



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 septembre 2024

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.

**Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - TRANSLARNA
125 - 250 mg - 1 g (TT dystrophie musculaire de Duchenne) - (CT-20679)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à TRANSLARNA, on fait rentrer l'experte.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur le dossier, il n'y a pas de dépôts. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Vuillerot en situation de conflit d'intérêts.

(Carole Vuillerot rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Carole. Merci de nous consacrer un peu de temps et on va voir avec toi le dossier de TRANSLARNA, qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, tu auras la parole, ensuite interviendra Sylvie Chernet, qui est membre de la CT comme experte méthodologique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous réévaluez aujourd'hui TRANSLARNA, à base d'ataluren, sur plusieurs dosages, sous forme de granulés pour suspension buvable en sachet. TRANSLARNA a été vu pour la première fois par la commission en 2015, avec un avis favorable à la prise en charge, mais à ce jour, il n'est pas inscrit ni en ville ni à l'hôpital, il a un statut de post-ATU.

L'indication de l'AMM de TRANSLARNA est 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.

TRANSLARNA a fait l'objet d'ATU de cohorte en date du 23 juillet 2014 et, peu de temps après, il a obtenu une AMM conditionnelle qui a été renouvelée pour la dernière fois en juin 2022. Actuellement en ligne sur le site de l'EMA, il y a l'information qu'une procédure de renouvellement de l'AMM est en cours, notamment pour un manque d'efficacité de TRANSLARNA.

Pour cette réévaluation, le laboratoire demande un SMR modéré, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Sur la diapositive, je vous ai rappelé les précédentes évaluations. La première en date du mois de janvier 2015, à l'époque, TRANSLARNA était indiqué chez l'enfant dès l'âge de cinq ans. La commission avait attribué un SMR modéré, une ASMR de niveau IV et pas d'ISP. Cela reposait sur une étude de phase IIb versus placebo qui avait inclus 174 patients sur une durée de 48 semaines.

La commission avait souhaité réévaluer TRANSLARNA à la lumière d'une étude de phase III, qui était versus placebo, qui avait inclus 230 patients, également pendant 48 semaines. Elle avait réévalué TRANSLARNA en juillet 2017, toujours chez les patients âgés de plus de cinq ans. A cette occasion, elle avait abaissé le SMR et l'ASMR qui étaient passés à faible et V, toujours pas d'ISP. Plus récemment, en octobre 2019, la commission a évalué l'extension

d'indication chez l'enfant âgé de deux à cinq ans. Elle avait maintenu l'ASMR faible et l'ASMR V, et cela reposait sur une phase II ouverte qui avait inclus 14 enfants sur une durée courte de 28 semaines.

En raison de l'efficacité de TRANSLARNA qui apparaissait faible dans toutes ces évaluations, la Commission avait souhaité avoir connaissance d'une étude de phase III qui était également demandée par le EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle. La Commission avait également demandé à disposer de données d'efficacité sur l'âge de la perte de la marche et dans la mise sous ventilation.

Sur cette diapositive, je vous ai rappelé la place actuelle de TRANSLARNA dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Duchenne. TRANSLARNA s'adresse à une population très ciblée et restreinte d'enfants marchant, qui sont porteurs d'une mutation non-sens. La commission relevait que TRANSLARNA peut s'insérer sans le modifier dans le schéma thérapeutique actuel. Notamment elle avait relevé l'absence de démonstration de son efficacité par rapport au placebo, mais en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM et étant donné une tolérance acceptable, elle avait relevé des incertitudes sur les critères d'instauration et de poursuite, ou d'arrêt du traitement après la perte de la marche.

Les données disponibles sur TRANSLARNA, antérieurement, la commission avait évalué une étude de phase IIb et une phase III, toutes deux versus placebo. Ces deux études n'avaient pas mis en évidence de différence entre l'ataluren et le placebo, sur un critère de jugement principal qui était la distance moyenne parcourue au test de marche de six minutes. L'étude de phase IIb avait été évaluée en 2015 et, dans son avis, la commission relevait une efficacité potentielle, l'observation d'un effet sur la base d'une analyse post hoc et elle considérait qu'il s'agissait de résultats préliminaires. Lorsqu'elle avait évalué l'étude de phase III en 2017, elle avait constaté l'absence de démonstration de l'efficacité de TRANSLARNA par rapport au placebo. Elle avait estimé que le critère de jugement était peu cliniquement pertinent et avait relevé le profil de tolérance de TRANSLARNA qui apparaissait acceptable. Elle avait qualifié son rapport efficacité-effet indésirable comme étant faible.

Dans le dossier de réévaluation, le laboratoire a versé les résultats de l'étude de phase III qui étaient attendus à la fois par l'EMA et la Commission de la transparence. C'est une étude comparative, randomisée en double aveugle, de supériorité par rapport à un placebo qui porte sur le même critère que les deux études précédentes, à savoir la mesure du test de marche de six minutes. Elle a inclus 363 patients qui sont âgés d'au moins cinq ans et a évalué ces patients après 72 semaines de traitement en double aveugle avec une poursuite en ouvert sur 72 semaines supplémentaires. Cette étude est également non significative.

Le laboratoire a versé également des données d'analyse du registre STRIDE avec, au 31 janvier 2023, 316 patients inclus dans le registre et 298 patients évaluable traités par TRANSLARNA. Dans ces patients, il y a 52 patients français. Le laboratoire a fourni des comparaisons indirectes, des données du registre par rapport à une cohorte historique afin de répondre aux demandes de la commission de disposer de données sur l'âge de la perte de

la marche et de la mise sous ventilation. Les expertes ont relevé des limites à la fois méthodologiques et cliniques sur ces comparaisons indirectes.

Sur le plan de la tolérance, l'ataluren est relativement bien toléré, avec un profil caractérisé par des événements indésirables gastro-intestinaux, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.

Je vais laisser la parole à la Professeure Carole Vuillerot.

M^{me} VUILLEROT. - Bonjour à tous. La dystrophie musculaire de Duchenne, j'en ai déjà parlé ici, mais c'est une dystrophie musculaire progressive. C'est la plus fréquente, c'est 150 à 200 nouveaux cas potentiels par an, une absence de dystrophine dans le muscle qui conduit à la destruction progressive du muscle dès la naissance. Les symptômes apparaissent de façon variable entre un an et deux ans chez les enfants, la plupart du temps.

Les enfants concernés par ce traitement représentent à peu près 10 à 13 % des enfants atteints de myopathie de Duchenne, puisque c'est uniquement ceux qui ont une mutation non-sens. C'est tout de même une partie restreinte de la population Duchenne. Je vous rappelle que cela aboutit inexorablement à la perte de marche et au décès, souvent par atteinte cardiaque ou respiratoire.

La stratégie thérapeutique, aujourd'hui, il n'y a pas de traitement disponible pour stabiliser ou inverser le cours évolutif de la myopathie. Le seul traitement qui est utilisé de façon régulière en France, comme à l'étranger depuis plus de 20 ans, c'est les corticoïdes, de différents types, qu'ils soient de la prednisone ou du deflazacort. C'est le seul traitement qui a montré son efficacité avec un âge de perte de marche retardé d'au moins deux ans, chez les enfants qui peuvent bénéficier des corticoïdes.

Ce que je peux souligner, c'est qu'on est dans une population très ciblée au sein de la population des Duchenne, avec un codon stop, à peine 10 % des Duchenne et des patients encore ambulants, ce qui n'est pas représentatif de la totalité des patients vus en pratique. Associés à cela, les multiples analyses en sous-groupe qui ont été proposées par le laboratoire restreignent encore la population, puisque le peu d'effets mesurés, et encore, ce n'est pas un effet cliniquement pertinent, ne s'adresserait qu'aux patients ayant entre 350 mètres et 450 mètres au moment de la mise sous de traitement, au niveau du *six-minutes walking test*. On est donc vraiment sur une population très restreinte. Ils marchent et ils ont un périmètre de marche entre 350 et 450 mètres au *six-minutes walking test*.

Effectivement, ce sont des résultats d'études qui sont peu convaincantes. Pour moi, elles sont peu convaincantes dès le début les études de phase IIb et les deux études de phase III. Elles sont peu convaincantes à la fois parce qu'il n'y a pas de résultats significatifs au niveau statistique, ou la significativité est trouvée sur des analyses en sous-groupe. En plus, les quantités d'effets sur le *six-minutes walking test* ne sont pas cliniquement pertinentes, ils sont toujours en dessous du MCID. Même si l'on arrive à avoir une petite significativité statistique, on a une significativité clinique qui n'est pas au rendez-vous.

De plus, au-delà des limites évoquées du *six-minutes walking test*, qui est un test très variable, qui dépend de la participation et de l'engagement des enfants, ils ont tenté de supprimer cette variabilité en enlevant les patients qui ont des scores trop variables à l'inclusion. Malgré cela, on n'arrive pas au MCID décrit pour le *six-minutes walking test*.

Pour résumer, je mets tout de même en doute la méthodologie, les multiples analyses post-hoc. Des analyses en sous-groupe sont non spécifiées pour la première étude, mais ensuite elles vont être retenues, c'est-à-dire qu'ensuite elles sont spécifiées dans les protocoles, puisqu'on a déterminé lors de la première étude qu'entre 350 et 450 mètres, les enfants auraient une efficacité supplémentaire.

Les comparaisons aux données de vie réelle ne me paraissent pas satisfaisantes, puisqu'à mon avis, les cohortes ne sont pas comparables. Ils comparent le registre STRIDE qui a été mis en place pour suivre les enfants sous ataluren au niveau mondial, nous avons 52 enfants français. Ils comparent cette donnée à une cohorte historique, mais qui, à mon avis, n'est pas comparable en termes de sévérité de la maladie, je l'ai détaillé dans mon rapport.

L'appariement se fait uniquement sur l'âge de début des symptômes. C'est une donnée qui a un gros biais de mémorisation l'âge de début des symptômes. C'est une donnée qu'on a à l'interrogatoire des parents qui n'est pas une donnée très robuste. Je regrette qu'il n'ait pas apparié sur le niveau fonctionnel des enfants à l'introduction du traitement, pour que finalement on compare une cohorte d'enfants de sévérité comparable. On sait très bien que dans la myopathie Duchenne, le phénotype est très variable, on a des enfants qui vont de la marche à 16 ans sans aucun traitement et d'autres qui la perdront à huit ans.

De conclure que finalement la cohorte ataluren ayant une moyenne de perte de marche à 16 ans ait de ce fait un meilleur pronostic fonctionnel que la cohorte historique non traitée qui a une perte de marche autour de 12 ans, je pense que clairement, on ne peut pas conclure que c'est uniquement l'efficacité de l'ataluren puisqu'à mon avis, les populations ne sont pas tout à fait comparables. De toute façon, la puissance méthodologique de cette comparaison à des données de cohortes historiques est en deçà de la puissance méthodologique d'une RCT qui n'a jamais conclu à une efficacité du traitement.

Au total, l'apport théorique du médicament aujourd'hui est vraiment difficile à déterminer sur les données analysées. Si on se base sur les RCT, on n'a pas d'efficacité significative d'un point de vue statistique et clinique. La place du médicament dans la stratégie thérapeutique aujourd'hui, j'ai du mal à la décrire. La population cible non plus, puisque si le traitement n'est pas efficace, même s'il est bien toléré, c'est tout de même une intervention chez ses enfants qui pourrait s'en passer.

Là, c'était une petite information que l'on est en train progressivement d'arrêter ces traitements chez les enfants en étant donné les annonces de l'EMA. On se rend compte que ce n'est pas non plus si mal vécu que ça par les familles, parce que probablement qu'ils se rendent compte aussi de l'absence d'efficacité.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci à toi. Y a-t-il des questions ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y avait l'intervention de Sylvie Chevret sur les méthodologies.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pardon, Sylvie, je t'ai encore oublié. J'ai honte.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais juste enfoncer le clou que Madame Vuillerot a déjà bien enfoncé sur la comparaison indirecte. Effectivement, ils comparent un registre observationnel international en sélectionnant 277 enfants parmi une cohorte plus large de 316 et à la cohorte observationnelle historique du CINRG.

En plus, qu'indépendamment du fait que l'appariement a été fait sur un score de propension qui n'a inclus que quatre facteurs potentiels de confusion, là on a la réponse que cela ne suffit pas, qu'ils n'ont pas choisi les bons critères. De toute façon, sur ces critères, l'appariement s'est fait sans seuil de tolérance. C'est ce qui explique pourquoi ils ont réussi à trouver 277 paires constituées sans difficulté, parce que comme il n'y a pas de ce qu'on appelle un *caliper*, c'est un seuil de tolérance pour dire que deux scores sont identiques, vous pouvez prendre un témoin qui est très éloigné d'un contrôle.

Par ailleurs, sur l'âge à la perte de la marche, ce qui m'a gênée, d'abord, il n'y avait qu'une hypothèse sur les plus de cinq ans et pas sur l'ensemble, c'est qu'ils ont analysé cela sur une échelle d'âge, alors que les données des enfants ne sont pas suivies depuis la naissance. Les données sont tronquées à gauche puisque pour survivre jusqu'à l'âge de l'inclusion dans la cohorte, il ne faut pas avoir perdu la marche avant, mais cela, on ne le sait pas. D'autant qu'ils ont exclu des enfants qui avaient des données manquantes sur la perte de la marche. La censure est possiblement informative puisqu'ils ont exclu les enfants décédés et ils n'ont pas pris en compte clairement l'appariement puisqu'ils ont soit stratifié, soit ajusté le modèle de Cox sur le score ou les critères du score.

Je crois que tout le monde a compris que nous n'avons pas de niveau de preuve important sur ce dossier quant à l'efficacité du traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour, vous avez évoqué le fait que le traitement a été arrêté progressivement actuellement dans les centres de référence. Je voulais savoir s'il y avait eu au moins un cas d'exacerbation de la maladie observée après cet arrêt.

M^{me} VUILLEROT.- Aujourd'hui, ça va concerner quatre enfants à Lyon. C'est vraiment des toutes petites cohortes qui sont traitées et aujourd'hui, nous n'avons pas observé cela. Probablement que dans les autres centres de référence, ils ont d'autres expériences, mais en tout cas, je n'ai jamais entendu parler d'une exacerbation des symptômes à l'arrêt du traitement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai une question pour la cheffe de projet. Sais-tu, s'il y a une baisse de la distribution du produit, a-t-on des données là-dessus ou pas ? Parce que d'après ce que dit Carole, tous les centres ont commencé à baisser un peu les bras.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Disons qu'il n'est pas inscrit au remboursement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, donc on ne peut pas le suivre. Oui, bien sûr.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a des données de post-ATU, ce qui est plus difficile à obtenir, je pense.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est la déclaration du laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Bon, il n'y a pas d'autres questions, pas d'autres commentaires. Je crois que tu as été assez claire, Carole, et Sylvie aussi, sur l'évolution du dossier. Merci à toi et bonne journée.

(Carole Vuillerot quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bon, je ne sais pas si vous avez des commentaires complémentaires, mais c'est vrai qu'il n'y en a pas tellement à mon avis. Le bureau propose un SMRI. Je crois que c'est dans ce sens aussi qu'allait l'experte, même si elle ne l'a pas verbalisée. On peut voter, si tu veux.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et vous avez voté à l'unanimité pour un SMR insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut l'adopter sur table.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument.