

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TRANSLARNA (ataluren), ARN interférant

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne

L'essentiel

- ▶ TRANSLARNA a l'AMM pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) qui résulte d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus.
- ▶ Les données disponibles 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, avec une tolérance acceptable.
- ▶ L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients ayant perdu la fonction de marche.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge de la DMD est essentiellement symptomatique. Elle comprend, en France, une prise en charge orthopédique avec kinésithérapie et utilisation d'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, avec la gastrostomie en cas de troubles de la déglutition. Cette prise en charge symptomatique allonge l'espérance de vie de plusieurs années (18 à 27 ans en 30 ans), mais ne modifie pas la dégradation motrice. Seuls les corticoïdes ont montré une efficacité partielle. Ce traitement a de nombreux effets indésirables chez le jeune enfant et au long cours il peut conduire à des troubles du comportement et à une prise de poids.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

TRANSLARNA s'adresse à une population très ciblée d'enfants marchant, ayant une DMD avec un codon stop prématuré, dès l'âge du diagnostic. Il vise à ralentir la perte de la marche. Dans ce groupe très restreint, il pourra s'insérer, sans le modifier, dans le schéma thérapeutique actuel.

La question de la place de ce médicament chez l'enfant dès le diagnostic ainsi qu'après la perte de la marche est posée.

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance de l'ataluren ont été évaluées dans une étude de phase IIb versus placebo, chez 174 garçons âgés de 5 à 20 ans, souffrant de DMD résultant d'une mutation non-sens du gène de la dystrophine, détectée par séquençage. Tous les patients étaient ambulatoires à l'inclusion, ce qui était défini comme la capacité à marcher plus de 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 quotidiennes orales 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. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation de la distance parcourue en 6 minutes au cours du test 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 :

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

Une analyse post-hoc réalisée dans une population en ITT modifiée (exclusion de 2 patients dont les tests d'inclusion ont été considérés comme non valide) a suggéré une moindre dégradation de l'aptitude à marcher chez les patients qui recevaient l'ataluren à raison de 40 mg/kg qu'avec le placebo. Cette différence potentielle par rapport au placebo a été observée aussi sur des critères secondaires d'efficacité.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des nausées, des vomissements et des céphalées. Ces effets indésirables n'ont en général pas nécessité d'intervention médicale et aucun n'a justifié l'arrêt du traitement.

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen associé à l'AMM de TRANSLARNA sont : potentialisation de la toxicité rénale des aminoglycosides, modification du profil lipidique, hypertension artérielle avec l'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques, toxicité rénale et hépatique, hibernome et tumeurs malignes.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TRANSLARNA est modéré.
- TRANSLARNA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 janvier 2015 (CT-13938) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »