

N/Réf. : 6 490 036 8

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

AGAMREE 40mg/ml, suspension buvable

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 01/03/2023, complétée les 21/03/2023, 27/03/2023, 21/04/2023 et 05/05/2023;

Nom du demandeur : Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmBH

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : AGAMREE 40mg/ml, suspension buvable

DCI/nom de code : Vamorolone

Indication thérapeutique revendiquée :

Vamorolone est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés de 2 ans et plus.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament AGAMREE 40mg/ml, suspension buvable dans l'indication thérapeutique :**

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

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Fait à Saint-Denis,

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Le dossier de demande d'accès précoce fait référence à celui déposé et en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit décrit dans le dossier de demande d'AMM. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Les données toxicologiques/précliniques du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce sont identiques à celles du produit décrit dans le dossier de demande d'AMM. Ces données sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients. Les données toxicologiques/précliniques sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

- Au plan clinique :

Le vamorolone est un analogue synthétique des glucocorticoïdes dont la structure diffère de celle des mêmes molécules de sa classe. Cette différence serait responsable d'une activité antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes (MR) contrairement à l'action agoniste du MR des autres glucocorticoïdes.

L'efficacité et la sécurité du vamorolone dans la dystrophie musculaire de Duchenne est basée sur une étude pivot unique de phase 2b, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée par placebo (n = 30) et par substance active (prednisone, n = 31) d'une durée de 24 semaines suivie d'une phase d'extension en double aveugle pendant 24 semaines. Deux dosages de vamorolone, à savoir 6 mg/kg/jour (n = 30) et 2 mg/kg/jour (n = 30), ont été évalués chez des garçons ambulants âgés de 4 à 7 ans atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Le critère de jugement principal était la variation de la vitesse du test de mise en station debout (TTSTAND) entre l'inclusion et la semaine 24. Le traitement par 6 mg/kg/jour de vamorolone a entraîné une amélioration de la différence de vitesse de mise en station debout entre la vamorolone 6 mg/kg et le placebo, différence qui était de 0,059 [0.022 ; 0.095] augmentation/seconde ce qui est cliniquement pertinent (p = 0,0018). . Le principal critère secondaire, à savoir la modification de distance parcourue lors de l'épreuve de marche de 6 minutes (6MWD), va dans le même sens, avec une différence entre les deux groupes de 35.94 [8.0 ; 63.9] mètres. En raison du design non contrôlé de l'étude de la semaine 24 à la semaine 48, ces données sont difficiles à interpréter, néanmoins, les données supposent que l'effet de la dose de 6 mg/kg de vamorolone se maintient jusqu'à la semaine 48.

Des données de sécurité de 163 patients traités avec des doses de vamorolone de 2 mg/kg et 6 mg/kg dans le programme clinique ont servi à établir le profil de sécurité du vamorolone. Le profil de sécurité global du vamorolone suggère de grandes similitudes qualitatives avec les glucocorticoïdes classiques avec des différences quantitatives qui pourraient s'expliquer par l'activité antagoniste du récepteur au minéralocorticoïdes (MR). Sur la base des données de sécurité contrôlées jusqu'à 6 mois, il apparaît que le vamorolone - comparée aux autres glucocorticoïdes- ne provoque pas les mêmes effets quantitatifs sur la croissance, les os, le métabolisme du glucose et les infections à la suite d'une immunosuppression. Néanmoins, ces données comportent un certain nombre d'incertitudes étant donné l'absence d'un contrôle prolongé versus prednisone dans l'étude pivot. D'autre part, certains effets secondaires ont une fréquence pour la dose recommandée de 6

mg/kg de vamorolone au moins égale, voire légèrement supérieure, à celle de la prednisone au cours de la période contrôlée, notamment l'insuffisance surrénalienne et les caractéristiques cushingoïdes. Les conséquences à long terme de l'insuffisance surrénalienne après l'arrêt du vamorolone ne peuvent pas être déterminées avec les données disponibles. De plus, l'augmentation du poids et de l'IMC était plus importante dans le groupe vamorolone 6 mg/kg que dans le groupe prednisone. Toutefois, il convient de préciser que les problèmes de sécurité identifiés pour le vamorolone peuvent être réduits par des mesures de réduction des risques similaires à celles des autres glucocorticoïdes.

En conclusion, compte-tenu des éléments détaillés précédemment, c'est-à-dire les résultats positifs de l'étude pivot contrôlée jusqu'à la semaine 24, les résultats jusqu'à la semaine 48 suggérant un maintien de l'efficacité au-delà de la semaine 24, le profil de sécurité comparable à celui des glucocorticoïdes, et au vu de la complexité de la prise en charge de cette maladie grave et invalidante, la présomption de rapport bénéfice risque est présumé positif à ce jour dans le cadre d'un accès précoce dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans, population de l'étude clinique de phase III. Toute demande d'accès précoce pour vamorolone devra faire l'objet d'une validation d'indication par une équipe d'experts d'un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS .

La posologie recommandée de vamorolone est de 6 mg/kg une fois par jour chez les patients pesant moins de 50 kg. Chez les patients pesant 50 kg et plus, la posologie recommandée de vamorolone est de 300 mg une fois par jour. La dose quotidienne peut être réduite en fonction de la tolérance individuelle.

L'ANSM atteste donc de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament vamorolone dans l'indication thérapeutique :

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

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice