



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 octobre 2019

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. TRANSLARNA – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- [REDACTED] a la parole. Le Professeur Attarian est notre expert. Jean Christophe Mercier est notre expert interne. Et il y a une contribution de patients.

(L’expert est joint au téléphone.)

[REDACTED] présente le dossier et nous vous écoutons.

[REDACTED], **pour la HAS.-** La Commission examine TRANSLARNA, granule pour suspension buvable à base d’ataluren, dans le cadre d’une demande d’inscription sur les deux listes pour une extension d’indication dans 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 deux ans ou plus, sachant que jusqu’à présent TRANSLARNA pouvait être prescrit à partir de l’âge de cinq ans.

Pour cette extension d’indication pédiatrique, le laboratoire revendique un SMR modéré et une ASMR de niveau V. Je vous rappelle que chez les patients âgés de cinq ans et plus, TRANSLARNA a actuellement un SMR faible et une ASMR V, ceci depuis 2017, sachant qu’initialement en 2015, le SMR était modéré et l’ASMR IV.

J’ai fait appel au Professeur Attarian, à Jean-Christophe Mercier, et vous avez une contribution d’AFM Téléthon, Association française contre les myopathies. Je laisse la parole au Professeur Attarian.

M. le P^r ATTARIAN.- Bonjour, désolé de ne pas m’être déplacé. Je suis chef de service des maladies neuromusculaires adultes à Marseille. Je coordonne plusieurs centres de référence dans le domaine ainsi que la filière neuromusculaire au niveau national.

Si vous avez les dispositives...

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Oui, elles passent au fur et à mesure.

M. le P^r ATTARIAN.- Diapo d’introduction : rapidement pour le contexte, pour le tableau clinique, la présence du Duchenne, c’est 1 sur 3500 naissances de garçons. C’est une myopathie dégénérative, progressive, avec une atteinte touchant plusieurs organes : musculaire bien sûr, cognitive, cardiaque et respiratoire. Les enfants sont en général en fauteuil roulant à l’âge de 12 ans. Puis, il y a une atteinte cardiaque qui apparaît après cinq ans. Cela ne concerne pas cette population. Il y a une atteinte cardiaque et respiratoire. C’est autour de huit ou neuf ans.

Jusqu’à il y a une vingtaine d’années, l’espérance de vie était de 20 ans. Mais avec les mesures symptomatiques, la corticothérapie, on est actuellement autour de 40 ans. Nous voyons des

patients adultes un peu âgés (si nous pouvons dire que c'est âgé à 40 ans) atteints de maladie de Duchenne, donc une amélioration nette grâce à ces symptômes.

Ataluren concerne les formes associées aux mutations non-sens. Ces formes de Duchenne, c'est entre 10 à 15 % des Duchenne, donc les formes rares. La publication, c'est 13 %. Pour vous donner une idée, à Marseille, nous avons moins de 10 patients en cours suivis. Actuellement, six patients sont traités et deux ou trois patients sont en attente. Voilà l'idée, par an, de file active.

L'efficacité de ce traitement même chez les enfants âgés n'a pas été démontrée chez les patients qui ne sont pas ambulatoires. C'est utile le temps que les enfants ont la marche. Puis, vous avez dit que le service rendu est faible et l'ASMR est à V.

La méthodologie retenue : c'est une étude de phase II multicentrique. La difficulté que j'avais : les informations « techniques » du dossier étaient assez faibles. Je n'avais pas l'ensemble des informations pour juger une efficacité, comme on analyse un protocole. J'ai compris finalement que ce sont six centres, mais uniquement aux États-Unis, qui ont participé. C'est un essai en ouvert qui a inclus au total 14 patients âgés de deux à cinq ans.

Initialement, l'étude était prévue comme une étude de pharmacodynamique sur quatre semaines, et ils ont décidé de prolonger l'étude sur 48 semaines pour juger l'efficacité et la tolérance et quatre semaines ensuite pour le suivi post-traitement.

Dans ce cadre, initialement, ils n'avaient pas prévu de groupe contrôlé (témoin) sous placebo, étant donné que c'était une étude pharmacocinétique. C'était continué ainsi. Ils ont comparé à un groupe témoin historique.

Je passe à la diapo suivante. Les scores retenus sont des scores fonctionnels. Au total, on a trois scores qui sont des épreuves fonctionnelles minutées : le temps de marche sur 10 m, le temps de montée de quatre escaliers et le temps de se relever de la position allongée (de se mettre debout). Il y a le score fonctionnel NSAA (score américain) qui demande à l'enfant de faire des gestes, d'éteindre l'interrupteur, de soulever un poids, etc.

C'est censé de reprendre ces scores, surtout chez les enfants de deux à cinq ans. Les autres tests musculaires, c'est difficile. Nous-mêmes nous le critiquons en disant que c'est segmentaire, cela n'a pas de valeur fonctionnelle. Dans les autres études, la distance de six minutes de marche était très utilisée. Là aussi, sur le principe, c'est critiqué, mais chez ces enfants, c'est impossible. Donc le choix du score est bien et pertinent. Le fait de ne pas avoir les autres scores habituellement utilisés dans ce protocole, c'est aussi justifié.

En revanche, nous pouvons critiquer l'absence d'évaluation cognitive. C'est dit dans le rapport. Il y a une introduction assez large sur l'atteinte cardiaque et l'atteinte cognitive. Ces enfants n'ont pas été évalués et présentent des difficultés en termes de comportement social. Je ne sais pas réellement quel est l'effet sur cela, mais nous pouvons reprocher l'absence d'évaluation cognitive.

Sur le fait de ne pas avoir d'évaluation cardiaque, cela aurait été intéressant, mais en général, il n'y a pas d'atteinte cardiaque dans cet âge. Ce n'est pas très nuisible pour la méthodologie.

Je passe à la diapo suivante. Sur la pharmacodynamique, je ne suis pas expert. Je me réfère aux données. Je constate que les mesures, l'obtention de périodes de stabilité, c'est vraiment superposable aux données de ce qui était fait lors des précédents tests, des enfants âgés de plus de cinq ans. Nous pouvons dire que de deux à cinq ans, c'est équivalent à cinq ans. Donc, nous pouvons dire que l'effet pharmacodynamique est équivalent.

Nous pouvons utiliser la posologie, qui a été utilisée chez les enfants de plus de cinq ans, appliquée aux enfants de deux à cinq ans. C'est tout ce que je peux faire comme commentaire à ce sujet.

L'étude critique, la méthodologie utilisée pour ce protocole : là, le dossier a une faiblesse en présentation des données, en dehors des défauts méthodologiques qui sont liés au design, à la difficulté de la maladie, à la rareté de la maladie et aux difficultés pour examiner ces enfants-là.

Quoi qu'il en soit, la durée de 28 semaines n'est pas suffisante. Je n'ai pas compris pourquoi cela a été présenté à 28 semaines. Déjà, le design était pour 48 semaines, mais les résultats sont présentés à 28 semaines. Déjà 48 semaines, ce n'est pas suffisant. Il me semble que ce reproche a déjà été fait pour l'étude des enfants supérieurs à cinq ans. Il faut un minimum de 24 mois (deux ans) et non pas sur un an et 48 semaines, sûrement pas sur 28 semaines.

La deuxième chose, c'est le caractère ouvert. C'est une méthodologie que vous connaissez mieux que moi. Il y a l'absence de groupe témoin sous placebo et utiliser le groupe contrôle. Nous n'avons pas d'information concernant les habitudes des pays dans la prise en charge. Vous avez vu que sur la prise en charge symptomatique, la corticothérapie est très importante, a beaucoup d'influence. En tout cas, je n'avais pas d'information suffisante pour juger.

Ils ont utilisé le groupe historique. Cela pose un problème. Ensuite, 14 patients, ce n'est pas absolument suffisant sur le plan technique, théorique, donc le nombre faible de sujets.

Je passe au dernier point qui est la différence qui existe à la base entre le groupe traité par ataluren et le groupe placebo. Dans tous les domaines, le groupe traité est mieux que le groupe contrôle. Concernant le test de marche de 10 m, il y a 0,5 seconde de différence alors que nous verrons dans l'efficacité que c'est de l'ordre de l'efficacité. C'est pareil pour les autres tests fonctionnels. À chaque fois, il y a une telle différence qui entre dans l'amplitude de l'efficacité. C'est pareil pour le test de NSAA. Donc, le groupe de base est moins bien d'emblée que le groupe témoin.

Deuxième problème, le groupe témoin est mieux traité : il y a plus de patients traités par la corticothérapie (et nous savons l'influence de la corticothérapie) que le groupe contrôle. C'est 43 % versus 29 %. C'est une différence de base entre les deux groupes. Je crois que, pour l'analyse critique, j'ai terminé.

Je passe à la diapositive suivante pour juger de l'efficacité...

J'ai oublié de dire qu'il y a une difficulté inhérente à cet âge, de deux à cinq ans, c'est une période difficile pour l'essai thérapeutique. Quoi qu'il en soit, les enfants s'améliorent. C'est un facteur confusionnel très important, avec 14 patients, une durée courte et une différence de base, ce facteur devient encore plus important.

Concernant l'efficacité, les difficultés techniques, les difficultés dont je vous ai parlé rendent très difficile l'interprétation de ces résultats. Il y a tellement de facteurs confusionnels qu'il est difficile d'interpréter les résultats.

En tout cas, les améliorations observées, la différence entre le groupe traité et le groupe témoin sont de faible amplitude. J'avais dit que c'était de l'ordre de la différence que l'on voyait entre les groupes à la base.

Quelle signification clinique ont ces améliorations ? En tout cas, très faible. Je ne suis pas certain qu'il y ait une signification clinique, mais s'il y en a une, elle est faible.

Malgré tout, on ne peut pas ignorer, en se basant sur les données « pharmaco » présentées initialement, qu'il y a une tendance dans l'ensemble des quatre tests utilisés, même si ces tests ne sont pas indépendants des uns et des autres. C'est la motricité. L'enfant qui marche est capable de se lever, de monter les escaliers... Les tests ne sont pas indépendants non plus. Malgré tout, il y a une tendance et nous avons l'impression que cette tendance est équivalente à ce qui est observé chez les enfants de plus de cinq ans.

Pour résumer, les enfants de deux à cinq ans se comportent, quand ils sont traités par ataluren, comme les enfants de plus de cinq ans. Il faut même s'attendre à plus, car comme argumenté par le demandeur, plus tôt on traite, mieux c'est, plus tôt on prévient la fibrose, mieux c'est. Donc, on peut s'attendre, quand on traite aussi tôt, que ces enfants soient mieux que les enfants que l'on traite plus tardivement. Mais cela ne peut pas être jugé à 28 ou à 48 semaines. Il faudra voir à six, sept ou huit ans la vitesse de dégradation de la marche. Nous espérons une perte de marche moins rapide chez ces enfants que chez les enfants traités plus tardivement.

Je passe à la diapo suivante qui est la conclusion. Pour le profil d'innocuité, nous n'observons pas d'effet indésirable majeur. En tout cas, nous allons revenir sur le rapport bénéfice/risque, mais c'est tout à fait acceptable. Nous n'avons pas observé en pratique des effets indésirables majeurs. Encore une fois, sur les effets indésirables, les enfants qui ont deux à cinq ans se comportent comme les enfants plus âgés.

Sur l'apport du médicament, comme je l'ai dit plus tôt, les résultats sont très faibles, pas probants pour moi en tout cas. Je constate une tendance positive. Il y a trop de facteurs de confusion, trop de facteurs influençant l'interprétation. Malgré tout, nous pouvons dire qu'il y a une tendance positive et qu'au moins, elle est similaire à ce que nous avons observé chez les enfants de plus de cinq ans et que le rapport bénéfice/risque est en faveur du traitement, mais le bénéfice est faible.

Dans la prise en charge globale de la maladie, ce sont des items que j'ai respectés : l'impact sur la morbi-mortalité est faible. Sur l'organisation des soins, c'est quasiment nul, faible. L'impact sur la qualité de vie est positif, mais faible.

L'indication à ce moment-là : les enfants qui ont la maladie de Duchenne avec une mutation non-sens et plus de deux ans.

En conclusion, encore une fois, le rapport bénéfice/risque est en faveur, d'après les documents fournis, pour le traitement, mais 14 patients, c'est largement insuffisant. En France, il doit y avoir une trentaine de patients traités, non pas à cet âge-là, parce que nous n'avons pas l'AMM, mais nous nous attendons à une centaine de patients en Europe. En Autriche et en Allemagne, il y a déjà l'AMM pour les enfants de deux à cinq ans. Aux États-Unis, visiblement ils l'utilisent. Je pense que le demandeur, la société, ou le corps médical a la possibilité d'avoir des données plus importantes que cela. 50 ou 60 patients, c'est tout à fait réalisable en termes de faisabilité médicale. Et il faut vraiment une durée de 24 mois pour dire quelque chose sur l'efficacité de ce traitement.

Voilà. Je crois que j'ai terminé.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup. D'après vous, en fait, ils se sont pénalisés en faisant les résultats à 28 semaines.

M. le P^r ATTARIAN.- Oui, réellement, c'est difficile de dire quelque chose à ce niveau. Nous ne savons pas si l'amélioration va persister. En plus, les enfants s'améliorent. C'est une étude en ouvert, donc il y a une influence sur l'examineur.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Nous allons écouter notre rapporteur interne, Jean-Christophe Mercier. Vous pouvez rester avec nous ?

M. le P^r ATTARIAN.- J'entends mal.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Est-ce que vous pouvez rester encore un petit moment ?

M. le P^r ATTARIAN.- Oui, avec plaisir.

M. le P^r MERCIER.- Merci pour votre rapport et ces diapositives qui éclairent bien le fait que c'est compliqué d'évaluer cette molécule.

Je voulais quand même insister sur un certain nombre de points. D'abord, il a été publié trois articles dans le *Lancet Neurology* de 2018 pour une mise au point par le « DMD Care Considerations Working Group » sur la prise en charge, finalement, de cette maladie qui est tout à fait dramatique.

Surtout, il a été publié un essai dans le *Lancet* 2018 établissant le rôle majeur des corticoïdes non seulement sur les résultats à court terme, mais aussi à long terme. Le gain médian sur la perte de la marche était de 2,4 à 4,1 années et sur la mobilité des membres supérieurs entre 2,8

et 8 ans. Quelque part, les corticoïdes ont un effet tout à fait majeur. Cet essai permettait d'affirmer la supériorité du deflazacort par rapport à la prednisone ou la prednisolone. En plus de ça, cet essai comparatif permettait d'évaluer l'histoire naturelle de la maladie sur une période supérieure à 10 ans. Grâce à cet essai, nous avons une évaluation de l'histoire naturelle de la maladie sans être altérée par différents médicaments.

Vous avez rappelé de façon très juste que les différents types de mutation responsable des DMD sont identifiés. Il y a des délétions et des duplications. Finalement, les thérapeutiques oligonucléotides anti-sens (AON therapy), destinées à restaurer la lecture d'un transcrit qui permettrait la production d'une protéine tronquée et partiellement fonctionnelle, comme c'est le cas sur la dystrophie musculaire de Beckert, plutôt que non fonctionnelle comme dans le cas de Duchenne. On essaie de rétablir une protéine un peu fonctionnelle pour rejoindre la dystrophie fonctionnelle de Beckert qui a bien meilleur pronostic que les Duchenne.

Dans l'histoire des médicaments, différents types d'AON ont été synthétisés et testés afin de « by-passer » la lecture de l'exon 51, comme le drisapersen ou l'eterplisen, ou celle de l'exon 44 comme l'alturen. Les deux premiers médicaments cités (le drisapersen et l'eterplisen) ont malheureusement eu des résultats si décevants que les firmes n'ont pas continué le développement de ces médicaments. Quelque part, cette approche intelligente et novatrice, malheureusement, n'est pas couronnée de beaucoup de succès.

Le TRANSLARNA avait été évalué le 29 janvier 2019 par la Commission de la Transparence sur une étude de phase II internationale multicentrique (174 patients) : SMR modéré et ASMR V.

J'avais participé et vous aussi à l'évaluation du 3 mai 2017 sur les bases de résultats de l'étude de phase III randomisée versus placebo en double insu multicentrique internationale, 54 sites dans 18 pays. Donc si le laboratoire met de l'énergie et de l'investissement financier, nous pouvons obtenir des résultats. Si c'est une maladie orpheline, il y a suffisamment de patients en Europe, vous l'avez dit, plutôt que de faire une étude sur six centres aux États-Unis. Les résultats fort décevants de cette étude internationale avaient conduit la Commission de la Transparence à dégrader le SMR de modéré à faible tout en conservant une ASMR de niveau V.

Dans votre rapport, je lis quand même que les différences de variation étaient non significatives, sauf à montrer des tendances positives, et notre ami méthodologiste, Michel Rosenheim, n'est pas dans la salle, mais les tendances positives ne sont pas les résultats. En quelque sorte, nous n'avions pas grand-chose.

Vous avez raison de dire que l'extension d'indication aux enfants de deux à cinq ans est tout à fait logique. Plus nous intervenons tôt dans cette maladie, mieux c'est, mais il n'y a aucun résultat. Il y a des paramètres pharmacocinétiques, des paramètres d'efficacité, et il n'y a aucune différence. Vous dites vous-même que les deux groupes ne sont pas totalement comparables.

Nous pouvons hésiter sur le contraste entre les effets remarquables des corticoïdes quantifiés par un essai digne de foi qui a permis de préciser l'histoire de la maladie et des résultats fort

décevants de l'étude de phase II, examinée par la Commission de la Transparence du 3 mai 2017 et l'extension aux enfants plus jeunes où le nombre si faible de patients non comparables ne permet pas de conclure quoi que ce soit, vu qu'il y a des temps de 0,5 seconde. C'est ridicule pour juger d'une différence entre les deux groupes. Cela n'a rien à voir avec l'effet de 2 à 4,1 ans sur la perte de la marche du deflazacort.

Soit nous considérons que la maladie est si grave et les patients ont une telle attente qu'il faut garder un SMR faible à ce médicament, mais nous pourrions être tentés de dire que le contraste entre les résultats est si faible à la limite des tendances positives qu'il ne serait pas raisonnable de recommander un SMR éventuellement insuffisant avec pas d'ASMR dans ce cas.

Je laisse à la sagacité de cette commission le fait de juger entre cette alternative, mais j'avoue que je suis relativement réticent à donner une ASMR vu l'histoire des oligonucleotides anti-sens, déjà développés et arrêtés en route.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Merci Jean-Christophe.

Nous passons la parole à Jean-Pierre Thierry pour les associations de patients.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une contribution d'AFM Téléthon. C'est une contribution écrite de deux pages qui vient en complément d'une contribution beaucoup plus longue de décembre 2016, favorable également.

Il est rappelé que 60 % des malades de moins de 20 ans avaient répondu à l'enquête. L'AFM Téléthon suit, à travers les centres de référence, 1395 malades. 60 % des malades de moins de 20 ans ayant répondu à cette enquête avaient été diagnostiqués avant l'âge de cinq ans et auraient potentiellement pu être dans la cible de cette demande d'extension.

Trois éléments sont apportés par AFM Téléthon pour aller dans le sens de la prise en charge et du remboursement. Le premier, c'est une reprise des conclusions du rapport de l'EMA, disant que « bien que le niveau de robustesse de ces données soit insuffisant pour qu'elles permettent de conclure à elle seules à l'efficacité chez les patients DMD entre deux et cinq ans, dans le contexte des données pharmacocinétiques disponibles, elles constituent bien un moyen supplémentaire d'appuyer l'idée qu'une efficacité similaire est attendue chez ces patients par rapport à celle existant chez les plus de cinq ans. »

Le deuxième élément (nous en discuterons) est un copier-coller d'une page de l'ATM du 10 mai 2019 qui rapporte les résultats du suivi de 207 enfants dans un registre, suivi 12 mois. Les patients avaient 9,8 ans en moyenne et, pour 99,2 % d'entre eux, ils recevaient également des corticostéroïdes.

Il est dit après qu'il apparaît que la perte de la marche survient à 15,5 ans en moyenne chez les patients du registre, alors que la perte de la marche survient le plus souvent avant 12 ans en l'absence de traitement. La moitié des patients était toujours ambulatoires à 16,5 ans. Ce n'est

pas du tout ce que l'on a dans le rapport. « L'absence de traitement », on ne sait pas si c'est les corticoïdes ou l'ataluren.

Le troisième élément, c'est le plus important pour moi : la mention de 53 essais thérapeutiques en cours et de 25 sur les essais biothérapies innovantes qui sont susceptibles de changer le diagnostic de la maladie.

Dans le rapport précédent, on parlait de SMR compassionnel. Là, la perception de l'AFM Téléthon, et on peut imaginer des familles et peut-être même des patients, c'est que tout ce qui peut retarder l'évolution de la maladie augmente les chances de prise en charge par les biothérapies innovantes. C'est une motivation très forte de l'AFM Téléthon. L'AFM Téléthon demande aussi que 40 % des malades qui ne sont pas dépistés avant l'âge de cinq ans le soient.

Pour conclure, l'AFM Téléthon parle, en l'absence de traitement précoce, d'une perte de chance très importante.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- L'AFM Téléthon a un registre exhaustif des patients atteints de myopathie et nous pouvons nous fier à leur sagacité pour avoir des résultats régulièrement fiables ?

M. le P^r THIERRY.- 1395 malades sont aujourd'hui accompagnés par les référents « parcours de santé » de l'AFM Téléthon.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- M. Attarian, le registre de l'AFM est exhaustif ?

M. le P^r ATTARIAN.- Je pense que ce n'est pas tout à fait exhaustif, mais assez exhaustif. Cela correspond à une estimation que nous pouvons faire grossièrement en fonction de fréquence. J'avais estimé autour de 1000 patients en France et pour cette pathologie, environ une centaine de patients concernés en France.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Pas plus de 30 ?

M. le P^r ATTARIAN. Autour de 100 patients.

M. le P^r CLANET.- Ici, nous sommes là pour discuter de l'extension d'indication et non pas de l'indication ou du SMR de TRANSLARNA. Il me semble évident que les résultats apportés sont extrêmement faibles et uniquement de pharmacocinétique.

La question à poser est la suivante : peut-on priver un enfant à l'âge de quatre ans d'un médicament que l'on va lui donner à l'âge de cinq ans ? C'est la question qui est posée. De toute façon, il semble démontré que l'on n'augmente pas les risques par rapport à cela. L'idée est que si cela marche à cinq ans, il est vraisemblable que cela a un petit effet à quatre ans, est-ce que nous allons attendre pour donner le médicament ?

Personnellement, je considère que si on ne remet pas en question le médicament à l'âge de cinq ans avec les éléments que nous avons aujourd'hui, je resterai sur le SMR faible.

M. Le P^r MERCIER.- Tu as raison dans le raisonnement. Le vrai problème, c'est que nous sommes obligés de juger avec ce que l'on nous apporte. Ce qui a été fait par le laboratoire, probablement pour faire des économies d'investissement, fait que nous avons des données extraordinairement partielles. On demande de juger sur des « tendances positives », ce qui n'est pas le dogme de la Commission. Mais je comprends l'argument. Il faut aussi se mettre à la place des associations de patients. Je vois cette phrase : ce temps gagné est également un espoir supplémentaire de pouvoir bénéficier, dans l'avenir, de nouvelles approches.

M. le P^r ATTARIAN.- Une petite précision. C'est une information qui pourrait être utile. Il y a un registre initié par PTC qui a commencé en 2016. Un nombre important de patients a été inclus. C'est un registre international. Il doit y avoir autour de 200 patients inclus. La fin d'évaluation est en 2022. Les patients sont suivis pendant cinq ans, c'est-à-dire 60 mois, au moins une fois par an, évalués par les mêmes tests fonctionnels. À Marseille, ces patients sont vus deux fois par an. C'est un registre assez cadré. Il y a pas mal de données manquantes, mais cela permettrait d'avoir une vision plus claire sur cinq ans d'un nombre important de patients. Je n'ai pas vu l'âge limite.

En France, nous ne pouvons pas inclure les patients, dans ce registre, inférieurs à cinq ans, mais certains pays ont l'autorisation globale. Il n'y a pas de précision d'âge, mais les données seront disponibles en 2022.

M. le P^r CLANET.- Shahram, nous savons que les données au-delà de l'âge de cinq ans montrent qu'il y a une faible efficacité. Comment les registres vont-ils pouvoir démontrer, même quand nous allons suivre les enfants plus longtemps avec un traitement par corticoïde, que TRANSLARNA apporte quelque chose en plus ?

M. le P^r ATTARIAN.- C'est une très bonne question, mais c'est méthodologique. Le groupe placebo, c'est indispensable.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais poser une question aux experts de la corticothérapie. Si j'ai bien compris, Jean-Christophe a dit qu'il y a eu une publication, il y a un an ou deux, qui est un changement de paradigme. Est-ce que cela est vrai ? Si ce changement de paradigme est relativement récent, les évaluations qui avaient été faites en 2017 sont un peu caduques. Quelle est votre opinion dessus ?

M. le P^r ATTARIAN.- Non. La corticothérapie, effectivement, maintenant, c'est très confirmé, mais ce ne sont pas des données récentes... En tout cas en France, depuis longtemps, les patients sont traités par la corticothérapie. Comme je l'avais dit, la durée de survie a nettement changé. Effectivement, c'est un apport important et c'est ce qui m'a gêné dans ce rapport. Je ne sais pas qui est le groupe témoin. En tout cas, je ne pouvais pas vérifier. Je ne sais pas quels sont les pays, quels sont les standards de soin. En tout cas, je peux vous dire le groupe pour la France, mais pour le groupe témoin historique utilisé, c'est difficile de vous le dire.

Tout ce que j'ai vu dans le rapport, c'est qu'il y a 29 % qui ont une corticothérapie alors que le groupe traité a plus. Le groupe traité est aux États-Unis. C'est « pays occidental ». Si le groupe

témoin est plus large, avec un peu d'Europe de l'Est, il est difficile. Mais je ne crois pas. En l'état actuel, c'est admis, en sachant qu'en France (deuxième chose intéressante, j'ai oublié de le souligner), le consensus, c'est l'utilisation de corticothérapie. Cela va arriver dans le PNDS après cinq ans. Cela ne perturberait pas cette étude-là, alors que nous voyons que sur le groupe traité aux États-Unis, plus de la moitié a déjà la corticothérapie. Vous voyez la différence entre les pays et les soins. Mais les experts français, les pédiatres, utilisent (et cela va sortir en PNDS) la corticothérapie après cinq ans, étant donné les problèmes d'effets indésirables importants.

M. Le P^r MERCIER.- L'essai randomisé a eu lieu sur 440 patients qui ont été inclus dans deux périodes différentes. C'était dans 20 centres dans neuf pays différents.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- C'est la corticothérapie.

M. Le P^r MERCIER.- C'est l'essai publié dans le *New England* de 2018.

M. le P^r CLANET.- Le mécanisme de la corticothérapie, c'est le fait qu'elle agit sur le mécanisme inflammatoire du muscle ou il y a d'autres aspects d'activité de la corticothérapie dans la myopathie ?

M. le P^r ATTARIAN.- Nous pensons que la composante inflammatoire est très très importante, mais la corticothérapie a un effet anabolisant. Je m'arrête là. En France, c'est utilisé après cinq ans. C'est ce qui va sortir dans le PNDS.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- D'accord. Merci beaucoup de nous avoir éclairés dans ce problème bien difficile. Nous allons discuter entre nous maintenant. Merci beaucoup et à bientôt.

M. le P^r ATTARIAN.- Merci. Au revoir.

(L'expert raccroche.)

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- C'est compliqué. Nous n'avons pas beaucoup de résultats, mais une demande non négligeable.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis perturbé avec cette série historique : quand nous voyons dans le rapport de M. Attarian que l'espérance de vie est passée de 25 ans à 40 ans, est-ce que le gain que l'on observe avec ce médicament étudié entre 2016 et 2017 n'est pas dû uniquement aux soins associés et pas du tout au médicament ? C'est un réel problème. Je comprends le souci de cohérence sur le fait qu'on le donne entre après cinq ans et pas avant, mais c'est perturbant.

M. le P^r CLANET.- Cela pose le problème de la décision prise avant. Est-ce que le TRANSLARNA est pertinent ou pas ? Ou bien nous restons cohérents et nous disons oui ou bien nous revoyons TRANSLARNA. C'est le sujet.

M. Le P^r MERCIER.- Nous avons dégradé en 2017 le SMR modéré à faible.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Mais il avait gardé le SMR faible.

M. Le P^r MERCIER.- C'est vrai, mais c'était en 2017.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis également très perturbé. Il est vrai que nous sommes dans un domaine où les attentes sont immenses. Il y a un contexte émotionnel important. Nous avons une thérapeutique Hi-Tech avec peut-être un effet marginal ou nul versus une thérapeutique ancienne, mais apparemment validée ces dernières années, qui a une taille d'effet importante. Il est vrai qu'en ce qui concerne l'extension pédiatrique, je ne vois pas pourquoi on se déjugerait, mais il faut revoir l'évaluation de 2017.

M. Le P^r MERCIER.- Je rappelle que le drisapersen a été abandonné dans son développement. Et il y avait dans la littérature, j'ai lu quelques articles dans le *JAMA*, 2016 où il y avait de sérieuses interrogations sur l'efficacité de l'eterplisen. Ce n'est pas l'alturen, mais cela montre que l'approche était relativement contestable sinon contestée.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai aussi un problème de classe thérapeutique. Si les autres oligo anti-sens sont inefficaces, pourquoi celui-là le serait ?

M. le P^r CLANET.- Je ne connais pas le problème de la corticothérapie. Quelle est la durée de la corticothérapie ? On sait que quand on l'utilise au long cours ou très long cours, cela ne fait pas du bien sur les muscles. Combien de temps utilisent-ils la corticothérapie ? Comment cela s'inscrit dans la longue durée ?

M. Le P^r MERCIER.- Ils étaient évalués jusqu'à 24 mois. Mais comme ils ont été capables d'avoir une série historique sur 10 ans, il y a plein de courbes actuarielles sur différents paramètres qui sont très prolongées. Je dois relire l'article non détaillé.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente. En France, la corticothérapie n'est pas acceptée avant cinq ans et là, il s'agit des enfants de deux et cinq ans.

M. Le P^r MERCIER.- Nous utilisons les corticoïdes.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Dans la myopathie de Duchenne.

M. le P^r NIAUDET.- L'essai thérapeutique effectué, c'était des enfants de deux à quatre ans.

M. le P^r MERCIER.- En fait, il y avait 340 participants entre 2 à 28 ans et un contingent additionnel de 100 participants âgés de 4 à 8 ans. Il y a deux cohortes agrégées.

Ce qui est certain, c'est que dans le commentaire, la corticothérapie recevait vraiment...

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Dans l'article, la fonte musculaire a été étudiée ? Tu regardes.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est un domaine que je ne connais pas. Je découvre plein de choses. Le traitement corticoïde semble avoir été associé à un bénéfice remarquable, mais le niveau de

preuve sur la publication que tu cites du *Lancet* 2018, Jean-Christophe, n'est pas forcément génial. C'est de l'observationnel, du rétrospectif.

M. Le P^r MERCIER.- Ce sont deux cohortes historiques comparées.

M. le P^r GUEYFFIER.- Y a-t-il eu d'autres progrès que la corticothérapie pouvant expliquer l'améliorer assez spectaculaire de l'espérance de vie ?

M. Le P^r MERCIER.- La prise en charge symptomatique, c'est évident.

M. le P^r GUEYFFIER.- Sommes-nous sûrs que c'est la corticothérapie ?

M. Le P^r MERCIER.- Je vais lire le commentaire.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Nous avons laissé partir Attarian, mais ils n'avaient pas l'air « fana » de la corticothérapie dans cette indication et chez les enfants jeunes.

M. Le P^r MERCIER.- Oui, mais quand on voit la différence...

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Avec les limites soulignées par François.

D'autres questions ou commentaires ?

(Réponse négative)

Malgré tout, il va falloir passer au vote. La fille demande un SMR modéré et l'ASMR V. Je vous rappelle que chez l'enfant au-delà de cinq ans, la Commission a attribué faible et V. Nous passons au vote. Qui est pour un SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 13 voix

SMR insuffisant : 5 voix

Abstention : 1

Ils demandent une ASMR V. Nous votons.

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

M. le D^r KOUZAN.- Ne faudrait-il pas demander le suivi avec des datas ?

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Si. Je vous propose de ne pas adopter maintenant, mais la semaine prochaine en demandant le suivi des cohortes.

Je vous signale que la firme proposait elle-même de sortir les résultats à 52 semaines dans les mois qui viennent. Nous allons y voir plus clair. Ils ne sont pas à 28 semaines, ils analysent les 52 semaines. Nous allons demander les résultats et un bon suivi de cohorte en France avec celle de l'AFM.

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

