



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 avril 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen post-AMM – Première demande : AGAMREE 40mg/mL, suspension buvable (CT AP-337) – Examen Inscription : AGAMREE 40 mg/ml (vamorolone) (CT-20702) SANTHERA NETHERLANDS BV

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait rentrer Carole Vuillerot pour le dossier suivant, AGAMREE.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de bien susceptibles de placer le Professeur Vuillerot en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Carole. Merci de te joindre à nous. On a le privilège d'avoir pour cette audition notre directeur général que j'accueille, Jean Lessi, qui souhaitait participer à une CT, notamment à un dossier d'accès précoce. C'est un directeur extraordinaire, ne serait-ce que parce que c'est le premier que je vois venir assister à une CT. Je te remercie, Jean. Peut-être que tu veux te présenter pour l'ensemble des membres de la CT qui sont ravis de te voir, je pense.

M. LESSI.- Bonjour à tous. C'est moi qui me sens privilégié. Merci beaucoup de m'accueillir. J'ai pris mes fonctions il y a trois mois à la direction générale de la HAS. C'est vrai que je suis ravi d'être à la HAS. Je souhaite voir comment fonctionnent tous ses organes, notamment cet organe prestigieux qu'est la commission de la transparence. Merci de m'accueillir parmi vous ce matin. Je suis là en observateur absolument passif, mais en même temps gourmand et intéressé. Je resterai parmi vous, je m'excuse tout de suite, uniquement sur le présent dossier. La chef de projet m'a déjà introduit à la méthode des travaux de la Commission de la Transparence. J'arrive non pas en terrain conquis, mais un peu préparé. Merci encore pour cette invitation et je vous souhaite de bons travaux.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Jean. On va voir le dossier AGAMREE à la fois accès précoce et inscription en droit commun qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association AFM Téléthon. Ensuite, Carole, on te passera la parole avant de donner la parole aux questions des membres de la CT.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit d'une demande d'inscription de droit commun et d'accès de précoce post-AMM pour AGAMREE à base de vamorolone, 40 mg/ml en suspension buvable. Dans le cadre du droit commun, il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital pour la vamorolone qui est un glucocorticoïde.

L'indication de son AMM est le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne chez des patients âgés de 4 ans ou plus. AGAMREE a eu l'AMM en décembre 2023 par procédure centralisée. Dans son AMM, il est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie. Je vous rappelle que la commission avait refusé un accès précoce pré-AMM. Sur la base d'un avis défavorable de la commission du mois d'août 2023, la HAS avait refusé, en septembre 2023, l'accès précoce dans une indication différente de celle de l'AMM puisqu'il s'agissait du traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avant la phase de déclin des fonctions motrices chez des patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans.

Commission de Transparence

Examen post-AMM – Première demande : AGAMREE 40mg/mL, suspension buvable (CT AP-337) – Examen Inscription : AGAMREE 40 mg/ml (vamorolone) (CT-20702) SANTHERA NETHERLANDS BV

Dans le cadre des deux demandes, il y a une demande d'inscription de droit commun chez les patients âgés de 4 ans et plus et une demande d'accès précoce post-AMM dans un champ restreint puisque limité aux patients âgés de 4 à 18 ans. Dans le cadre du droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, un ISP et positionne AGAMREE en tant que nouvelle solution thérapeutique pour compléter un arsenal avec peu d'options.

Les deux dossiers soumis reposent sur les mêmes données que le précédent dossier, à savoir Une étude VISION DMD de phase IIb comparative versus placebo et également versus prednisone, randomisée en double aveugle sur 24 semaines. Cette étude a inclus 121 enfants âgés de 4 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 en moins de 10 secondes. Le critère de jugement principal était le TTSTAND à 24 semaines et comparait vamorolone 20 mg/kg au placebo. Il y avait une série de critères de jugement secondaire hiérarchisés qui étaient des critères de motricité.

L'étude a montré une différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal par rapport au placebo. Avant de présenter les critères de jugement secondaire, je vous signale l'existence d'une étude d'extension sur 24 mois portant sur 48 garçons, qui avait également un critère de jugement principal, TTSTAND, comparant les critères de motricité avec les critères de jugement secondaire de vamorolone 2 et 6 mg globalisé au 24^e mois par rapport à l'inclusion et qui n'a pas montré de différence significative sur ce critère.

Les critères de jugement secondaire de l'étude de phase IIb sont des critères de motricité hiérarchisés prévoyant de comparer vamorolone 2 mg et 6 mg au placebo sur les cinq premiers critères et, à la fin, de comparer vamorolone à la prednisone. La hiérarchie s'est arrêtée au cinquième critère n'était pas significatif. Vamorolone 2 mg versus placebo non-significatif n'a pas permis de continuer l'analyse pour comparer vamorolone à la prednisone.

Je vous signale également que dans le dossier, une étude de comparaison indirecte avait été présentée la fois précédente et n'avait pas été retenue car méthodologiquement critiquable.

Sur le plan de la tolérance, Carole Vuillerot vous en parlera plus en détail. Ce qui ressortait dans l'étude VISION DMD à 24 semaines étaient :

- des caractéristiques cushingoides à peu près équivalentes entre vamorolone et prednisone ;
- des infections des voies respiratoires supérieures plus importantes avec 2 mg qu'avec 6 mg, la prednisone était entre les deux ;
- des vomissements plus fréquents avec vamorolone sous ces deux dosages :
- une prise de poids avec vamorolone plus importante qu'avec prednisone.

Dans le plan de développement, une étude de phase II ouverte à doses multiples a pour

objectif d'évaluer différents paramètres de la vamorolone pendant trois mois chez des patients âgés de 2 à 4 ans naïfs de traitement par corticoïde et chez des patients âgés de 7 à 18 ans naïfs ou pas de corticoïde.

Je vous rappelle les points de discussion qui avaient conduit la commission à refuser l'AP pré-AMM dans un champ différent chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans :

- une absence de comparaison versus prednisone qui n'était pas un critère de jugement principal et qui apparaissait trop tard dans la hiérarchie des critères de jugement secondaire ;
- les résultats exploratoires ne suggéraient pas une efficacité supérieure de vamorolone par rapport à prednisone ;
- la durée de la phase comparative en double aveugle de 24 semaines était courte ;
- pas de données de qualité de vie exploitable ;
- un questionnement sur l'impact de vamorolone sur la puberté ;
- le profit de tolérance n'apparaissait pas plus favorable par rapport à celui de la prednisone, sauf sur la courbe de croissance, mais à confirmer avec des données à plus long terme.

Je laisse la parole à l'experte et la contribution à l'association de patients.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Jean-Pierre.

M. le P^r THIERRY. - AFM Téliethon est association agréée par le ministère de la Santé. Elle rappelle que la dystrophie musculaire de Duchenne est lourdement invalidante. Elle touche progressivement l'ensemble des muscles de l'organisme et la perte de la marche intervient en moyenne à 10 ans. Elle est accompagnée de troubles du sommeil, de difficultés à s'endormir, de réveils fréquents et de douleurs dans 63 % des cas. L'impact familial est très important puisque l'aide reste irremplaçable, 88 % sont aidés par les proches et 45 % par une aide professionnelle.

Sur les traitements actuels, l'association cite l'ataluren (TRANSLARNA) en précisant qu'on attend la décision finale de la commission européenne après l'avis de non-renouvellement de l'AMM.

Ensuite vient un long développement sur la corticothérapie qui peut ralentir l'évolution de la maladie en reculant la perte de la marche de 1,4 à 2,1 ans en moyenne, avec une préservation plus longue des fonctions respiratoires et cardiaques. C'est prescrit au moment où le développement moteur stagne, entre 5 et 6 ans. L'association souligne que l'utilisation à la phase plus évoluée de la maladie ne fait toujours pas consensus au regard de l'impact potentiel sur la qualité de vie.

Commission de Transparence

Examen post-AMM – Première demande : AGAMREE 40mg/mL, suspension buvable (CT_AP-337) – Examen Inscription : AGAMREE 40 mg/ml (vamorolone) (CT-20702) SANTHERA NETHERLANDS BV

Ensuite, beaucoup de verbatims montrent la question de l'arbitrage par rapport aux effets secondaires. Il est dit également que les recommandations professionnelles récentes vont dans le sens d'un rehaussement, c'est-à-dire en précisant que les fractures chez les personnes atteintes de DMD peuvent avoir des conséquences dévastatrices, y compris des dégâts fonctionnels plus rapides, la perte prématurée permanente de la marche, la douleur chronique et même le décès par embolie graisseuse ou une crise surrénalienne à la suite de fractures des os longs.

Pour ce qui concerne ce médicament, l'association fait référence au RCP qui écrit que les résultats moteurs sont équivalents aux corticoïdes et qu'il y a moins d'effets indésirables avérés à ce stade pour la densité osseuse et la taille. L'association cite l'EPAR du médicament : *« Le médicament est comparable aux corticoïdes classiques et ne provoque pas certains des effets indésirables que ceux-ci provoquent ».*

C'est un médicament sous forme buvable, donc ils s'attendent à ce que le traitement soit disponible en officine. Par ailleurs, ils sont pour un accès précoce compte tenu des éléments disponibles dans le RCP et dans l'EPAR.

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

M^{me} le P^r VUILLEROT. - Pour compléter ce que disait l'AFM, effectivement, il n'y a pas de traitement correctif dans la dystrophie musculaire Duchenne. Ils sont très attachés à l'ataluren, même si l'ataluren n'a pas montré son efficacité dans cette pathologie. Probablement, le développement de cette thérapie va s'arrêter et les patients ne pourront plus en bénéficier.

L'espérance de vie a très augmenté ces dernières années. On a des patients actuellement qui ont plus de 40 ans et qui continuent à être traités par corticothérapie puisque cela amène une efficacité sur le long terme, même sur la motricité des membres supérieurs. C'est une maladie dramatique, très sévère, avec une décroissance et une diminution progressive des fonctions motrices, respiratoires, cardiaques, tout au long de la vie, avec parfois une atteinte cognitive dans deux tiers des cas, et dans un tiers des cas, une atteinte cognitive très sévère, avec retard mental, troubles du comportement. Clairement, c'est une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle on n'a aucun traitement curatif avec un traitement symptomatique par corticothérapie, qui est le plus efficace des traitements actuellement.

Trois molécules sont utilisées aujourd'hui : le prednisone, la prednisolone et le déflazacort. On peut reprocher qu'il n'y ait eu aucune comparaison du traitement proposé au déflazacort, qui est de plus en plus utilisé dans cette pathologie, avec une ATU possible en France actuellement depuis 2021. C'est un autre type de corticoïde qui semble avoir un peu moins d'effets secondaires sur la prise de poids. Ce traitement est mis en place de plus en plus tôt. On n'attend plus le plateau de fonction motrice, comme le disait l'AFM, mais on le met en place quasiment dès le diagnostic, plutôt aux environs de 4 ans, avec des pays qui le mettent en place dès l'âge de 2 ans, pour tenter de ralentir l'évolution de la maladie.

Ce traitement est efficace, on ne revient pas sur cela, une augmentation de la marche, mais également une efficacité sur l'aspect fonction des membres supérieurs, moins de

complications orthopédiques puisqu'on n'opère plus les enfants de la scoliose comme on le faisait systématiquement à la puberté. C'est un traitement très efficace, mais non dénué d'effets secondaires, c'est le vrai problème, avec des effets secondaires très fréquents :

- un faciès cushingoïde, mais ce n'est pas le plus gros problème ;
- la prise de poids qui peut être gérée avec un régime adapté et une augmentation progressive des corticoïdes ;
- le retard pubertaire peut être géré par le déclenchement de la puberté avec la testostérone ;
- les fractures peuvent être gérées avec les biphosphonates,
- les troubles du comportement sont également gérables avec l'augmentation progressive des corticoïdes.
- le problème le plus important pour ces enfants, pas pour les professionnels, c'est le retard de croissance. La petite taille fait souffrir ces enfants, de ne pas se voir grandir comme les autres.

Ça explique l'attente importante des familles et des patients par rapport à ce traitement. En plus, ce retard de taille, on n'arrive pas à le traiter. Autant les autres effets secondaires, on arrive à peu près à les gérer. Le retard de taille, on n'y arrive pas parce que même la GH n'est pas efficace chez un enfant sous corticoïdes. Si c'est problématique pour l'enfant, ça impose un passage à un jour sur deux, voire un arrêt du traitement par corticoïde.

Cette étude, le principal reproche qu'on peut lui faire, c'est de s'être comparé au placebo, alors qu'il y a un traitement en place depuis plus de 20 ans dans cette pathologie. Les seules données qu'on a sur la prednisone, ce sont des enfants traités avec de grosses doses de prednisone, sans adaptation au cas par cas, comme on le fait, en diminuant un peu le traitement pour diminuer les effets secondaires.

L'étude sur 48 semaines du vamorolone, ce que je peux souligner, c'est qu'il y a des très petits effectifs. On a fait des sous-groupes avec 14 patients sur le groupe placebo puis vamorolone, 15 patients sur prednisolone puis vamorolone. Ce sont des résultats médiés par certains bons répondeurs qui auront une reprise de la vitesse de croissance, alors que d'autres ne l'ont pas forcément. Du coup, on a des résultats qui nous donnent une impression de meilleure vitesse de croissance sous vamorolone, mais toujours avec la limite des petits effectifs et la courte durée de suivi.

Quelque chose à souligner, le BMI reste stable sous vamorolone. Ils en font un résultat positif. On se dit que si la vitesse de croissance augmente, la taille augmente et que le BMI reste stable, cela veut dire que les enfants continuent à grossir. Probablement que ces enfants ont un poids qui continue à évoluer sous vamorolone, peut-être un peu plus que sous

prednisolone. Pas de comparaison au groupe corticoïde et surtout une non-infériorité. On montre que c'est à peu près égal à l'efficacité des corticoïdes, surtout sur des tout petits effectifs. J'en reviens à la problématique de cette méta-analyse.

Initialement, en août, j'avais soulevé la problématique de la demande à partir de l'âge de 2 ans. Je pense que ce n'était pas envisageable compte tenu de l'absence de données. Débuter des corticoïdes dès 2 ans chez les enfants, c'est à risque. Aujourd'hui, la demande vise les enfants à partir de 7 ans. Ce que je vous ai déjà dit sur le choix du comparateur, c'est le fait que cela a été comparé aux enfants sous placebo, ce qui, pour moi, n'était pas très acceptable compte tenu des recommandations en vigueur depuis plus de 20 ans. Le comparateur prednisolone a montré qu'un crossover prednisolone/vamorolone 6 mg montre un maintien de ce qui avait été montré comme évolution de la fonction motrice sous prednisolone, à peu près une efficacité comparable. Je resouligne l'absence de comparaison au dexaméthasone.

La pertinence des critères de jugement, je pense qu'on ne peut pas la remettre en cause. Ce sont des critères de jugement uniquement pertinents pour ces enfants, le temps pour se mettre debout, le temps pour courir dix mètres et le temps pour monter quatre marches. Ce sont des choses motrices très pertinentes. La survenue d'effets secondaires, le ralentissement de la croissance, c'est pertinent puisque c'est un gros problème pour ces enfants. Les biomarqueurs de turn-over osseux, ce ne sont pas des critères cliniques. On ne sait pas très bien, en termes de diminution de la fréquence des fractures, si on aura un effet puisque ces études ne dépassent pas deux ans et les fractures, en règle générale, interviennent en moyenne 10 ans après la mise sous corticothérapie. Aujourd'hui, on n'a pas de données sur la diminution du taux de fractures chez ces enfants. La quantité d'effets observés est significative.

Sur la tolérance, la seule chose qui peut ressortir, c'est peut-être moins d'effets secondaires en termes de ralentissement de croissance à court terme. On a dit que ce n'était pas au-delà de deux ans. Les résultats à court terme montrent qu'il y a une reprise de croissance sous vomorolone, alors que la croissance était ralentie sous prednisolone.

Le BMI, on en a déjà parlé, ce n'est pas concluant puisqu'ils grandissent mieux, donc ils doivent grossir au niveau du poids. Les effets sur le comportement, ce n'est pas concluant dans les études. Le retard pubertaire, ils n'en parlent pas du tout. C'est normal parce qu'ils s'intéressent à une population très jeune.

Sur le caractère présumé innovant de la spécialité, cela ne comble pas un besoin médical non suffisamment couvert, mais cela peut proposer une alternative thérapeutique aux corticoïdes en cas d'effets secondaires importants, en particulier sur la taille. Comment je positionnerais ce traitement ? On n'aurait pas envie de le mettre en première intention du fait du manque d'efficacité probante dans les articles, mais on pourrait le proposer en alternative thérapeutique aux corticoïdes s'il y avait des effets secondaires sur la taille qui posaient problème à l'enfant. Je redis que c'est quelque chose qui pose problème aux enfants beaucoup plus qu'aux professionnels. Quand les enfants grandissent moins, moins ils font de complications orthopédiques et plus ils sont facilement transportables ou manipulables par les familles.

Initialement, on avait conclu, en août dernier, que la mise en œuvre de ce traitement pouvait être différée. J'ai voulu faire une diapo pour discuter un peu le service médical rendu et à quoi ce traitement pourrait répondre. À partir de quatre ans, l'efficacité semble à peu près comparable à la prednisone sur les données que l'on a. Il manque le comparateur du déflazacort. On n'a pas d'informations sur des effets secondaires supplémentaires par rapport à la prednisone, pas de données au-delà de 48 mois. Il nous manque des données sur les fractures, le retard pubertaire, l'évolution natale à long terme et la prise de poids.

Je réinsiste sur la demande des familles qui est très forte dans ce domaine. Peu de traitements sont disponibles et les effets secondaires au long cours sont à l'origine de comorbidités importantes chez ces enfants avec un suivi régulier et parfois des traitements associés. La petite taille fait souffrir ces patients et elle est à l'origine de la diminution, voire l'arrêt des corticothérapies, avec des conséquences immédiates sur la fonction motrice et l'état orthopédique de ces enfants. Il nous semble indispensable de développer des alternatives thérapeutiques aux corticoïdes avec une efficacité au moins similaire aux corticoïdes, mais avec des effets secondaires moindres, en particulier la vitesse de croissance et les fractures, qui sont les problèmes les plus importants.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Carole. Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie de votre excellente présentation. Une question : Est-ce que les corticoïdes ont un effet spécifique différent de leur effet anti-inflammatoire ? Première question.

Deuxième question : Est-ce qu'ils agissent sur les aspects cognitifs de la maladie et préviennent quelque chose ?

Troisièmement, est-ce qu'à un moment donné, il n'y a pas des effets de la corticothérapie sur le muscle lui-même ? On connaît par ailleurs les problèmes de l'atteinte musculaire dans le cadre de la corticothérapie.

M^{me} le P^r VUILLEROT. C'est une très bonne question. Ça a été initialement la cause du retard à la mise en place des corticoïdes en France parce qu'on a eu très peur des effets myopathiques des corticoïdes. *A priori*, on ne voit pas d'aggravation de l'état du muscle sous corticoïde au long cours. Ce que l'on peut voir chez la personne qui n'a pas de dystrophie musculaire Duchenne sous corticoïde, on ne le voit pas chez le patient DMD. Il faut savoir qu'un patient DMD, à 40 ans, n'a quasiment plus de muscle. Quand on leur fait les CPK, elles sont en nouveau normales puisqu'il n'y a plus de cellules musculaires. L'effet de corticoïdes sur le muscle, pourquoi est-ce que ça fonctionne ? Il y a un effet anti-inflammatoire, c'est certain. Après, l'autre effet, je pense qu'on a très peu de données sur la physiopathologie de l'effet des corticoïdes dans le Duchenne. On ne leur fait pas des biopsies musculaires régulières pour vérifier l'état du muscle et mieux comprendre. C'est un traitement symptomatique qui a été initialement essayé chez un enfant qui avait des corticoïdes pour une autre cause, on a vu qu'il avait eu une amélioration. On s'est donc posé cette question, mais on n'a pas de base physiopathologique sur l'efficacité.

Sur l'aspect cognitif, au contraire, ça l'aggrave. Ça entraîne une aggravation des troubles du

comportement chez certains enfants. On fait très attention chez les enfants avec des troubles du comportement de type autisme et on augmente très progressivement les corticoïdes. C'est pour ça que dans l'étude où ils se comparent à la prednisone, au niveau des troubles du comportement, ils mettent la prednisone d'emblée à 0,75 mg/kg, voire à 0,9 mg/kg. On ne le fait jamais, on augmente tout doucement jusqu'à la dose qui convient à l'enfant et qui n'aggrave pas trop ses troubles du comportement.

M. le P^r COCHAT, Président. - J'avais une question, Carole. C'est un corticoïde de synthèse. La vraie discussion ne porte pas trop sur la quantité d'effets parce qu'on n'a pas de démonstration comparative. Ce qui me gêne beaucoup plus, c'est qu'on n'en a pas non plus sur les effets indésirables. J'ai bien compris et je suis tout à fait de ton avis pour dire que la croissance est la clé du sujet. Je suis un peu mal à l'aise pour considérer, avec les données que l'on a, que la croissance est ou peut être meilleure sous vamorolone. C'est le seul élément qui pourrait être différent et au bénéfice du patient, c'est sûr.

M^{me} le P^r VUILLEROT. - Tout à fait, c'est le seul élément. On n'a pas beaucoup de recul, je suis d'accord avec vous. On n'a pas de recul à long terme. La position des familles va être de dire « oui, mais si on attend 10 ans d'avoir du recul, ça sera trop tard ». Aujourd'hui, on n'a pas d'effet secondaire à court terme à deux ans, c'est sûr, mais on n'a pas d'idées. Après, on a d'autres traitements qu'on utilise et qu'on a utilisés dans ce cadre-là sans avoir de recul de plus de deux ans du fait de l'urgence de ces pathologies très évolutives et très handicapantes.

M. le P^r COCHAT, Président. - En d'autres termes, dans ta pratique, est-ce que tu as l'impression, parce que cela ne peut pas être autre chose qu'une impression, que ce bénéfice croissance justifierait un changement de stratégie thérapeutique pour toi et ton équipe ?

M^{me} le P^r VUILLEROT. - Oui, je pense clairement, j'ai pu en discuter un peu avec d'autres équipes pour avoir leur expérience. À plusieurs reprises, on est dans la difficulté avec cette petite taille. On doit arrêter les corticoïdes pour cette raison parce que les enfants sont très malheureux et ne supportent pas d'être petits et de ne pas grandir comme les autres.

M. le P^r COCHAT, Président. - Est-ce que tu as eu des patients chez qui tu as arrêté les corticoïdes pour ce problème de ralentissement de la vitesse de croissance et que tu as mis sous vamorolone avec un résultat différent ?

M^{me} le P^r VUILLEROT. - Je ne peux pas les mettre sous vamorolone. Par contre, j'ai un de mes collègues avec qui j'en ai discuté et qui le met. Des parents réussissent à l'avoir puisqu'en Allemagne, on peut l'avoir. En Belgique, on ne l'a pas, en Angleterre, on ne l'a pas. En Allemagne, certains parents vont l'acheter. S'il y a un problème sur la taille, on switch corticoïdes vamorolone.

M. le P^r COCHAT, Président. - Ce qui serait intéressant, c'est l'étude du switch justement.

M^{me} le P^r VUILLEROT. - Oui, tout à fait. J'avais aussi une réflexion sur le vamorolone. Pour l'instant, les enfants sous vamorolone ne peuvent pas rentrer dans les essais thérapeutiques. C'est aussi une grosse inquiétude des parents de faire rentrer leurs enfants dans les essais thérapeutiques. Il y a souvent une petite urgence parce que les inclusions sont compétitives.

Je crois que ce n'est pas vraiment un problème puisque dans l'article, ils montrent que le switch doit être de quatre semaines. Je pense que si un enfant veut rentrer dans un essai thérapeutique, on aurait toujours le temps d'arrêter le vamorolone, de switcher sous les corticoïdes pour rentrer sur l'essai thérapeutique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Je voulais savoir si la corticothérapie discontinue un jour sur deux n'était pas aussi une solution pour les problèmes de croissance ? Quels étaient les résultats sur la maladie à dose équivalente cumulative ?

M^{me} le P^r VUILLEROT.- C'est une bonne question aussi. C'est la première chose qu'on fait, c'est qu'on passe à un jour sur deux. Il y a un article assez récent, de 2022, montre qu'un jour sur deux, cela peut être aussi efficace que de les traiter tous les jours. On ne perd pas énormément d'efficacité chez certains patients. L'article dont je vous parle, c'est Stimson en 2022. Il dit que certaines anomalies génétiques avec certains isoformes DP140 et DP11 sont peut-être moins sensibles à ce traitement un jour sur deux, mais en règle générale, on a une bonne efficacité de ce traitement. C'est ce que l'on fait quand on voit qu'il y a un ralentissement de croissance.

M. le D^r NIAUDET.- Ça améliore sûrement la croissance.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Oui, ça relance la croissance.

M. le D^r NIAUDET.- Ce qui serait intéressant, c'est de comparer une corticothérapie discontinue avec le vamorolone.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Oui, tout à fait.

M. le D^r NIAUDET.- On n'a pas encore les réponses.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Non, on n'a absolument aucune réponse. C'est pour cela que la corticothérapie à laquelle ils se sont comparés est une corticothérapie très forte. C'est un petit reproche qu'on peut leur faire. Ils ont voulu montrer qu'ils étaient mieux que les corticoïdes, mais ils ont mis un régime de corticoïdes très important. Probablement qu'on peut faire mieux en termes d'effets secondaires que ce qu'ils ont proposé comme effets secondaires.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je voudrais voir avec vous la deuxième étude d'extension, une étude négative qui montre qu'avec le temps, l'effet s'épuise et il est même moins bon pour le patient que quand il était au début du traitement. C'est la seule étude qui est la plus longue en termes de suivi et les résultats ne sont pas très encourageants. Vous l'interprétez comment ?

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Les corticoïdes, c'est un petit peu la même chose. Dans les premières années sous corticothérapie, on a une augmentation de la fonction motrice assez significative. Ensuite, on a une stabilisation, voire un début de dégradation, comme s'il y avait de moins en moins de muscles et que forcément, on aura de moins en moins d'effets des corticoïdes. Que

le vamorolone s'essouffle un petit peu à long terme, c'est attendu. Après, il faudrait aussi comparer l'essoufflement à la corticothérapie au long cours.

M. le D^r TRINH-DUC.- Le long cours est relatif parce que cela ne fait que 24 mois.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Tout à fait. Mais la corticothérapie, le schéma, c'est une augmentation, puis plateau ensuite. Ce plateau dure très longtemps. Finalement, on a une augmentation et une stabilisation de la fonction motrice sous corticoïdes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais revenir sur la taille de l'effet sur la croissance. D'abord, je ne comprends pas pourquoi on ne dit pas que la vamorolone est aussi un corticoïde. On a l'impression, quand on parle, que ce n'est pas un corticoïde, mais c'est un corticoïde. Je voudrais savoir de quelle importance est cette taille d'effet sur la croissance, premièrement.

Deuxièmement, dans leur essai, ils ont mis l'autre corticoïde à son désavantage parce qu'ils ont fait une posologie maximale de l'autre corticoïde, et brutale, si j'ai bien compris ce que vous disiez. Est-ce que le vamorolone a aussi été positionné à une posologie plus douce ? Est-ce qu'il y a un rapport effet dose sur l'effet indésirable de la croissance ?

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Il y a un rapport effet dose, puisqu'ils ont testé deux doses, 2 mg et 6 mg. Avec 2 mg de vamorolone, on a un même effet à 14 mois et à 48 mois. Ensuite, par contre, on a moins d'effet que le 6 mg. Là, c'est sur l'efficacité en termes de fonction motrice. Sur l'efficacité en termes de non-ralentissement de la courbe de croissance, les 2 et 6 mg, il n'y a pas de ralentissement de la courbe de croissance pour dire que l'enfant reprend sa courbe de croissance. Peut-être que le chef de projet a les chiffres exacts de vitesse de croissance.

M. le D^r KOUZAN.- On ne parle pas de déviation standard ou des trucs comme ça ?

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Non, on parle de vitesse.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que ce différentiel est pertinent cliniquement ?

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Le différentiel, sur les courbes, on voit que ces enfants reprennent une vitesse de croissance alors qu'ils l'avaient complètement arrêtée, stabilisée. Cliniquement, cela nous paraît tout de même une augmentation significative de leur vitesse de croissance.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai projeté des schémas. Est-ce que ce sont les schémas auxquels vous pensez ?

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Oui, tout à fait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils sont importants quand même, sous réserve de l'effectif de patients, bien sûr.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Exactement. On a l'impression que certains patients ont une bonne reprise et d'autres un peu moins, mais comme il y a peu de patients, on a des belles courbes

comme ça.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a encore des questions ou commentaires ? Clara Locher et Jean-Christophe.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- Vis-à-vis du plan de développement, on a l'impression que toutes ces incertitudes ne sont pas prêtes d'être levées.

M. le P^r COCHAT, Président.- La chef de projet peut nous préciser ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Le plan de développement, oui, il y a une étude.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Il y a une étude en ouvert à partir de deux ans.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, une étude de phase II ouverte à dose multiple qui évalue différents aspects de la vamorolone, notamment le comportement, la neuropsychologie, le fonctionnement physique, aux doses de 2 mg ou 4 mg pendant trois mois chez des patients âgés de 2 à 4 ans naïfs de traitement par corticoïdes ou des patients plus âgés de 7 à 18 ans, naïfs ou pas de traitement par corticoïdes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Clairement, cela ne répondra pas aux questions qu'on se pose. Tu es d'accord ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Il me semble que cela ne répond pas à vos attentes.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- On a l'impression qu'il persiste une incertitude sur la dose à utiliser puisque toutes les études qui arrivent sont des études avec différentes doses.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Dans l'article original publié dans le German Urology de 2022, il y a un certain nombre de phrases que je voulais souligner. Le premier, c'est que l'essai était « *design for efficacy and placebo control as requested by the US FDA* ». Manifestement, il y a eu une négociation avec la FDA qui a imposé une étude contre placebo. Je ne sais pas quelle était l'influence de cela. La deuxième chose qui me frappe, c'est qu'il n'y a que 121 enfants retenus, alors qu'il y a 32 centres aux États-Unis, en Australie, en Europe. Je trouve que cela n'a pas été très bien mené. Enfin, lorsque vous lisez la liste des conflits d'intérêts qui se trouvent à la fin de cet article, c'est tout à fait impressionnant. C'étaient quelques remarques en passant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci pour ce commentaire, mais peut-être que dans les deux premiers commentaires que tu as faits, il y a un lien. C'est parce que c'était versus placebo que certains centres n'ont peut-être pas voulu inclure leurs patients. Je ne sais pas ce que tu en penses, Carole, cela peut être une explication.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Probablement. Très peu d'enfants français ont dû être inclus.

M. le P^r MERCIER.- Zéro patient Français, zéro centre.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- C'est souvent le cas dans les études internationales. On ne l'aurait pas

Commission de Transparence

Examen post-AMM – Première demande : AGAMREE 40mg/mL, suspension buvable (CT_AP-337) – Examen Inscription : AGAMREE 40 mg/ml (vamorolone) (CT-20702) SANTHERA NETHERLANDS BV

fait. Peut-être qu'on l'aurait fait sur des courtes périodes, c'est-à-dire qu'on peut décaler le début des corticoïdes. C'est aussi peut-être cela qu'ils ont justifié pour l'aspect placebo, de dire que c'est six mois, donc on décale les corticoïdes de six mois.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut faire un crossover.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Ce n'est pas une perte de chance énorme, surtout si on les commence tôt, surtout si ce sont des tout-petits.

M. le P^r COCHAT, Président.- Carole, on te remercie beaucoup pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Merci à toi et bonne journée.

M^{me} le P^r VUILLEROT.- Bonne journée. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires complémentaires ? On doit voter dans l'ordre le droit commun et l'accès précoce. Pour le droit commun, le Bureau ne s'était pas tellement prononcé sur le SMR parce qu'on voulait attendre l'avis de l'expert. On voulait de toute façon proposer pas d'ISP et une ASMR V compte tenu des éléments de comparaison qu'on a ou plutôt qu'on n'a pas avec les corticoïdes. Pour l'accès précoce, le Bureau était plutôt défavorable. La discussion a été intéressante et elle a répondu clairement en termes de pratiques personnelles, mais c'est vrai que c'étaient des avis d'expert. Je vous laisse commencer par le droit commun.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, il y a 21 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, 15 voix pour modéré, 6 voix pour important. Pour le niveau d'ASMR, nous avons 20 voix pour le niveau V et 1 voix pour le niveau IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pas d'ISP, SMR modéré, ASMR V. Merci Stéphanie. On passe à l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants. J'ai 15 voix contre l'accès précoce et 6 voix pour.

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait un deuxième tour avec la réponse aux quatre critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants. Pour le premier critère, j'ai 21 voix pour. Pour le deuxième critère, 16 voix contre, 5 voix pour. Pour le troisième critère, 15 voix contre, 6 voix pour. Pour le quatrième critère, 16 voix contre et 5 voix pour. C'est un refus de l'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.