



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 3 mai 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 mai 2017
a fait l'objet d'une audition le 5 juillet 2017.*

ataluren

TRANSLARNA 125 mg, granulés pour suspension buvable

B/30 sachets (CIP : 34009 279 591 4 1)

TRANSLARNA 250 mg, granulés pour suspension buvable

B/30 sachets (CIP : 34009 279 592 0 2)

TRANSLARNA 1000 mg, granulés pour suspension buvable

B/30 sachets (CIP : 34009 279 593 7 0)

Laboratoire PTC THERAPEUTICS LIMITED

Code ATC	M09AX03 (autres médicaments des troubles du système musculo-squelettique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« TRANSLARNA est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus (voir rubrique 5.1 du RCP). L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires. La présence d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine doit être déterminée par un test génétique (voir rubrique 4.4 du RCP). »

SMR	Faible
ASMR	Au vu des données disponibles et compte tenu : - du choix d'un critère de jugement peu cliniquement pertinent, - de l'absence de démonstration d'une efficacité de TRANSLARNA versus placebo, - des limites d'interprétation des résultats des analyses en sous-groupes et de la méta-analyse des études de phase IIb et III, - de l'absence de données, comme demandé par la Commission, permettant d'apprécier l'impact de ce traitement sur l'âge de la perte de la marche, la Commission considère que la spécialité TRANSLARNA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus, qui comprend notamment des corticostéroïdes et soins de support.
ISP	En l'état actuel des données (absence de démonstration d'une efficacité de TRANSLARNA versus placebo sur la base d'un critère de jugement peu cliniquement pertinent), l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : TRANSLARNA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la DMD.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'ataluren est un médicament qui s'adresse à une population très ciblée et très restreinte d'enfants marchant, ayant une DMD avec une mutation non-sens (codon STOP prématuré), dès l'âge du diagnostic. En l'absence de démonstration de son efficacité par rapport au placebo à partir des données fournies, mais en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée, et compte tenu d'une tolérance acceptable, TRANSLARNA pourra s'insérer, sans le modifier, dans le schéma thérapeutique actuel. Les données fournies ne permettent toujours pas de répondre aux questions des critères d'instauration de ce médicament, et de sa poursuite ou de son arrêt après la perte de la marche.
Recommandations	► Demande de données La Commission a noté que le rapport final de l'étude de phase III, demandée par l'EMA dans le cadre du renouvellement de l'AMM sous conditions exceptionnelles, ne sera disponible qu'en septembre 2021. Elle souhaite réévaluer cette spécialité dès la mise à disposition des résultats de cette étude. Par ailleurs, la Commission maintient sa demande d'obtenir des données d'efficacité de ce médicament sur l'âge de la perte de la marche et de la mise sous ventilation, lui permettant de se prononcer sur le maintien du bien-fondé de la prise en charge de ce médicament, lors de la prochaine évaluation.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 31 juillet 2014 (procédure centralisée, AMM conditionnelle) Statut de médicament orphelin (date de désignation : 27 mai 2005) <u>AMM conditionnelle reconduite le 23 novembre 2016</u> : le laboratoire s'est engagé à réaliser une nouvelle étude versus placebo, incluant des patients âgés de 5 ans et plus et avec un périmètre de marche au test des 6 minutes ≥ 150 mètres (évaluation des critères d'efficacité sur une phase en double aveugle de 18 mois, puis phase de suivi de 18 mois).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2015 M Système musculo-squelettique M09 Autres médicaments des tr. du système musculo-squelettique M09A Autres médicaments des tr. du système musculo-squelettique M09AX Autres médicaments des tr. du système musculo-squelettique M09AX03 Ataluren

02 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités TRANSLARNA dans l'indication de l'AMM : traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus.

Son principe actif, l'ataluren, est un ARN interférant la lecture des codons stop prématurés qui empêchent la transcription du gène de la dystrophine.

Pour rappel, le 21 janvier 2015, la commission de la Transparence a rendu un avis favorable à l'inscription de TRANSLARNA dans l'indication de l'AMM. Au vu des données disponibles (étude de phase II principalement), elle lui a octroyé un SMR modéré et ASMR IV dans la prise en charge « en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée ».

La Commission a mentionné dans son avis qu'elle souhaitait réévaluer ces spécialités dans un délai d'un an avec les données cliniques actualisées (étude de phase III notamment), en précisant qu'elle souhaitait obtenir les données d'efficacité sur l'âge de la perte de la marche et de la mise sous ventilation assistée.

Les spécialités TRANSLARNA ont obtenu en 2014 une AMM conditionnelle sur la base d'une étude de phase II, dans l'attente des résultats de l'étude de phase III, évaluée dans le présent avis. A la lumière de ces données et sur la base d'analyses post-hoc en sous-groupes, le CHMP a décidé de renouveler l'AMM conditionnelle, dans l'attente de la réalisation d'une nouvelle étude versus placebo devant inclure des patients âgés de 5 ans et plus ayant un périmètre de marche au test des 6 minutes ≥ 150 mètres, d'une durée de 18 mois suivie d'une phase de suivi de 18 mois. Le rapport final est attendu pour septembre 2021.

Ces spécialités sont disponibles sous la forme de granulés (100, 250 et 1 000 mg) à prendre par voie orale, trois fois par jour. La dose recommandée est de 10 mg/kg le matin, 10 mg/kg à midi et 20 mg/kg le soir (pour une dose quotidienne totale de 40 mg/kg).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Translarna est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus (voir rubrique 5.1 du RCP). L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires.

La présence d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine doit être déterminée par un test génétique (voir rubrique 4.4 du RCP). »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN MEDICAL

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire d'origine génétique de transmission récessive liée à l'X. Elle est l'une des plus fréquentes et des plus sévères des maladies neuromusculaires. Elle est liée à une mutation du gène codant la dystrophine. Les mutations de ce gène sont nombreuses, les mutations non-sens représentent environ 13% de ces anomalies et peuvent être situées sur tout le gène. Ces mutations résultent en un déficit complet en dystrophine, une protéine indispensable à la contraction des cellules musculaires.

La maladie se caractérise par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques. Chez les garçons, son incidence a été estimée à 1/3 500 naissances.

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 paradoxale des mollets (signe de Gowers positif). Monter des escaliers devient difficile avec des chutes fréquentes et des fractures pouvant accélérer la perte de la marche. La perte de la marche intervient en général entre 6 et 13 ans, la moyenne d'âge étant de 9,5 ans chez les patients non traités par des corticostéroïdes.

Entre 5 et 10 ans, âge ciblé par l'AMM, les symptômes moteurs s'accompagnent d'autres symptômes tels que des déformations squelettiques, des rétractions musculo-tendineuses, des troubles gastro-intestinaux, urinaires et neuropsychologiques.

Une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire restrictive peuvent entraîner le décès pendant l'adolescence.

Le suivi des patients se fait lors de consultations biannuelles, il n'y a d'hospitalisation qu'en cas de nécessité d'intervention sur le système musculo-squelettique.

Il n'existe actuellement aucune thérapeutique médicamenteuse disposant d'une AMM capable de stabiliser ou d'inverser le cours évolutif de cette myopathie. Seuls les dérivés de la prednisone ont montré une efficacité partielle, en diminuant temporairement la pente de détérioration de la force musculaire ; cependant les effets indésirables des corticoïdes limitent l'emploi prolongé d'une telle thérapeutique.

Les corticostéroïdes (prednisolone, prednisone ou déflazacort) lorsqu'ils sont utilisés doivent être instaurés au moment où le développement moteur de l'enfant commence à ralentir, ce qui correspond généralement à l'âge de 5-7 ans. Les complications dues à l'utilisation de stéroïdes doivent être prises en charge et incluent la prise en charge du surpoids, l'administration

d'antagonistes H2 pour la protection gastrique, un suivi et un traitement régulier de l'ostéoporose et un bilan ophtalmologique pour la cataracte et le glaucome.

Un contrôle cardiaque régulier permet de décider d'un traitement précoce par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La chirurgie peut être indiquée pour corriger une scoliose. La ventilation en pression positive biphasique (BIPAP) nocturne permet d'améliorer l'insuffisance respiratoire restrictive. La DMD a un pronostic sévère et l'espérance de vie est significativement réduite avec un décès survenant chez le jeune adulte.

Tous ces éléments soulignent la lourdeur de la prise en charge de tels patients, qui implique nécessairement une coopération parfaite de l'enfant, de sa famille et de son entourage.

Aussi, il existe un besoin thérapeutique pour la prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à l'atraluren disposant d'une AMM dans la DMD.

Les corticostéroïdes (prednisone, prednisolone et deflazacort) sont utilisés dans le but de ralentir la perte de la fonction motrice.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont particulièrement utilisés en France pour prévenir l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

06.2 Comparateurs 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 en cas d'atteinte (kinésithérapie respiratoire, ventilation non invasive ou invasive).

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent de TRANSLARNA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Autorisé	Indications et conditions particulières	Statut	Population(s)
Europe	AMM conditionnelle (31/07/2014)	TRANSLARNA est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus [...]	Oui pour : Royaume-Uni, Autriche, Danemark, Hongrie, Slovaquie, Roumanie, Norvège, République Tchèque, Finlande	AMM
Israël	Oui 11/08/2015		En cours d'évaluation : Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie	
Corée du Sud	Oui 08/12/2015			
Etats-Unis	Non			

08 TESTS, ACTES & DISPOSITIFS MEDICAUX ASSOCIES

L'administration de TRANSLARNA ne peut se faire qu'après identification d'une mutation non-sens. Cette identification ne nécessite cependant pas de test supplémentaire à la prise en charge usuelle dans la mesure où tous les patients ayant des manifestations cliniques compatibles avec une dystrophie musculaire de Duchenne bénéficient, en France, d'un séquençage du gène à la recherche d'une mutation.

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	21 janvier 2015 Inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
Indication	« TRANSLARNA est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires. La présence d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine doit être déterminée par un test génétique. »
SMR (libellé)	Modéré
ASMR (libellé)	Au vu des données disponibles, qui suggèrent : • un bénéfice potentiel, mal démontré et modeste, en termes de ralentissement de la perte de la marche chez certains enfants atteints de myopathie de Duchenne, • une tolérance acceptable, mais, considérant l'absence actuelle de données permettant d'apprécier l'impact du traitement sur l'âge de la perte de la marche, la Commission considère que la spécialité TRANSLARNA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée.
ISP	Il n'est pas attendu d'impact de ce médicament sur la santé publique.
Etudes demandées	La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai d'un an au vu des données cliniques actualisées (étude de phase III en cours). Par ailleurs, la Commission souhaite obtenir les données d'efficacité de ce médicament sur l'âge de la perte de la marche et de la mise sous ventilation assistée.

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la réévaluation de TRANSLARNA, le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité et de tolérance :

- une étude de phase III (PTC124-GD-020-DMD) randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, étude dont la réalisation faisait partie des engagements du laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle et pour laquelle la Commission souhaitait être destinataire des résultats¹ ;
- une méta-analyse des résultats issus des études PTC124-GD-020-DMD et PTC124-GD-007-DMD déjà évaluée par la Commission¹.
- une étude de suivi PTC124-GD-019-DMD en ouvert ayant inclus les patients de l'étude PTC124-GD-007-DMD.

Les résultats de l'étude PTC124-GD-007-DMD précédemment évaluée dans l'avis de la Commission du 21 janvier 2015 sont rappelés dans cet avis.

010.1 Efficacité

10.1.1 Rappel des données évaluées par la Commission

Lors de la demande d'inscription de TRANSLARNA (avis du 21 janvier 2015¹), les données suivantes ont été prises en compte par la Commission :

« L'efficacité et la tolérance de l'ataluren (TRANSLARNA) ont été évaluées dans une étude de phase IIb, contrôlée versus placebo, chez 174 patients de sexe masculin âgés de 5 à 20 ans, souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne résultant d'une « mutation non-sens » dans le gène de la dystrophine, détectée par le séquençage du gène. Tous les patients étaient ambulatoires, ce qui était défini comme la capacité à marcher sur ≥ 75 mètres sans l'aide de dispositifs d'assistance lors d'une épreuve de marche de 6 minutes (6-minute Walk Test, 6MWT).

Deux doses journalières d'ataluren (40 mg/kg ou 80 mg/kg), réparties en trois prises (matin, midi, soir) pendant une durée de 48 semaines, ont été évaluées dans cette étude : 57 patients recevant l'ataluren à raison de 40 mg/kg (10, 10, 20 mg/kg) et 60 patients recevant l'ataluren à raison de 80 mg/kg (20, 20, 40 mg/kg) et 57 patients recevant le placebo. Parmi ces patients, 173 ont terminé l'étude.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation de la distance parcourue en 6 minutes au cours d'un test de marche de 6 minutes (6MWT) après 48 semaines de traitement.

L'analyse principale, pré-définie au protocole, n'a pas montré de différence entre les groupes ayant reçu l'ataluren et le groupe placebo sur la distance moyenne parcourue au test de la marche de 6 min :

- différence ataluren 40 mg/kg versus placebo : 26,4 m (IC 95% [- 4,2 ; 57,1], NS),
- différence ataluren 80 mg/kg versus placebo : -0,1 m (IC 95% [- 30,4 ; 30,2], NS).

L'AMM de TRANSLARNA a donc été octroyée sur la base d'une analyse post-hoc réalisée sur une population ITT corrigée (ITTc), après correction des valeurs initiales du 6MWT de deux patients pour lesquels les tests d'inclusion étaient considérés comme non valides au regard du protocole. Cette analyse post-hoc a suggéré une moindre dégradation de l'aptitude à marcher chez les patients qui recevaient l'ataluren à raison de 40 mg/kg (baisse de 12,9 mètres de la valeur du 6MWT) qu'avec le placebo (baisse de 44,1 mètres de la valeur du 6MWT), bien que la différence entre les deux groupes ne soit pas statistiquement significative après ajustement pour comparaison multiple (différence moyenne de 31,3 mètres (IC 95% [5,1 ; 58,3]), p ajusté = 0,056). Aucune amélioration n'a été constatée avec la dose la plus forte (80 mg/kg/jour).

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 janvier 2015 sur l'inscription des spécialités TRANSLARNA.

Cette efficacité potentielle, à la dose la plus basse, a été étayée par les résultats portant sur d'autres critères secondaires d'efficacité, tels que :

- la dégradation permanente de 10 % de la valeur du 6MWT : 26 % des patients dans le groupe sous ataluren 40 mg/kg présentaient une progression à la semaine 48 contre 44 % dans le groupe placebo ($p = 0,0652$).
- les épreuves fonctionnelles minutées (EFM), mesurant le temps pris pour parcourir 10 mètres en courant/marchant (meilleur de 1,4 seconde), le temps pris pour monter 4 marches d'escalier (meilleur de 2,4 secondes), et le temps pris pour descendre 4 marches d'escalier (meilleur de 1,6 seconde).
- une analyse en sous-groupe ayant montré que chez les patients ayant des performances initiales au test de la marche (6MWT) < 350 mètres, la variation moyenne de la valeur 6MWT observée entre la visite de référence et la semaine 48 était meilleure de 68 mètres dans le groupe ataluren à 40mg/kg que dans le bras placebo ($p=0,0053$). Chez ces patients, la variation moyenne dans les épreuves fonctionnelles minutées entre la visite de référence et la semaine 48 était meilleure dans le groupe ataluren à 40 mg/kg que dans le bras placebo dans le temps pris pour parcourir 10 mètres en courant/marchant (meilleur de 3,5 secondes), le temps pris pour monter 4 marches d'escalier (meilleur de 6,4 secondes), et le temps pris pour descendre 4 marches d'escalier (meilleur de 5,0 secondes).

Aucun bénéfice n'a été observé sur les autres critères secondaires : force musculaire des membres supérieurs et inférieurs évaluée par myométrie, activité pédestre dans la vie quotidienne mesurée par podomètre, utilisation d'un fauteuil roulant, fréquence des chutes accidentelles, qualité de vie, satisfaction vis-à-vis du traitement, test de la mémoire des chiffres (Digit Span Task), fréquence cardiaque.

[...]

En conclusion, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence en raison de l'absence de différence sur le critère principal de jugement. L'observation d'un effet sur la base d'une analyse post-hoc, à la seule posologie la plus basse (40 mg/kg, retenue par l'AMM), doivent être considérés avec précaution, comme des résultats préliminaires. Il manque des données permettant d'apprécier l'impact du traitement sur l'âge de la perte de la marche et à termes sur l'âge de la ventilation assistée. Aussi, des études plus larges (et à long terme) sont attendues pour prouver ce bénéfice potentiel à la posologie retenue par l'AMM. »

10.1.2 Etude de phase III PTC124-GD-020-DMD

L'objectif principal de cette étude randomisée, comparative, en double aveugle, versus placebo, était de démontrer la capacité de l'ataluren à ralentir la progression de la maladie évaluée par le déclin de la fonction ambulatoire (réduction du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes).

Les méthodes sont décrites ci-après.

10.1.2.1 Méthodes

Etude PTC124-GD-020-DMD	
Lieux et dates	De mars 2013 à août 2015. Etude réalisée dans 54 centres aux Etats-Unis, en Espagne, en France (17 patients), en Turquie, au Chili, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Italie, en Australie, en Pologne, au Canada, en Suède, en Belgique, au Brésil, en Corée du Sud, en Suisse, en République Tchèque et en Israël.
Principaux critères d'inclusion	- Patients de sexe masculin âgés de 7 à 16 ans. - Preuve phénotypique de dystrophinopathie : survenue de signes et symptômes cliniques caractéristiques (faiblesse des muscles proximaux, marche dandinante et signe de Gowers) jusqu'à l'âge de 6 ans, augmentation de la créatinine kinase sérique et difficulté de marche - Mutation non-sens du gène de la dystrophine déterminée par séquençage du gène - Utilisation de corticostéroïdes (prednisone, prednisolone ou deflazacort) par voie systémique depuis ≥ 6 mois, stabilisée depuis ≥ 3 mois - Distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes (6MWT) ≥ 150 m et $\leq 80\%$ de la distance prévue pour l'âge et la taille du patient

Principaux critères d'exclusion	- Traitement par un antibiotique aminoglycoside dans les 3 mois précédents - Tout changement de la prophylaxie ou du traitement d'une insuffisance cardiaque congestive dans les 3 mois précédents - Traitement en cours par un anticoagulant à base de coumarine (ex : warfarine), phénytoïne, tolbutamine ou paclitaxel - Traitement antérieur par ataluren - Chirurgie majeure dans les 6 mois précédents ou programmée au cours de l'étude - Traitement en cours par un immunosuppresseur (autre que des corticostéroïdes) - Nécessité d'une assistance ventilatoire diurne - Signes et symptômes non contrôlés d'insuffisance cardiaque congestive (ACC/AHA stade C ou D)
Déroulement de l'étude et groupes de traitement	Les patients ont été randomisés en deux groupes selon un schéma 1:1 pour être traités pendant 48 semaines par : - Ataluren 10 mg/kg le matin, 10 mg/kg à midi, et 20 mg/kg le soir (pour une dose quotidienne totale de 40 mg/kg), chaque jour, par voie orale, pendant 48 semaines - Placebo La randomisation était stratifiée sur l'âge, la durée du traitement par corticostéroïdes et la distance parcourue lors du 6MWT à l'inclusion. Les évaluations étaient réalisées lors de visites toutes les 8 semaines. A la fin de la phase de traitement en double-aveugle, l'ensemble des patients observants était éligible pour recevoir ataluren 10,10, 20 mg/kg en ouvert au cours d'une étude de suivi.
Critère de jugement principal	Variation moyenne de la distance parcourue au cours du 6MWT à 48 semaines.
Critères de jugement secondaires	- Délai jusqu'à aggravation persistante de 10% de la distance parcourue au cours du 6MWT - Variation de la fonction motrice proximale évaluée par les épreuves fonctionnelles minutées (EFM) dont le temps nécessaire pour parcourir 10 m en marchant/courant, le temps nécessaire pour monter ou descendre 4 marches d'escalier, - Variation de la fonction physique mesurée par le score NSAA² - Variation des activités de la vie quotidienne et statut de la maladie évalués par un questionnaire standardisé³ - Variation des domaines transferts/mobilité et sports/fonction physique du score PODCI⁴
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour détecter une différence en termes de distance parcourue au cours du 6MWT de 30 mètres à 48 semaines, avec une puissance de 85 %, et un risque α (bilatéral) = 0,05, 105 patients devaient être inclus dans chacun des groupes.
Analyse statistique	Analyse du critère principal par une ANCOVA après imputation multiple pour les valeurs manquantes. Procédure d'analyse hiérarchisée : si la différence entre les groupes sur le critère principal était significative ($\alpha=0,05$), l'analyse était réalisée pour les critères secondaires suivants selon cet ordre : - Délai jusqu'à aggravation persistante de 10% de la distance parcourue au cours du 6MWT (modèle de Cox) - Variation de la fonction motrice proximale évaluée par les EFM (ANCOVA) Il était prévu selon le plan d'analyse statistique d'analyser les données groupées des études PTC124-GD-020-DMD et PTC124-GD-007-DMD
Etude de suivi	Inclusion possible dans l'étude de suivi PTC124-GD-020e-DMD

² Le NSAA (North Star Ambulatory Assessment) est un questionnaire rempli par le clinicien comprenant 17 items destinés à mesurer la fonction ambulatoire des patients atteints de DMD, notamment la capacité à se lever du sol ou de passer de la position couchée à assise et de assise à debout.

³ Questionnaire développé par le laboratoire PTC évaluant les variations dans les activités de la vie quotidienne (ambulation, équilibre, hygiène personnelle/rasage, habillage/déshabillage, auto-alimentation, utilisation des toilettes, écriture manuelle, performance scolaire, comportement et niveau d'énergie) et des symptômes de la maladie, chaque item étant coté de 0 (bien pire) à 5 (bien mieux).

⁴ Le PODCI (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument) évalue notamment les domaines suivants : transferts et mouvements de base, la fonction motrice globale, et le vécu de la condition physique. Chaque domaine est coté de 0 à 100, 100 étant le niveau le plus conservé et de moindre douleur.

10.1.2.2 Résultats

► Exposition au traitement

Au total, 230 patients ont été randomisés : 115 patients dans le groupe ataluren et 115 dans le groupe placebo. Quatre patients ont arrêté l'étude dans le groupe placebo et cinq dans le groupe ataluren.

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie (cf. tableau 1) étaient comparables entre les groupes. La moyenne d'âge était de 9 ans ($\pm 1,7$) avec des âges compris entre 7 et 14 ans.

Quatre fratries ont été incluses dans le groupe ataluren et deux dans le groupe placebo.

Les patients étaient âgés en moyenne de 4,4 ans lors du diagnostic ($\pm 2,1$). La moyenne de périmètre de marche au test de marche des 6 minutes était d'environ 363 mètres, sachant que 37 % des patients avaient un périmètre de marche inférieur à 350 mètres à ce test. Près de 84 % des patients recevaient une corticothérapie depuis plus d'un an.

Tableau 1. Caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude PTC124-GD-020-DMD.

Caractéristiques	Ataluren N=115	Placebo N=115
Age lors du diagnostic, années		
Moyenne (ET)	4,4 (2,1)	4,4 (2,5)
Médiane (Min-Max)	4,0 (0-9)	4,0 (0-11)
Délai depuis le diagnostic, années		
Moyenne (ET)	4,6 (2,4)	4,6 (2,5)
Médiane (Min-Max)	4,8 (0,2-11,7)	4,7 (0,4-12,2)
Phénotype, n(%)		
Marche dandinante	83 (72,2)	76 (66,1)
Signe de Gowers	83 (72,2)	91 (79,1)
Hypertrophie des mollets	91 (79,1)	92 (80,0)
6MWD à l'inclusion, m		
Moyenne (ET)	364,0 (73,3)	362,7 (81,4)
Médiane (Min-Max)	375,2 (166,8-511,0)	370,5 (142,5 - 526,0)

► Résultats d'efficacité sur les critères de jugement

Après 48 semaines, aucune différence n'a été démontrée entre les groupes sur le critère de jugement principal à savoir le déclin du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes entre le groupe ataluren et le groupe placebo ($p=0,21$).

Compte tenu de la procédure d'analyse hiérarchisée préétablie (prise en compte des analyses des critères de jugement secondaires en cas de positivité du résultat sur le critère de jugement principal), les résultats des critères secondaires de jugement suivants ne sont considérés qu'à titre exploratoire.

La médiane de survenue d'une aggravation persistante de 10 % du périmètre de marche au test de marche des six minutes n'a été atteinte dans aucun groupe à 48 semaines de traitement.

La fonction motrice a été évaluée par les épreuves fonctionnelles minutées, dont les résultats suivants ont été retrouvés à 48 semaines :

- le temps nécessaire pour parcourir 10 mètres en marchant ou courant a été allongé de 3,5 secondes dans le groupe placebo et de 2,3 secondes dans le groupe ataluren ;
- le temps nécessaire pour monter 4 marches d'escalier a été allongé de 4,5 secondes dans le groupe placebo et de 2,7 secondes dans le groupe ataluren ;
- le temps nécessaire pour descendre 4 marches d'escalier a été allongé de 4,0 secondes dans le groupe placebo et de 2,2 secondes dans le groupe ataluren.

Ces résultats sont détaillés dans le tableau 2.

La fonction ambulatoire des patients a aussi été évaluée par le score NSAA (capacité à se lever du sol ou de passer de la position couchée à assise et de assise à debout, etc...) qui a diminué de 2,7 points dans le groupe ataluren et de 3,7 points dans le groupe placebo sur 34 points.

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur les principaux critères de jugement de l'étude PTC124-GD-020-DMD (population ITT).

Critères de jugement	Ataluren N=115	Placebo N=115
Critère de jugement principal		
Déclin du périmètre de marche (test de 6 minutes), <i>moyenne (ET)</i>		
A l'inclusion	364,0 (73,3)	362,7 (81,4)
Variation moy. intragroupe à 48 semaines	-42,2 (9,2)	-57,6 (9,3)
Diff moy. vs placebo	15,4	
p	0,21	
Critères secondaires de jugement		
Délai de survenue d'aggravation persistante de 10 % du périmètre de marche (jours)		
25% Quantile (IC 95 %)	169 [105;225]	113 [106;168]
Mediane (IC 95 %)	NA [281;NA]	NA [224;NA]
Epreuves fonctionnelles minutées :		
Temps nécessaire pour parcourir 10 mètres en marchant ou courant (secondes), <i>moyenne (ET)</i>		
A l'inclusion	6,6 (3,1)	6,8 (2,9)
Allongement moy. intragroupe à 48 semaines	2,3 (5,2)	3,5 (6,4)
Temps nécessaire pour monter 4 marches d'escalier (secondes)		
A l'inclusion	5,9 (5,1)	6,4 (5,7)
Allongement moy. intragroupe à 48 semaines	2,7 (5,3)	4,5 (7,3)
Temps nécessaire pour descendre 4 marches d'escalier (secondes)		
A l'inclusion	5,0 (5,0)	4,8 (4,5)
Allongement moy. intragroupe à 48 semaines	2,2 (5,3)	4,0 (7,9)
Score total NSAA ² , <i>moyenne (ET)</i>		
A l'inclusion	22,2 (7,8)	21,9 (8,0)
Variation moy. intragroupe à 48 semaines	-2,7 (4,0)	-3,7 (4,3)

Analyses en sous-groupes

Le laboratoire a fourni les données d'une analyse en sous-groupes définis a posteriori par rapport au périmètre de marche à l'inclusion, ces analyses ayant été incorporés au plan d'analyse statistique en 2015. Ces analyses ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire mais suggèrent une efficacité hétérogène selon le périmètre de marche initial (Tableau 3).

Tableau 3. Déclin du périmètre de marche dans les sous-groupes définis par le périmètre de marche initial au test de marche des six minutes.

Sous-groupes	Ataluren N=115	Placebo N=115
Périmètre de marche au test des 6 minutes		
< 300 m à l'inclusion	N= 24	N=21
Déclin moyen à 48 semaines (mètres)	- 127,6	- 119,9
≥300 m et <400 m à l'inclusion	N=47	N=52
Déclin moyen à 48 semaines (mètres)	- 27,0	- 69,9
≥400 m à l'inclusion	N=43	N=41
Déclin moyen à 48 semaines (mètres)	- 8,4	1,1

Méta-analyse des données des études PTC124-GD-020-DMD et PTC124-GD-007-DMD

Il était prévu, selon le plan d'analyse statistique uniquement, d'effectuer une méta-analyse des résultats issus des études PTC124-GD-020-DMD et PTC124-GD-007-DMD, cette dernière ayant déjà été évaluée par la Commission (voir rubrique 10.1.1).

Il est à noter que les critères d'inclusion de ces deux études n'étaient pas strictement superposables, notamment en termes de seuil du périmètre de marche. Cette méta-analyse des études PTC124-GD-020-DMD et PTC124-GD-007-DMD suggère que la différence moyenne en

termes de déclin du périmètre de marche au test de marche des six minutes était de 20 mètres entre les deux groupes et en faveur du groupe ataluren.
L'absence de contrôle de la multiplicité des tests rendent difficile l'interprétation de ces résultats.

010.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par deux outils, l'échelle PDCOI ainsi qu'un questionnaire établi par le laboratoire.

Au sein de l'échelle PDCOI⁴, le score pour le domaine transfert/mobilité de base est passé de 84 à 77 dans le groupe ataluren et de 81 à 72 dans le groupe placebo sur 100 points. Le score pour le domaine sport et fonction physique est passé de 56 à 51 et de 56 à 48 respectivement.

Dans les deux groupes, une majorité de patients (de 51 % pour le domaine de la marche à 83 % pour les activités de soins à l'aide des membres supérieurs) n'ont rapporté aucun changement dans les activités de la vie quotidienne dans les deux groupes. En ce qui concerne la marche, il est notable que :

- 50 % des patients du groupe placebo et 56 % des patients du groupe ataluren n'ont rapporté aucun changement ;
- 12 % et 15 % respectivement ont rapporté une légère amélioration.

010.3 Tolérance

10.3.1 Données issues des études cliniques

10.3.1.1 Etude PTC124-GD-020-DMD

Dans cette étude, la durée médiane d'exposition des patients a été d'environ 48 semaines dans le groupe placebo ainsi que dans le groupe ataluren.

Au moins un événement indésirable a été rapporté par 88 % des patients du groupe placebo et par 90 % des patients du groupe ataluren. La majorité des événements indésirables étaient de sévérité légère à modérée.

Les événements considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe ataluren (34%) que dans le groupe placebo (21 %). Il s'agissait le plus fréquemment de :

- vomissements : 8 % dans le groupe ataluren contre 1 % dans le groupe placebo,
- céphalées : 5 % contre 3 % respectivement,
- diarrhées : 4 % contre 1 %,
- nausées : 4 % uniquement dans le groupe ataluren,
- douleurs abdominales : 4 % contre 3 %,
- hypertriglycémie : 3 % contre 2 %.

Un patient de chaque groupe a arrêté prématurément le traitement pour cause d'événement indésirable (constipation considérée comme possiblement liée au traitement dans le groupe ataluren et progression de la maladie dans le groupe placebo).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 8 patients (4 patients de chaque groupe de traitement) et ont été considérés comme non liés au traitement pour les patients du groupe ataluren.

Aucun décès n'est survenu dans l'étude.

Les événements indésirables hépatiques ou rénaux étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe ataluren que dans le groupe placebo, principalement du fait du taux d'hématurie dans les 2 groupes de traitement (0,9% dans le groupe placebo versus 6,1% dans le groupe ataluren). L'ensemble des événements indésirables hépatiques ou rénaux était de sévérité légère à

l'exception d'un œdème périphérique sévère chez 1 patient du groupe ataluren et une incontinence urinaire modérée chez un patient du groupe ataluren. Une dysurie a été rapportée chez 3 % des patients du groupe placebo et 2 % du groupe ataluren.

10.3.1.2 Etude PTC124-GD-019-DMD

L'étude PTC124-GD-019-DMD est une étude de suivi en ouvert qui a débuté en mai 2012 et est actuellement en cours. Les données présentées correspondent à un suivi de 48 semaines. Tous les patients inclus sauf un avaient précédemment été traités par ataluren au cours de l'étude de phase IIb PTC124-GD-007-DMD ainsi que de sa phase de suivi. Un total de 94 patients a été inclus dans l'étude dont 85 patients avaient terminé les 48 semaines de traitement. Le profil de tolérance de l'ataluren dans cette étude a été similaire à celle observée dans l'étude PTC124-GD-020-DMD.

10.3.2 Données issues des PSUR et Plan de Gestion des Risques

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 31 juillet 2014 au 31 juillet 2016) qui n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Il est à noter que le nombre de patients exposés à ataluren au cours d'études interventionnelles est estimé à 1 166 et 287 patients ont été traités par la molécule dans le cadre de sa commercialisation.

La dernière version du Plan de Gestion des Risques est présentée dans le tableau 4. TRANSLARNA ne fait pas l'objet de mesures de minimisation des risques additionnelles.

Tableau 4. Risques définis dans le Plan de Gestion des Risques de TRANSLARNA (version 6.1 du 23 juin 2016)

Risques importants identifiés	• Potentialisation de la toxicité rénale des aminoglycosides • Variations du profil lipidique
Risques importants potentiels	• Hypertension lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie systémique • Toxicité rénale • Toxicité hépatique • Hibernome • Tumeurs malignes
Informations manquantes	• Effet de la co-administration d'ataluren avec des traitements néphrotoxiques autres que les aminoglycosides • Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère • Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère • Utilisation potentielle chez les enfants entre l'âge de 6 mois et 5 ans • Utilisation chez des patients d'ethnie autre que caucasienne • Tolérance à long terme • Utilisation hors-AMM chez les patients ne présentant pas de DMD causée par une mutation non-sens du gène affecté • Effet de la co-administration d'ataluren avec certains médicaments non encore évalués dans des études formelles d'interaction

010.4 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) a été accordée à l'ataluren par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) de juillet à décembre 2014.

Au total, 16 patients qui avaient entre 5 et 12 ans ont été inclus, tous de sexe masculin et ambulatoires.

Les données de suivi disponibles très partielles n'étaient disponibles que pour 7 patients.

Il n'est pas possible de tirer de conclusions sur les paramètres d'efficacité en raison de la faible quantité d'informations disponible.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés par les médecins pour 2 patients :

- rhinite et toux pendant 10 jours, considérées par le médecin comme non liées au traitement,
- douleurs abdominales la première semaine de traitement, baisse d'appétit et prise de poids (22 kg à l'initiation et 22,8 kg au 1^{er} mois).

Le nombre total de patients traités en post AMM est de 7. De plus, 21 patients sont traités au travers d'un usage compassionnel (4 en Espagne, 16 en France et 1 en Israël).

010.5 Résumé & discussion

Lors du précédent examen de demande d'inscription (avis du 21 janvier 2015) des spécialités TRANSLARNA dans le « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus », la Commission a évalué l'efficacité et la tolérance de TRANSLARNA à partir des données d'une étude de phase IIb versus placebo. Cette étude avait inclus 174 patients, randomisés en trois groupes : ataluren 40 mg/kg/j, ataluren 80 mg/kg/j et placebo. L'analyse principale n'avait pas montré de différence significative entre les groupes ayant reçu l'ataluren et le groupe placebo sur le périmètre de marche moyen au test de la marche de 6 minutes :

- différence ataluren 40 mg/kg versus placebo : 26,4 m (IC 95% [- 4,2 ; 57,1], NS),
- différence ataluren 80 mg/kg versus placebo : -0,1 m (IC 95% [- 30,4 ; 30,2], NS).

L'analyse réalisée sur les sous-groupes déterminés a posteriori sur la base du périmètre de marche initial (<350 m, ≥350 m) avait été considérée comme un résultat préliminaire.

La Commission a mentionné dans son avis qu'elle souhaitait réévaluer les spécialités TRANSLARNA dans un délai d'un an avec les données cliniques actualisées (étude de phase III notamment), en précisant qu'elle souhaitait obtenir les données d'efficacité sur l'âge de la perte de la marche et de la mise sous ventilation assistée.

Dans le cadre de la réévaluation de TRANSLARNA, le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues principalement d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo.

Cette étude a inclus 230 patients âgés de 7 à 14 ans atteints de DMD avec mutation non-sens, et randomisés en deux groupes pour recevoir soit un placebo soit ataluren (dose quotidienne totale de 40 mg/kg/jour) pendant 48 semaines. Les patients étaient âgés en moyenne de 4 ans lors du diagnostic. La moyenne de périmètre de marche au test de marche des 6 minutes était d'environ 363 mètres, sachant que 37 % des patients avaient un périmètre de marche inférieur à 350 mètres à ce test. Près de 84 % des patients recevaient une corticothérapie depuis plus d'un an.

Après 48 semaines de traitement, aucune différence n'a été démontrée entre les groupes sur le critère de jugement principal à savoir le déclin du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes entre le groupe ataluren et le groupe placebo ($p=0,21$). Le déclin en termes de périmètre de marche au test de marche de six minutes a été de 42 mètres dans le groupe ataluren et de 58 mètres dans le groupe placebo, à 48 semaines.

Compte tenu de la procédure d'analyse hiérarchisée préétablie et du résultat non significatif sur le critère principal, les résultats des critères secondaires ne sont considérés qu'à titre exploratoire.

La fonction motrice a été évaluée par les épreuves fonctionnelles minutées, dont les résultats suivants ont été retrouvés à 48 semaines :

- le temps nécessaire pour parcourir 10 mètres en marchant ou courant a été allongé de 3,5 secondes dans le groupe placebo et de 2,3 secondes dans le groupe ataluren ;
- le temps nécessaire pour monter 4 marches d'escalier a été allongé de 4,5 secondes dans le groupe placebo et de 2,7 secondes dans le groupe ataluren ;
- le temps nécessaire pour descendre 4 marches d'escalier a été allongé de 4,0 secondes dans le groupe placebo et de 2,2 secondes dans le groupe ataluren.

La fonction ambulatoire des patients a aussi été évaluée par le score NSAA (capacité à se lever du sol ou de passer de la position couchée à assise et de assise à debout, etc...) qui a diminué de 2,7 points dans le groupe ataluren et de 3,7 points dans le groupe placebo sur 34 points.

Par ailleurs, aucune différence ne peut être considérée en termes de qualité de vie par rapport au placebo, selon les résultats des deux outils utilisés dans l'étude.

Le laboratoire a par ailleurs fourni les résultats d'analyses en sous-groupes, ces derniers ayant été déterminés a posteriori sur la base du périmètre de marche initial (<300 m, [300;400[, ≥400m), ainsi qu'une méta-analyse des résultats issus de l'étude de phase IIb et de phase III. Cette méta-analyse suggère que la différence moyenne en termes de déclin du périmètre de marche au test de marche des six minutes était de 20 mètres entre les deux groupes et en faveur du groupe ataluren. Les analyses en sous-groupe suggéraient quant à elles une efficacité hétérogène selon le périmètre de marche initial.

En l'absence de mesures de contrôle de la multiplicité des tests, les résultats de ces analyses doivent être interprétés avec prudence et sont considérés ici à titre exploratoire.

En termes de tolérance, le profil connu n'est pas modifié avec une prédominance d'événements indésirables gastro-intestinaux (vomissements, douleurs abdominales et diarrhées).

Remarques :

Le laboratoire n'a répondu que très partiellement à la demande de la Commission en fournissant les résultats de l'étude de phase III versus placebo mais en l'absence de donnée d'efficacité de ce médicament sur l'âge de la perte de la marche et de la mise sous ventilation assistée.

Les méthodes de l'étude de phase III comprennent un certain nombre de limites :

- les critères d'inclusion choisis ne permettent pas d'exclure l'inclusion de patients ayant une dystrophie musculaire de Becker, d'évolution différente de la DMD ;
- malgré la randomisation, certaines caractéristiques de la maladie, notamment les localisations d'exons, n'étaient pas équilibrées entre les groupes ; ce phénomène pose la question d'autres caractéristiques, non évaluées dans l'étude et ayant un impact sur le phénotype et l'évolution de la maladie : il s'agit par exemple de l'expression de dystrophine résiduelle, et de la posologie et du type de corticoïdes utilisés en parallèle des traitements de l'étude ;
- le test de marche de six minutes choisi comme critère de jugement principal est de pertinence et d'interprétation clinique interrogeable, en raison de l'aspect motivationnel qu'il implique et des caractéristiques propres à la DMD, dont la fatigabilité musculaire variable et le déclin cognitif. Sa reproductibilité pour un même enfant et entre les centres n'est pas assurée ;
- la durée de l'étude est trop courte pour évaluer l'efficacité de ce traitement et compte tenu du profil variable d'évolution de la maladie.

En ce qui concerne les résultats, l'étude de phase III ne met pas en évidence de différence entre le placebo et ataluren sur la base du déclin du périmètre de marche au test de marche de six minutes.

Les résultats de la métaanalyse ne peuvent être interprétés qu'à titre exploratoire en l'absence de mesures de contrôle de la multiplicité des tests. La différence moyenne constatée entre les groupes en termes de périmètre de marche au test de six minutes est faible.

Par ailleurs, les seuils choisis pour définir les sous-groupes dans l'étude de phase III (<300 m, [300;400[, ≥400m), différaient de celui choisi dans l'étude de phase IIb (<350 m, ≥350 m), avec des résultats qui, bien que non robustes, semblent être contradictoires. Ces résultats rendent difficiles l'identification potentielle de patients qui pourraient bénéficier d'une efficacité de ce produit.

Enfin, les données fournies ne permettent toujours pas de répondre aux questions des critères d'instauration de ce médicament, et de sa poursuite ou de son arrêt après perte de la marche.

Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité de TRANSLARNA versus placebo sur la base d'un critère de jugement peu cliniquement pertinent et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de TRANSLARNA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, TRANSLARNA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical non couvert identifié.

010.6 Programme d'études

Plusieurs études sont en cours dans le cadre du programme de développement, notamment :

- le registre post-AMM qui évalue notamment les risques identifiés dans le PGR ;
- une étude ouverte de la tolérance et de la pharmacocinétique chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans (soumission des rapports en décembre 2016) ;
- une étude ouverte de la tolérance chez les patients souffrant d'une dystrophinopathie à mutation non-sens préalablement traités par ataluren (PTC124-GD-016-DMD) ;

Dans le cadre du renouvellement de l'AMM conditionnelle par le CHMP le 23 novembre 2016, le laboratoire s'est engagé à réaliser une nouvelle étude versus placebo devant inclure des patients âgés de 5 ans et plus ayant un périmètre de marche au test des 6 minutes ≥ 150 mètres, d'une durée de 18 mois suivie d'une phase de suivi de 18 mois. Le rapport final est attendu pour septembre 2021. La Commission sera attentive aux résultats de cette étude.

La prise en charge de la DMD est essentiellement symptomatique. Elle comprend, en France, une prise en charge orthopédique par kinésithérapie et orthèses des membres inférieurs, l'arthrodèse vertébrale lors de l'apparition de la scoliose, le plus souvent 2 ans après la perte de la marche. La prise en charge cardiologique préventive associe IEC et bêtabloquants à partir de l'âge de 10 ans. La prise en charge respiratoire adaptée à la symptomatologie associe ventilation non invasive et appareils d'aide à la toux puis, si besoin, trachéotomie et ventilation invasive puis plus tard la gastrostomie en cas de troubles de la déglutition. Cette prise en charge symptomatique a fait preuve d'efficacité en rallongeant l'espérance de vie de plusieurs années (18 à 27 ans en 30 ans), mais n'a pas n'a pas modifiée l'évolution motrice de la maladie.

Les seuls médicaments ayant montré une certaine efficacité sur la motricité, quelle que soit l'anomalie génétique, sont les corticoïdes et, en France, le Cortancyl utilisé à la dose de 0,75 mg/kg/j ou 1 mg/kg 1 jour sur 2. Ce traitement a de nombreux effets indésirables chez le jeune enfant et au long cours. Il semble souvent arrêté par la famille du fait de troubles du comportement ou d'une prise de poids excessive.

L'ataluren est un médicament qui s'adresse à une population très ciblée et très restreinte d'enfants marchant, ayant une DMD avec une mutation non-sens (codon STOP prématuré), dès l'âge du diagnostic.

En l'absence de démonstration de son efficacité par rapport au placebo à partir des données fournies, mais en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée, et compte tenu d'une tolérance acceptable, TRANSLARNA pourra s'insérer, sans le modifier, dans le schéma thérapeutique actuel.

Les données fournies ne permettent toujours pas de répondre aux questions des critères d'instauration de ce médicament, et de sa poursuite ou de son arrêt après la perte de la marche.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

012.1 Service Médical Rendu

► La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire grave, entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause le pronostic vital.

► Les spécialités TRANSLARNA entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► En l'absence de démonstration d'une efficacité de TRANSLARNA versus placebo sur la base d'un critère de jugement peu cliniquement pertinent, et compte tenu d'un profil de tolérance acceptable, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

► Il n'existe actuellement aucune thérapeutique médicamenteuse disposant d'une AMM capable de stabiliser ou d'inverser le cours évolutif de cette myopathie. Seuls les dérivés de la prednisone ont montré une efficacité partielle, en diminuant temporairement la pente de détérioration de la force musculaire ; cependant les effets indésirables limitent l'emploi prolongé d'une telle thérapeutique.

► L'ataluren est un médicament qui s'adresse à une population très ciblée et très restreinte d'enfants marchant, ayant une DMD avec une mutation non-sens, dès l'âge du diagnostic. En l'absence de démonstration de son efficacité par rapport au placebo à partir des données fournies, mais en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée, et compte tenu d'une tolérance acceptable, TRANSLARNA pourra s'ajouter, sans le modifier, au schéma thérapeutique actuel.

Les données fournies ne permettent toujours pas de répondre aux questions des critères d'instauration de ce médicament et de sa poursuite ou de son arrêt après la perte de la marche.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données (absence de démonstration d'une efficacité de TRANSLARNA versus placebo sur la base d'un critère de jugement peu cliniquement pertinent), l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : TRANSLARNA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la DMD.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRANSLARNA est faible dans l'indication de l'AMM.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles et compte tenu :

- du choix d'un critère de jugement peu cliniquement pertinent,
- de l'absence de démonstration d'une efficacité de TRANSLARNA versus placebo,
- des limites d'interprétation des résultats des analyses en sous-groupes et de la méta-analyse des études de phase IIb et III,
- de l'absence de données, comme demandé par la Commission, permettant d'apprécier l'impact de ce traitement sur l'âge de la perte de la marche,

la Commission considère que la spécialité TRANSLARNA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus, qui comprend notamment des corticostéroïdes.

012.3 Population cible

La population cible estimée correspond aux patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne, qui résulte d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus. Dans la mesure où la perte de la marche survient en moyenne à l'âge de 10 ans et où l'utilisation du produit est autorisée à partir de l'âge de 5 ans, les cohortes de garçons âgés de 5 à 10 ans révolus ont été retenues.

Il y a peu de données concernant l'incidence de la DMD. Le chiffre de 1/3 500 naissances est habituellement retenu. Il s'agit de l'incidence de la DMD au Pays de Galles⁵. Plus récemment en 2004, Van Essen a rapporté l'expérience de la base de Leyden au Pays-Bas où l'incidence serait de 1/4 213 naissances⁶.

Ainsi, selon les deux incidences retenues et les données INSEE au 1^{er} janvier 2016, entre 611 et 736 patients âgés de 5 à 10 ans seraient atteints de DMD.

Les mutations non-sens représentent 13% de l'ensemble des mutations dans une série de 68 patients publiée par Dent⁷. Une extraction de la base française UMD⁸ réalisée par les gestionnaires de la base en juillet 2014 et portant sur 1 127 patients retrouve un pourcentage de mutation non-sens de 13,3%.

Ainsi la population cible estimée à partir de ces données et de ces hypothèses peut être estimée entre 79 et 96 patients.

Sur cette base, la population cible de TRANSLARNA peut être estimée à environ 80 patients. D'après avis d'expert, il y aurait environ 10 nouveaux patients par an.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demande de données :

La Commission a noté que le rapport final de l'étude de phase III, demandée par l'EMA dans le cadre du renouvellement de l'AMM sous conditions exceptionnelles, ne sera disponible qu'en septembre 2021. Elle souhaite réévaluer cette spécialité dès la mise à disposition des résultats de cette étude.

Par ailleurs, la Commission maintient sa demande d'obtenir des données d'efficacité de ce médicament sur l'âge de la perte de la marche et de la mise sous ventilation, lui permettant de se prononcer sur le maintien du bien-fondé de la prise en charge de ce médicament, lors de la prochaine évaluation.

⁵ Emery AE et al. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases. A world survey. *Neuromuscular Disorders*, 1991, 1 (1): 19-28.

⁶ Van Essen AJ et al. The natural history of Duchenne muscular dystrophy. Analysis of data from a Dutch survey and review of age related events. *Online Leyden Muscular Dystrophy pages*. <http://www.dmd.nl>.

⁷ Dent KM et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet* 2005; 134A: 295-298.

⁸ <http://www.umd.be/DMD/>