
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

Nom (sigle) : AFM-Téléthon, AFM. Association de malades et de leurs familles reconnue d'utilité publique - Association de patients agréée au niveau national. Agrément N2021RN0022 renouvelé par arrêté ministériel du 17 juin 2021 - L'AFM-Téléthon est dirigée par un Conseil d'administration constitué uniquement de malades ou parents de malades

Site internet : <https://www.afm-telethon.fr/>

Principales activités : Vaincre les maladies neuromusculaires grâce à la recherche et au développement de nouvelles thérapeutiques. Accompagner les malades au quotidien. Voir rapport annuel accessible sur le site internet de l'AFM-Téléthon : <https://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/le-rapport-annuel-et-financier-2021-est-paru>

Adresse : 1 rue de l'Internationale, Evry – 91 000 EVRY Cedex -

Informations sur le financement de votre structure

Souhaitez-vous que vos réponses à cette rubrique soient rendues publiques (mise en ligne sur le site internet de la HAS) ?

☐ Oui

☐ Non

Budget total de l'association pour l'année passée : l'intégralité des comptes de l'AFM-Téléthon et du rapport du commissaire aux comptes sont publiés sur le site internet de l'association [AFM_RA2022 web.pdf \(afm-telethon.fr\)](https://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/le-rapport-annuel-et-financier-2021-est-paru)

En 2022, les recettes ont été de 132,5 millions d'euros. 88 % provenait de la générosité du public, 8,2% de contributions publiques. (voir P19 du rapport annuel et financier cité ci-dessus)

En avril **2024**, aura lieu de nouveau le **Congrès scientifique international Myology**. Le budget estimé est 628 000 euros. Santhera dans le cadre d'un sponsoring apporte un financement de 7 200 euros, soit 1% du coût de ce congrès scientifique.

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial : Agamree

Dénomination commune internationale (DCI) : Vamorolone

Indication pour l'évaluation en vue d'autorisation d'accès précoce : traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients entre 4 ans et 18 ans.

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement : traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés de 4 ans ou plus.

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

☐ En vue du remboursement de droit commun

☐ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

.1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

.1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie lourdement invalidante qui touche progressivement l'ensemble des muscles de l'organisme (muscles squelettiques, muscle cardiaque et certains muscles lisses).

De très nombreux troubles sont ressentis par les patients, comme l'a montré l'enquête AFM Téléthon de 2013 menée en collaboration avec Opinion Way, sur « Dystrophies Musculaires de Duchenne et Becker : Vécu et attentes des personnes concernées », qui avait suscité 445 réponses pour la myopathie de Duchenne :

- Manifestations musculaires 98%
- Manifestations digestives 83 %
- Manifestations neurologiques psychologiques 72 % (Exemple : Anxiété 31%, Faiblesse de l'estime de soi 24%, Difficultés d'attention 21%, Irritabilité, impulsivité, agressivité 20%, Troubles de l'élocution 16%, Tristesse, dépression 14%, Tendance au retrait, isolement, repli sur soi 14%, Troubles d'apprentissage 14%).
- (...)

La perte de la marche, en moyenne à 10 ans, bien que rapide, est progressive. Durant cette période, le recours à un fauteuil manuel puis électrique est souvent intermittent avant de devenir permanent (89% utilisent un fauteuil, 80% de façon permanente).

Les patients connaissent aussi des troubles du sommeil à 56% (Difficultés à s'endormir 28%, Réveils fréquents 29%, ...). Les causes les plus fréquentes sont l'inconfort lié à la position, les douleurs, l'angoisse. Par ailleurs, 63% éprouvent des douleurs.

Ces différentes atteintes ont des conséquences très importantes sur la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille. Le tableau ci-dessous montre l'ampleur des limitations d'activités générées par la maladie. Ces pertes bien que progressives sont rapides.

Activités pouvant être réalisées seul, sans aides techniques ou humaines		
	Moins de 10 ans	10 – 19 ans
Se déplacer à l'extérieur	49 %	17 %
Se déplacer à l'intérieur	80 %	25 %

Se mettre debout	61 %	8 %
S'asseoir	80 %	17 %
Rester assis	90 %	46 %
Rester debout	75 %	14 %
Changer de point d'appui	67 %	19 %
Se transférer	54 %	11 %
Se lever le matin	70 %	16 %
Se coucher	72 %	13 %
Se retourner la nuit	87 %	24 %
Utiliser des escaliers	28 %	3 %
Avoir la préhension de la main dominante	64 %	46 %
Avoir la préhension de la main non dominante	62 %	46 %
Avoir des activités de motricité fine	59 %	39 %
Manipuler les objets	88 %	59 %
Manger, boire	87 %	50 %
Utiliser des couverts ou ustensiles de cuisine	72 %	53 %
Se laver	39 %	12 %
Aller aux toilettes	65 %	18 %
S'habiller	35 %	11 %

La vie sentimentale, affective et intime est jugée difficile ou très difficile pour 63% des répondants.

.1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants

Les aides techniques sont importantes pour la mobilité, mais l'aide humaine reste irremplaçable : 88% sont aidés par les proches, 45% par une aide humaine professionnelle.

En raison de la lourdeur des prises en charge et des adaptations permanentes qui sont nécessaires, notamment au moment de la perte de la marche, la maladie impacte de façon importante l'ensemble de la famille. Cet impact est déjà très important dès les premières phases de la maladie. Il n'apparaît pas aux seules phases de très grande dépendance des malades adultes.

La nécessité de disponibilité pour faire face aux besoins quotidiens de l'enfant et à sa prise en charge médicale a de forts impacts sur l'activité professionnelle des parents, C'est très majoritairement la mère qui doit renoncer ou modifier son activité professionnelle. Cela a non seulement des conséquences économiques mais aussi sociales pour les parents.

L'évolution de la maladie et l'arrivée d'un fauteuil génère des bouleversements importants en termes d'accessibilité des logements et des véhicules. Le transport d'un fauteuil roulant, nécessite non seulement l'achat de véhicules plus grands et plus chers mais aussi la réalisation de coûteux aménagement.

Il en est de même pour les logements. Certaines familles sont contraintes à devoir déménager. D'autres réalisent des aménagements coûteux.

Les aides publiques existantes, qu'il s'agisse du logement ou du véhicule, ne couvrent qu'une petite partie de ces surcoûts. Les restes à charge amputent d'autant les budgets familiaux et les possibilités de projets familiaux.

.1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)

L'ataluren (Translarna®) est remboursé pour le traitement des patients DMD âgé de plus de 5 ans ambulants. Il concerne les 10% de patients environ dont la maladie résulte de mutations non-sens (ou « stop ») du gène de la dystrophine. A la date de rédaction de cette contribution l'EMA a émis un avis de non-renouvellement de l'AMM en attente de décision finale de la Commission européenne.

Les corticoïdes constituent une famille thérapeutique qui a démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD.

La corticothérapie a démontré qu'elle pouvait ralentir l'évolution de la maladie en entraînant un recul de la perte de la marche (de 1,4 à 2,1 ans en moyenne), une préservation plus longue des fonctions respiratoire et cardiaque ainsi que de la force musculaire des membres supérieurs, une diminution du risque de scoliose.

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 avec nécessité de dépister les effets secondaires.

En raison de leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, les corticoïdes sont généralement proposés à cet âge et maintenus après la perte de la marche pour préserver la force des bras et retarder la détérioration des fonctions cardiaques et respiratoires. Toutefois, leur utilisation dans cette phase plus évoluée de la maladie ne fait pas toujours consensus car leur efficacité semble limitée au regard de leur impact potentiel sur la qualité de vie.

Au sein des corticoïdes, la prednisone et le Deflazacort font l'objet d'études comparées, avec un profil d'efficacité et d'effets indésirables un peu différent. Le Deflazacort est accessible en accès compassionnel depuis 2022. <https://www.afm-telathon.fr/fr/actualites/myopathie-de-duchenne-deflazacort-et-prednisone-au-coude-coude>

Les effets indésirables sont établis : risque de fragilisation osseuse, apparition d'une cataracte, ralentissement de la croissance et de la puberté, gain de poids, troubles du comportement.

L'enquête AFM Téléthon montrait qu'en 2013, 36% des patients avaient déjà pris ou prenaient un traitement corticoïde (26% traitement en cours). (NB : à l'époque, le Deflazacort n'était pas commercialisé, et peu prescrit, les médicaments étaient le plus souvent la prednisone avec Cortancyl ou la prednisolone avec Solupred).

Près d'un patient sur 2 ressentait des effets positifs : effets ressentis en 1er lieu sur la marche (35%), puis la respiration (16%).

Près d'un patient sur 2 témoignait d'effets secondaires, dans l'ordre (avec une base 100 chez ceux ayant ressenti des effets secondaires) : prise de poids chez 55%, manifestations psychiatriques chez 53% (troubles du sommeil, troubles de l'humeur, troubles du comportement...), manifestations cutanées chez 41% (augmentation de la pilosité, acné...), polyphagie chez 23%, manifestations osseuses chez 19% (ostéoporose,...), troubles de la croissance chez 13%.

Pour compléter ces informations, nous avons mené en juin 2023 15 interviews de parents. Ces entretiens sont illustratifs et ont valeur de témoignage mais ne revendiquent pas de représentativité.

Les 15 exemples se répartissent comme suit : a pris un corticoïde et aujourd'hui décédé (exemple 1), prend le médicament (exemples 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15), a pris le médicament et a arrêté (exemples 3, 6), n'a jamais pris le médicament (exemples 7, 10). Les personnes ont des âges variés.

Evocation de l'évolution des pratiques et des différences qui subsistent

Avant le début des années 2000, les prescriptions étaient moins fréquentes : ainsi, il n'y a pas eu de prescription pour l'enfant né en 1984 (exemple 10), tandis que deux garçons nés dans les années 1980 ont pris des corticoïdes tardivement au début des années 2000.

Les témoignages montrent que des centres ne prescrivent pas après la perte de la marche, ou lorsque le patient devient adulte. L'appréciation du « bénéfice risque » peut être différente. Exemple 6 : « F a été sous Cortancyl à partir de 10 ans. La prescription a cessé quand il est passé en consultation adulte, vers 18 ans, il y a plus de 10 ans ».

Un témoignage fait état d'une réticence à prescrire de la part d'un neuropédiatre. Exemple 14 : « T a commencé les corticoïdes à 9 ans en 2016, il a marché jusqu'à 10,5 ans. Le premier neuropédiatre disait qu'il était préférable de prendre la cortisone le plus tard possible, quelques mois avant de perdre la marche, mais quand nous avons cherché un deuxième avis, le médicament a été prescrit tout de suite ».

La propension à prescrire Déflazacort, moins facilement accessible, apparaît aussi différente.

Evocation de l'efficacité des corticoïdes

Exemple 1 : « mon fils a eu un début de prescription en 2003 à 14 ans, avec un gain très net au niveau respiratoire et des membres supérieurs, avec récupération de quelques gestes objectivés par l'échelle MFM ».

Exemple 2 : « mon fils n'avait pas voulu prendre de corticoïdes plus tôt par peur d'une prise de poids. A 19 ans en 2005, il a eu le choix soit d'une ventilation non invasive soit de tenter les corticoïdes compte tenu des effets positifs pour son frère. Suite au traitement, il y a eu un gain au niveau respiratoire (donc pas de ventilation dans l'immédiat) et au niveau de la motricité des membres supérieurs ».

Exemple 5 : « mon fils a été diagnostiqué tard, il a eu des corticoïdes à 8 ans, a perdu la marche à 13 ans. A 10 ans, il ne marchait plus que 300 mètres donc c'était le signe d'un déclin fort, mais ayant finalement perdu la marche à 13 ans, il a probablement eu un gain de 2 ans avec les corticoïdes.

Exemple 8 « M a 7 ans, il prend corticoïde depuis 18 mois, tous ses tests sont meilleurs ».

Exemple 12 : « [12 ans, corticoïdes à partir de 5 ans] l'effet est très positif, il est toujours marchand ».

Exemple 14 : « T a commencé les corticoïdes à 9 ans en 2016, il a marché jusqu'à 10,5 ans. L'effet a été incroyable pendant quelques mois, nous avons fait un voyage à Bali, il dansait sur le bateau...

Par ailleurs, en dehors de sa maladie, il n'est jamais malade, cela vient peut-être du médicament ».

Evocation de la prise de poids

Exemple 3 : « Mon fils a commencé les corticoïdes à 11 ans, il a perdu la marche à 14 ans et a arrêté de prendre ce médicament à ce moment-là, il avait envie d'arrêter, il avait pris du poids, n'aimait pas l'évolution de son visage, ne s'aimait pas socialement, ... nous n'avions pas conscience d'un possible impact négatif de l'arrêt sur les membres supérieurs ».

Exemple 9 : « [P a 15 ans, diagnostic à 2,5 ans, début de prednisone à 3 ans, perte de la marche à 10 ans] après la perte de la marche il a connu de fortes prises de poids »

Exemples 11 et 13 : « pas de surpoids, mais le visage est boursoufflé ».

Exemple 14 : « [T a commencé les corticoïdes à 9 ans en 2016, il a marché jusqu'à 10,5 ans] aujourd'hui il est gros, sa prise de poids n'a pas été immédiate, elle s'est produite après 4 ans de prise, il ne suit pas un régime strict, par exemple il mange du pâté le week-end, et il y a eu le confinement, il est difficile d'identifier les différents effets... Devant les effets secondaires [poids et troubles du comportement], la dose a été baissée, donc il perd probablement des chances »

Evocation des troubles de l'humeur et du comportement

Exemple 8 : « M a 7 ans, il prend un corticoïde depuis 18 mois. Tout l'entourage le voit, le médicament a changé son comportement, il est impulsif, violent parfois, il ne gère pas sa frustration, donne des coups à son père. Il dit qu'il a l'impression que ce n'est pas lui, il s'excuse en disant que c'est plus fort que lui. La dose a été baissée de 15 à 10 car ce n'était plus gérable, mais il y a peu de changement. La prise de poids ce n'est pas très grave, mais le comportement c'est compliqué, c'est difficile de faire abstraction ».

Exemple 11 : « mon fils a pris le médicament à 5 ans, il a 9 ans maintenant. Au début il était agité, il a une prise en charge psy, il est plus posé maintenant, mais il a toujours du mal à s'endormir ».

Exemple 12 : « [A a 12 ans, début de traitement à 5 ans] il a du mal à s'endormir mais je ne sais pas si cela vient du médicament ».

Exemple 13 : « [L a 16,5 ans, début des corticoïdes à 5 ans]. Au début il alternait une semaine oui une semaine non, avec des sautes d'humeur fortes, c'était compliqué de s'endormir ... à 10 ans il est passé à une prise quotidienne, il a moins de difficulté à s'endormir, parfois on lui donne de la mélatonine ».

Exemple 14 : « T a commencé les corticoïdes à 9 ans, il a aujourd'hui 16,5 ans, il a des troubles du comportement, il s'énerve facilement, et encore plus pendant le covid... Des effets secondaires se soignent, d'autres pas, là il prend de la ritaline. Le médecin nous a dit que les enfants Duchenne avaient très souvent des troubles du comportement ».

Evocation des problèmes de croissance et de taille

Exemple 11 : « mon fils a 9 ans maintenant, sa mère et moi sommes maigres et grands, il n'a pas de problème de taille ».

Exemple 13 : « [L a 16,5 ans, début des corticoïdes à 5 ans]. Il n'a pratiquement pas grandi depuis qu'il a 10 ans, il mesure 1,33 m, il est frustré d'être petit, il associe taille et force. Nous n'avons pas opté pour l'hormone de croissance, cela aurait été un médicament de plus pour un gain faible, probablement 5 cm, il aurait peut-être perdu de la mobilité aussi, et il aurait été plus lourd à manipuler, j'ai déjà été opéré du dos ».

Exemple 15 « M a 15,5 ans, il a débuté les corticoïdes à 6,5 ans. Il ne grandit presque plus depuis trois ans, cela lui pose problème, il est en troisième, les autres ne le regardent pas ».

Exemple 12 : « [A a 12 ans, début de traitement à 5 ans en 2015] il est petit ce qui est difficile pour lui ».

Exemple 4 : « [15 ans, il a eu un corticoïde 10 ans, il perd la marche actuellement] il m'a dit qu'il trouverait super d'être plus grand».

Evocation des problèmes de densité osseuse et fractures

Exemple 2 : « il a eu à 19 ans des corticoïdes, il n'a pas eu d'effets indésirables pendant 15 ans puis des fractures vertébrales à l'âge de 35 ans. Un tassement de trois vertèbres suite à passage en réanimation, c'est un tassement cunéiforme, son buste part à gauche, c'est très gênant, il n'est pas dans une position de confort au fauteuil ».

Exemple 9 : « [P a 15 ans, diagnostic à 2,5 ans, puis début de prednisone à 3 ans] récemment l'endocrinologie a établi qu'il avait la masse osseuse d'un enfant de 10 ans ».

Exemple 15 : « [M a 15,5 ans, début de traitement à 6,5 ans] il a eu une fracture de dos à 11, 5 ans (en jouant, il est tombé sur les fesses), donc l'os est contrôlé et il a des cures de biphosphonates. Mais une fois par an plutôt qu'une fois tous les trois mois. Car cela occasionne une grande fatigue, de la fièvre, des nausées, des vomissements, et c'est une hospitalisation ... Il a une grande appréhension de ces cures. On ne voit plus ses veines, déjà la prise de sang est difficile, la perfusion c'est pire, d'autant qu'il a eu un jour une très mauvaise expérience de perfusion retirée d'un seul coup avec une forte douleur ensuite au bras qui est restée longtemps et un affaiblissement des muscles... Ce qui est compliqué aussi, c'est l'ostéodensitométrie, parce que le résultat dépend de la taille et du poids, mais la taille n'est pas toujours mesurée facilement, je ne sais pas si c'est fiable ».

Exemple 11 : « il a débuté le médicament à 5 ans, à 7 ans il s'est cassé le bras. Nous craignons beaucoup la chute, l'immobilisation du membre et la perte musculaire qui suivrait ».

Exemple 12 « [A a 12 ans, débuté de traitement à 5 ans] on est embêté pour la protection des os ».

Exemple 13 : « [L a 16,5 ans, a commencé les corticoïdes à 5 ans] Il a de l'ostéoporose, cela nous inquiète, il ne prend pas de traitement en lien avec cela ».

Evocation des problèmes de puberté

Exemple 5 : « [garçon 13 ans, diagnostiqué à 7 ans, corticoïde 8 ans]. Si le nouveau médicament était disponible, il aimerait probablement faire l'essai, par exemple pour avoir la voie plus grave, une pilosité normale »

Exemple 9 : « [P a 15 ans , début prednisone 3 ans] Il y a aussi le retard de puberté ».

Exemple 12 : « [A a 12 ans, il a débuté le traitement à 5 ans] sa puberté est ralentie »

Exemple 15 : « [M 15,5 ans, début traitement 6,5 ans] l'endocrinologue s'est posée la question de prescrire de la testostérone »

Evocation des problèmes de cataracte

Il y a eu opération de la cataracte dans les exemples 9 et 13.

Exemple 14 : « [T a commencé les corticoïdes à 9 ans, aujourd'hui 16,5 ans] il a un début de cataracte depuis 6 mois, on surveille ».

Evocation de la bonne gestion ou absence d'effets secondaires

Exemple 1 : « la prescription a commencé en 2003 à 14 ans, les effets secondaires ont été assez bien gérés par la suite ».

Exemple 4 : « [diagnostic 9 ans, il a eu un corticoïde 10 ans, il perd la marche actuellement à 15 ans]. Nous n'avons pas observé d'effets secondaires ».

Evocation de la peur que suscitent parfois les corticoïdes

Exemple 10 : « L est né en 1984, à l'époque il n'y avait pas de prescription, à la différence des Pays-bas, de l'Angleterre. Ce qu'on voyait dans les années 1990 quand on allait dans ces pays : la différence physique dans les fratries entre l'enfant traité et les autres, les garçons obèses, les visages avec syndrome de Cushing, les problèmes d'humeur, la taille plus petite... cela nous faisait un peu peur. On avait conscience des effets positifs possibles et notamment du retard de la perte de la marche, et de pouvoir peut-être éviter l'arthrodèse, opération invasive et lourde, mais les effets secondaires étaient importants et visibles."

Exemple 7 : « mon fils qui a 18 ans n'a jamais pris de corticoïde. Je craignais le régime alimentaire sans sel et sucre pour mon fils et les effets secondaires. Il est gourmand, je ne voulais pas ajouter des frustrations à celles de la maladie. Bien sûr, je me demande si les corticoïdes auraient ralenti la maladie, mais aujourd'hui, ses bilans cardiologiques et pneumologiques restent bons ».

Exemple 4 : « [diagnostic 9 ans, corticoïde à 10 ans, perd la marche actuellement à 15 ans]. Les corticoïdes ont mauvaise presse, le groupe d'intérêt de l'AFM a été aidant pour que nous prenions la décision d'en prendre, donc j'imagine que des parents sans cette aide doivent refuser ».

Evocation des difficultés d'arbitrages

Les familles sont confrontées à des arbitrages complexes : changement de corticoïde si effet indésirable, arrêt et possible pertes de chances, sans toujours la possibilité d'en discuter suffisamment avec les professionnels.

Exemple 9 : « [P a 15 ans, diagnostic à 2,5 ans, début de prednisone à 3 ans, perte de la marche à 10 ans] après la perte de la marche il a connu de fortes prises de poids. L'année dernière, nous avons demandé au médecin de prescrire Deflazcort, après discussion avec d'autres mamans sur internet, nous n'avons pas assez de recul pour voir des changements ».

Il est à noter que, avant mise en place d'accès compassionnels en 2022, de nombreuses familles allaient se le procurer à leurs frais en Espagne, Portugal, Italie, ou Allemagne.

Exemple 13 : « [L a 16,5 ans, a commencé les corticoïdes à 5 ans] il a été opéré de la cataracte en décembre dernier, vu les effets indésirables [comportement et croissance aussi], on s'est posé la question d'arrêter »

Exemple 15 : « [M a 15,5 ans, début de traitement à 6,5 ans] s'il n'y avait pas les essais cliniques [il faut être sous corticoïde] on aurait peut-être arrêté les corticoïdes ».

Certaines familles évoquent l'« effet de rattrapage » : la littérature semble montrer qu'on descend au niveau de l'évolution naturelle de la maladie lorsqu'on arrête le corticoïde, et s'interrogent sur les preuves existantes au regard de différentes fonctions (respiratoire, motrice...).

Exemple 15 : « [M 15,5 ans] Nous avons une heure de consultation par an, ce n'est pas assez, d'autant qu'il y a du temps administratif de remplissage de bons de transport et d'ordonnance... Je hiérarchise les sujets, mais nous n'arrivons même pas à discuter les sujets les plus importants, par exemple la question de la verticalisation, ou les arbitrages sur les médicaments ... Ces arbitrages sont vraiment compliqués : cela dépend de l'effet du médicament, de la psychologie de l'enfant, de son évolution ... »

Exemple 14 : « pour moi, c'est vraiment difficile lorsque les médecins n'aident pas à choisir et se contentent de donner de l'information ».

Un développement du projet Hercules en Grande-Bretagne mené par l'association Duchenne UK vise à mesurer le fardeau des corticoïdes dans le traitement de la DMD (J Noble-Longster et al, 2021). Une enquête en ligne a identifié les fractures (vertébrales et des os longs), l'obésité et le retard de la puberté comme les effets secondaires les plus préoccupants pour les parents, tandis que la petite taille, l'obésité et les caractéristiques cushingoïdes étaient les plus préoccupants pour les patients. [POSA20 Project Hercules - Burden of Steroid Use in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: Findings from a Targeted Literature Review and Online Survey - Value in Health \(valueinhealthjournal.com\)](https://valueinhealthjournal.com/article/S2468-2667(22)00050-0)

Dans un focus groupe qui a suivi, des thématiques ont été abordées, dont la densité osseuse et le risque de fractures avec l'utilisation à long terme de corticostéroïdes. Les patients et les parents ont déclaré que ce risque était très préoccupant car il était lié à un risque accru de crise surrénalienne et à l'inquiétude de ne plus pouvoir marcher plus tôt. project-hercules-ispor-poster-2022-final-pdf.pdf

Une étude a évalué les bénéfices et les effets secondaires des corticostéroïdes dans le traitement de la DMD rapportés par les patients et les soignants, et la satisfaction de ceux-ci (R Fischer et al, 2023). Les bénéfices pour la respiration, la fonction cardiaque, la force des bras, le ralentissement de la progression de la faiblesse et les déplacements ont été jugés particulièrement importants, quel que soit le statut ambulatoire. Les effets secondaires importants comprenaient l'augmentation du risque de fracture, la prise de poids non désirée et le diabète/la prédiabète. Les parents ont accordé une grande

importance aux problèmes de comportement et les malades adultes à la puberté tardive. Dans l'ensemble, la plupart des participants étaient satisfaits de l'utilisation des corticostéroïdes. Bien qu'une série d'effets secondaires aient été jugés importants et relativement fréquents, les personnes utilisant des corticostéroïdes et leurs soignants indiquent que les avantages l'emportent sur les effets secondaires. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37182893/>

Les recommandations professionnelles récentes vont dans le même sens. « Les fractures chez les personnes atteintes de DMD peuvent avoir des conséquences dévastatrices, y compris des déclin fonctionnels plus rapides, la perte prématurée et permanente de la marche, la douleur chronique, et même le décès par embolie graisseuse ou d'une crise surrénalienne à la suite de fractures des os longs ». Les recommandations pointent le risque fracturaire et l'intérêt de l'imagerie en routine pour repérer les fractures asymptomatiques (Journal of Neuromuscular Diseases 11 (2024) 233–252). Moving Beyond the 2018 Minimum International Care Considerations for Osteoporosis Management in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Meeting Report from the 3rd International Muscle-Bone Interactions Meeting 7th and 14th November 2022).

.1.3. Le médicament évalué

.1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

L'indication large de l'AMM, malades de 4 ans et plus, permet que le médicament soit prescrit dans diverses situations où la balance bénéfice-risque paraît supérieure au corticoïde.

L'indication 4-18 ans dans la demande d'accès précoce cible les patients pour qui la perte de chance liée à la non prise de corticoïdes ou à la baisse des doses peut être la plus forte. Dans cette population, le bénéfice pour la santé osseuse (croissance, densité osseuse) peut être plus fort.

.1.3.1. Si vous avez une expérience avec le médicament évalué : avantages et inconvénients constatés

.1.3.2. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

.1.3.2.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation

D'après le RCP, les résultats moteurs sont équivalents aux corticoïdes. Il y a moins d'effets indésirables avérés à ce stade pour la densité osseuse et la taille. L'EPAR du médicament énonce : « En termes de sécurité, Agamree est comparable aux corticostéroïdes classiques et ne provoque pas

certains des effets indésirables que ceux-ci provoquent (tels que des effets sur les os et la croissance). »

Une attente des parents est à minima de garder le bénéfice des corticoïdes en termes de fonction motrice et de retard de perte de la marche, mais tout en limitant leurs nombreux effets indésirables : poids, syndrome de cushing, comportement, fragilité osseuse, taille, puberté, hirsutisme, ...

Les personnes malades souhaitent une meilleure participation sociale, et la possibilité de se projeter dans une vie sociale, professionnelle, amoureuse, ... A l'adolescence, les contraintes du traitement corticoïde et ses effets secondaires (hirsutisme, retard de croissance, retard de puberté, surpoids, aspect cushingoïde ...) ont un impact négatif sur l'image de soi à un âge où il y a une grande sensibilité au regard de l'autre et à la différence. Cela se rajoute aux contraintes physiques de la myopathie. Un traitement proposé avec des effets secondaires moindres ne peut qu'améliorer la vie avec la maladie.

Par ailleurs, les arthrodèses sont parfois rendues difficiles par la fragilité osseuse. C'est potentiellement un apport important du nouveau médicament.

.1.3.2.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

L'arrivée d'un nouveau traitement possiblement substituable aux corticoïdes pose la question des critères d'inclusion dans les essais : à quel rythme le nouveau traitement va-t-il s'imposer ? Comment concilier sa prise avec la participation à un essai ?

Le médicament se présente sous la forme d'une solution buvable. Par conséquent, devoir aller à l'hôpital pour se voir dispenser le traitement serait préjudiciable et sans raison vu le mode d'administration.

2. questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)

.2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie lourdement invalidante qui touche progressivement l'ensemble des muscles de l'organisme (muscles squelettiques, muscle cardiaque et certains muscles lisses).

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?

Les effets indésirables sont assez nombreux et pèsent fortement sur la qualité de vie des malades.

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?

Le traitement a démontré de moindres effets indésirables en matière de croissance et d'ostéoporose (voir RCP, et EPAR).

Impossibilité de différer le traitement

La DMD est une maladie évolutive redoutable. La perte de chances concerne des situations où les corticoïdes ne sont pas proposés ou acceptés, où ils sont arrêtés, où leur dose est baissée.

Selon le RCP du médicament, « les patients peuvent passer d'un traitement oral à base de glucocorticoïdes (tel que la prednisone ou le déflazacort) à un traitement par AGAMREE sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement ou de prévoir une période de réduction préalable de la dose de glucocorticoïdes. Les patients qui recevaient auparavant un traitement chronique par glucocorticoïdes doivent passer à AGAMREE 6 mg/kg/jour afin de minimiser le risque de crise surrénale ». Et aussi : « Les patients qui, au cours de l'étude 1, sont passés de la prednisone à la dose de 0,75 mg/kg/jour au cours de la période 1 au vamorolone à la dose de 6 mg/kg/jour au cours de la période 2 semblaient conserver le bénéfice en ce qui concerne ces critères d'évaluation de la fonction motrice ».

Par conséquent, du fait des effets indésirables nombreux et pesant fortement sur la qualité de vie des malades, de la perte de chances dans les situations où les corticoïdes ne sont pas proposés ou acceptés, où ils sont arrêtés, où leur dose est baissée, et du fait des moindres effets indésirables en

matière de croissance et d'ostéoporose, ce médicament avec AMM doit pouvoir être accessible en accès précoce.

.2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé

.2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quelles sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

.2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

☐ Oui

☐ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition

Souhaitez-vous être auditionné ?

☐ Oui

☐ Non

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une **maladie lourdement invalidante** qui touche progressivement l'ensemble des muscles de l'organisme. Comme l'a montré une de nos enquêtes menée en collaboration avec Opinion Way sur 445 malades, de très nombreux troubles sont ressentis par les patients : musculaires, digestifs, neurologiques ou psychologiques...

En raison de la lourdeur des prises en charge et des adaptations permanentes qui sont nécessaires, notamment au moment de la perte de la marche, **la maladie impacte de façon importante l'ensemble de la famille**. Cet impact est déjà très important dès les premières phases de la maladie. Dans notre enquête, parmi les patients qui prenaient des corticoïdes, **près d'un patient sur 2 ressentait des effets positifs, en premier lieu sur la marche puis la respiration, mais près d'un patient sur 2 témoignait aussi d'effets secondaires** : prise de poids, manifestations psychiatriques (troubles du sommeil, troubles de l'humeur, troubles du comportement...), manifestations cutanées (augmentation de la pilosité, acné...), polyphagie, manifestations osseuses (ostéoporose, ...), troubles de la croissance.

Nous avons aussi récemment interviewé 15 parents. Différentes dimensions étaient abordées en lien avec la prise de corticoïdes, effets positifs mais aussi inconvénients. Ces discussions confirment que les corticoïdes sont parfois arrêtés précocement ou que leurs doses sont baissées. Parmi les inconvénients sont cités les problèmes de croissance et de santé osseuse. Le ralentissement ou arrêt de la croissance nuit à la qualité de vie des garçons adolescents. Les parents s'inquiètent de la mauvaise santé osseuse et des fractures, en particulier du fait de l'immobilisation et des pertes motrices qui peuvent suivre ces fractures. Des fractures vertébrales peuvent aussi causer des douleurs, problèmes de posture et de grand inconfort au fauteuil roulant. Des malades adultes passent ainsi une grande partie de la journée alités. **Ceci recoupe les résultats d'une enquête en ligne sur le fardeau des corticoïdes** (J Noble-Longster et al, 2021) financée par l'association Duchenne UK : les fractures (vertébrales et des os longs), l'obésité et le retard de la puberté sont les effets secondaires les plus préoccupants pour les parents, tandis que la petite taille, l'obésité et les caractéristiques cushingoïdes sont les plus préoccupants pour les patients.

Ceci recoupe aussi les recommandations professionnelles qui ces dernières années ont rehaussé les risques liés à la santé osseuse et la conduite à tenir. Les recommandations pointent le risque fracturaire. « Les fractures chez les personnes atteintes de DMD peuvent avoir des conséquences dévastatrices, y compris des déclin fonctionnels plus rapides, la perte prématurée et permanente de la marche, la douleur chronique, et même le décès par embolie graisseuse ou d'une crise surrénalienne à la suite de fractures des os longs ». L'ostéoporose favorise la première fracture tout comme les suivantes. Le fait qu'il y en ait eu une première est un signal d'alarme, qui peut passer inaperçu si elle est asymptomatique. D'où l'intérêt de les rechercher de façon systématique, d'évaluer le risque (mesurer la densité osseuse notamment), et d'adapter les décisions thérapeutiques. (Journal of Neuromuscular Diseases 11 (2024) 233–252. Meeting Report from the 3rd International Muscle-Bone Interactions Meeting 7th and 14th November 2022).

Les attentes des malades sont de disposer de traitements avec moins d'effets indésirables, notamment chez les adolescents qui souhaitent une meilleure participation sociale. Une autre attente est de garder les gains de fonction motrice et de décalage de perte de la marche qui est un bénéfice

important des corticoïdes. De façon générale, les malades souhaitent disposer de plus de produits, que ces derniers puissent être essayés en fonction des résultats observés, et que leur efficacité soit mieux comparée dans le temps.

Vu les bénéfices avérés des corticoïdes, il y a une perte de chance à chaque fois qu'ils ne sont pas proposés ou acceptés, ou lorsqu'ils sont arrêtés, ou si leur dose est baissée. Le nouveau traitement doit alors pouvoir être envisagé et prescrit.

Pour les malades, la santé osseuse est une composante importante dans les arbitrages d'efficacité et de tolérance. Nous avons noté les meilleurs résultats du vamorolone signalés dans l'EPAR et le RCP en matière de densité osseuse et de fractures. Couplés avec un suivi rigoureux par les professionnels, de la densité osseuse, et des différents types de fractures visant à éviter les aggravations, ces résultats doivent pouvoir améliorer les résultats des traitements et la qualité de vie.

Les malades attendent une dispensation en ville pour cette solution buvable.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Le remplissage de ce questionnaire s'est basé sur :

- L'expertise de l'AFM-Téléthon acquise depuis sa création en 1958 ;
- Une enquête nationale auprès des personnes atteintes de la maladie de Duchenne réalisée en 2013 par l'AFM-Téléthon en collaboration avec l'Institut Opinion Way auprès de 2083 personnes atteintes de Dystrophies musculaires de Duchenne ou de Becker. 445 questionnaires auto-administrés ont été exploités concernant la Dystrophie musculaire de Duchenne.

Cette étude donne de précieuses et précises indications sur la perception de la maladie au quotidien par les malades eux-mêmes. Bien sûr, puisqu'il s'agit d'enfants, ce sont très majoritairement les parents qui ont rempli l'enquête. Tous les chiffres cités dans ce document proviennent de cette enquête.

Pour compléter ces informations, nous avons mené 15 interviews de parents, membres du groupe d'intérêt Duchenne Becker de l'AFM Téléthon, ou familles suivies par un service régional de l'association.

Ces exemples, qui concernent des sujets d'âge différent, ne sont pas représentatifs : les personnes devaient pouvoir répondre dans un laps de temps court et étaient intéressée par témoigner. Ils sont illustratifs de situations qui peuvent être mieux quantifiées via des sondages comme celui-ci-dessus. Par ailleurs, la responsabilité de ce qui est décrit n'incombe pas toujours au médicament ou à lui seul. Par exemple, en matière de fracture, les os sont fragilisés par la maladie, les patients subissent des chutes du fait de la maladie, et les corticoïdes ajoutent de la fragilité osseuse. Les parents sont conscients de ces imbrications.

En début d'entretien, le parent était informé qu'un médicament est en cours d'évaluation et semble avoir moins d'effets indésirables que les corticoïdes, que l'association recueillait des témoignages sur les corticoïdes qui seraient exploités dans une contribution à l'évaluation, puis le parent était invité à relater son expérience et son point de vue.