 (75.0)	25 (89.3)	21 (75.0)
Caractéristiques Cushingoïdes	2 (7.1)	2 (7.1)	8 (28.6)	1 (3.6)
Vomissement	5 (17.9)	1 (3.6)	4 (14.3)	2 (7.1)
Diarrhée	1 (3.6)	2 (7.1)	2 (7.1)	3 (10.7)
Chute	0	2 (7.1)	3 (10.7)	2 (7.1)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (21.4)	5 (17.9)	2 (7.1)	3 (10.7)
Douleurs abdominales	3 (10.7)	0	2 (7.1)	1 (3.6)
Constipation	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (10.7)
Toux	3 (10.7)	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (3.6)
Irritabilité	0	0	3 (10.7)	0
Douleurs aux extrémités	0	2 (7.1)	0	3 (10.7)
Pyrexie	6 (21.4)	1 (3.6)	0	3 (10.7)
Déficit en Vitamine D	2 (7.1)	0	3 (10.7)	1 (3.6)
Prise de poids	0	1 (3.6)	3 (10.7)	0

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. Pour les 23 patients traités à la dose de 6 mg/kg, il s'agissait majoritairement de : prise de poids (10 patients), ostéopénie (3 patients), douleur abdominale, douleur abdominale haute, augmentation de la triglycémie, syndrome cushingoïde, augmentation de l'appétit et irritabilité (2 patients chaque).

Aucun 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 4 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 indésirables 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 signalés par ≥15 % des patients traités par le vamorolone dans les études ouvertes à long terme (population de sécurité ; études VBP15-002, VBP15-003 et VBP15-LTE)

Termes préférentiels	Groupe de dose de vamorolone lors de la survenue des événements		
	Vamorolone 2 mg/kg (N = 38)	Vamorolone 6 mg/kg (N = 41)	Groupe toutes doses Vamorolone ¹⁵ (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%)	8 (19,5%)	12 (26,1%)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (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%)

Données du RCP

Selon le RCP d'AGAMREE (vamorolone), les effets indésirables les plus couramment observés pour le vamorolone 6 mg/kg/jour sont les suivants : caractéristiques cushingoïdes (28,6 %), vomissements (14,3 %), prise de poids (10,7 %) et irritabilité (10,7 %). Ces réactions sont dose-dépendantes,

¹⁵ Refère à l'un des niveaux de dose administrés pendant l'étude (0,25, 0,75, 2,0, 4,0 ou 6,0 mg/kg/jour).

généralement rapportées au cours des premiers mois de traitement et ont tendance à diminuer ou à se stabiliser au fil du temps avec un traitement continu.

Le vamorolone entraîne la suppression de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal, qui est corrélée à la dose et à la durée du traitement. L'insuffisance surrénale aiguë (crise surrénale) est un effet grave qui peut survenir pendant une période de stress accru ou si la dose de vamorolone est réduite ou arrêtée brutalement.

Données du PGR

Le résumé des risques du PGR d'AGAMREE (vamorolone) (version 1.1, 27/10/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	
Risques importants potentiels	– Infections dues à l'immunosuppression – Hépatotoxicité – Insuffisance surrénalienne aiguë (crise surrénalienne)
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients âgés de plus de 12 ans – Sécurité lors de l'utilisation à long terme (en particulier en ce qui concerne les fractures osseuses, la prise de poids, la croissance, l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension).

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 le flacon se conserve à la verticale au réfrigérateur après ouverture, ce qui représente une contrainte.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 : Étude d'évaluation de la vamorolone chez les garçons âgés de 2 à <4 ans et de 7 à <18 ans atteints de DMD		
VBP15-006 (NCT05185622)	Etude de phase II, ouverte à doses multiples, visant à évaluer la sécurité, le profil de tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité clinique, le comportement, la neuropsychologie et le fonctionnement physique de la vamorolone à la dose de 2 et 6 mg/kg par jour pendant 3 mois chez des patients âgés de 2 à <4ans naïfs de traitement par les CS ainsi que de patients âgés de 7 à <18 ans naïfs de traitement par les CS ou ayant suivi un traitement par les CS. À la fin de la période de traitement de trois mois, les patients ont la possibilité de recevoir la vamorolone dans le cadre d'un programme d'accès élargi (expanded access program). L'étude VBP15-006 est la première étude clinique avec la vamorolone utilisant la formulation à commercialiser (ROS2) pour évaluer le profil pharmacocinétique en comparaison avec le profil pharmacocinétique de la formulation de l'essai clinique (ROS1).	Eté 2024

➔ Dans d'autres indications

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

4. Discussion

Les données cliniques fournies dans le cadre de cette demande sont identiques à celles précédemment évaluées dans le cadre de la demande d'AP pré-AMM dans l'indication du traitement de la DMD avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans (cf. décision de refus d'accès précoce par la HAS en date du 14/09/2023¹¹), à savoir 2 études cliniques réalisées chez 169 patients, ainsi qu'une comparaison indirecte.

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 versus placebo et versus 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 versus 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 prednisone a été utilisée d'emblée à la dose de 0,75 mg/kg/jour, or dans la pratique clinique la posologie est graduelle. Selon le PNDS, la posologie minimale efficace est de 0,3 mg/kg/j²².
- 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 ;
- on ne dispose pas de données exploitables sur la qualité de vie des patients atteints de DMD traités par vamorolone car la qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude VBP15-004 dans des analyses exploratoires ;
- 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 la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'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 (DMD) 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. L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à la DMD impactent la qualité de vie.

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, dans cette étude clinique, 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.

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

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car :

- 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 autres corticoïdes, et son profil de tolérance ne semble pas plus favorable que celui des autres 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 comparative versus autre corticoïde 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 d'AGAMREE (vamorolone) dans l'indication « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez des patients âgés entre 4 et 18 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.

AGAMREE 40mg/mL, 24 avril 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr