

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 OCTOBRE 2019

ataluren
TRANSLARNA 125 mg, 250 mg, 1000 mg, granulés pour suspension buvable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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 2 ans ou plus.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne chez les patients ambulatoires âgés de 2 ans ou plus.

► Quelle 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.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<p>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 2 ans ou plus (voir rubrique 5.1 du RCP). L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires.</p> <p>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).</p>
SMR	Faible
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats d'efficacité reposant sur l'évaluation après 28 semaines de traitement de critères cliniques fonctionnels qui étaient des critères de jugement secondaires, issus d'une étude de phase II, ouverte, non comparative, - de la faible ampleur des évolutions constatées sur les différents critères cliniques fonctionnels, mais avec toutefois une évolution homogène de ces critères suggérant une faible amélioration avec TRANSLARNA, - des limites d'interprétation de ces résultats compte tenu de l'absence de groupe contrôle, - de la difficulté d'interprétation de la mise en perspective des résultats de l'étude de phase II avec ceux d'une cohorte historique, - du profil de tolérance de TRANSLARNA qui apparaît favorable, - du besoin médical identifié mal couvert, <p>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 2 ans à 5 ans, qui comprend notamment des corticostéroïdes et soins de support.</p>
ISP	TRANSLARNA (ataluren) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>En l'absence de démonstration probante de son efficacité par rapport au placebo sur la base des données fournies, mais en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée, de l'intérêt supposé de démarrer le traitement par l'ataluren au plus tôt et compte tenu d'une tolérance acceptable, TRANSLARNA (ataluren) pourra s'insérer, sans le modifier, dans le schéma thérapeutique actuel.</p> <p>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.</p>
Population cible	Au maximum 20 patients dans la tranche d'âge ≥ 2 ans à < 5 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'une extension d'indication de TRANSLARNA (ataluren) 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 2 ans ou plus. Jusqu'à présent, TRANSLARNA pouvait être prescrit aux patients âgés de 5 ans ou plus. TRANSLARNA (ataluren) a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication évaluée le 23/07/2018.

Dans son avis d'inscription du 21/01/2015, dans la même indication chez les patients âgés de 5 ans ou plus, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de TRANSLARNA (ataluren) était modéré et que cette spécialité apportait 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.

Dans son avis de réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande de la Commission du 05/07/2017, celle-ci a considéré que le SMR de TRANSLARNA (ataluren) était faible et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la maladie qui comprend notamment des corticostéroïdes et soins de support. Ces 2 avis étaient assortis d'une demande de données d'étude post-inscription.

TRANSLARNA (ataluren) n'est, à ce jour, pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ni sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

02 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^{1,2}. 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 entre 1/3 500 naissances³ et 1/4 213 naissances⁴.

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.

¹ Dent KM et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet* 2005; 134A: 295–298.

² <http://www.umd.be/DMD/>

³ Emery AE et al. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases. A world survey. *Neuromuscular Disorders*, 1991, 1 (1): 19-28.

⁴ 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>.

Entre 5 et 10 ans, 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.

La biopsie musculaire montre une dystrophie musculaire (pattern de nécrose, régénération remplacé progressivement par de la fibrose endomysiale et de la graisse) et une absence totale de dystrophine en immunohistochimie et /ou western Blot⁵. L'analyse moléculaire montre le plus fréquemment des délétions *frame-shift* (décalage du cadre de lecture), des duplications ou des mutations faux-sens du gène *DMD*. L'évaluation de la maladie est coordonnée par un médecin spécialiste des pathologies neuromusculaires et par un généticien⁶.

La prise en charge de la DMD est essentiellement symptomatique^{7,8}. Elle comprend 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 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 modifié l'évolution motrice de la maladie.

Il n'existe actuellement aucune thérapeutique médicamenteuse disposant d'une AMM capable de stabiliser ou d'inverser le cours évolutif de cette myopathie. Les recommandations internationales⁷ préconisent le recours aux glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone ou deflazacort⁹) avant le déclin de la marche. Les corticoïdes ont une efficacité à court terme mais aussi à long terme¹⁰. Le traitement doit être si possible poursuivi après la perte de la marche⁷. Toutefois, bien que le bénéfice du traitement par corticoïde soit bien établi, le corticoïde de choix et sa dose optimale ne sont pas définis. Les complications dues à l'utilisation au long cours de stéroïdes nécessitent 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. Les effets indésirables des corticoïdes limitent leur emploi prolongé. Ainsi, la mise en place d'un traitement par glucocorticoïdes doit être une décision individuelle considérant la motricité du patient, son âge et les facteurs de risques préexistants au regard des effets indésirables.

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.

La prise en charge de cette maladie est lourde et implique nécessairement une coopération parfaite de l'enfant, de sa famille et de son entourage.

Pour rappel, chez les enfants de 5 ans et plus, la Commission avait précisé qu'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

⁵ Orphanet, «Dystrophie Musculaire de Duchenne,» 2009. [En ligne]. Available: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98896. [Accès le 06 12 2018].

⁶ Aartma-Rus A et al. Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2019; 204:305-13.

⁷ Birnkrant DJ et al for the 'DMD Care Considerations Working Group'. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17:251-67.

⁸ Birnkrant DJ et al for the 'DMD Care Considerations Working Group'. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018; 17:347-61.

⁹ Ce corticoïde n'est pas disponible en France.

¹⁰ McDonald CM et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet* 2018; 391:451-61 (See Comment pp. 406-7)

modifier, dans le schéma thérapeutique actuel¹¹. TRANSLARNA (ataluren) s'adresse à une population très ciblée et très restreinte d'enfants marchant, ayant une DMD avec une mutation non-sens (codon STOP prématuré).

Il existe un besoin médical non couvert de disposer d'un traitement médicamenteux 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 2 ans ou plus.

03 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament disposant d'une AMM dans la DMD. Les recommandations internationales de prise en charge préconisent le recours aux glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone ou deflazacort⁹) utilisés hors AMM⁷.

Dans la tranche d'âge concernée par l'extension d'indication, la mise en place d'un traitement par glucocorticoïdes doit être une décision individuelle prenant en compte notamment l'âge du patient et les effets indésirables dans le contexte d'une prescription au long cours. Les spécialités à base de prednisone ou de prednisolone peuvent être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de TRANSLARNA (ataluren) (cf. tableau 1).

03.2 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

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRANSLARNA (ataluren) sont les médicaments présentés dans le tableau 1 utilisés hors AMM mais recommandés.

¹¹ HAS. Avis de réévaluation du SMR et de l'ASMR de TRANSLARNA. 5/07/2017

Tableau 1 : corticoïdes utilisés dans la DMD

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication ¹²	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
CORTANCYL 1 mg, 5 mg, 20 mg (prednisone) <i>Sanofi-Aventis France</i> Et spécialités génériques	Non	Neurologiques : Myasthénie. Œdème cérébral de cause tumorale. Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire. Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut. Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.	21/11/2018 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
SOLUPRED 1 mg/ml, solution buvable SOLUPRED 5 mg, comprimé effervescent SOLUPRED 5 mg, comprimé orodispersible SOLUPRED 20 mg, comprimé effervescent SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible (prednisolone) <i>Sanofi-Aventis France</i> Et spécialités génériques	Non	Neurologiques : Myasthénie. Œdème cérébral de cause tumorale. Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire. Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut. Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.	01/07/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

¹² Pour les autres indications : cf. RCP.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Autriche, Portugal, Israël	Oui	AMM
Italie, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie	Evaluation en cours	-
Corée du Sud	Non	-

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	21/01/2015 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
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 (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 (libellé)	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	L'ataluren (TRANSLARNA) est un médicament qui 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. Il semble potentialisé par l'association aux corticoïdes. Les effets indésirables observés à ce jour sont peu nombreux et peu graves. 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.
ASMR (libellé)	Au vu des données disponibles, qui suggèrent : <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Etudes demandées	La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai de 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.
Date de l'avis (motif de la demande)	05/07/2017 (Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission)

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 (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 (libellé)	Faible
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.
ASMR (libellé)	<p>Au vu des données disponibles et compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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.</p>
Etudes demandées	<p>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.</p> <p>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.</p>

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de l'extension d'indication chez l'enfant âgé de plus de 2 ans repose sur une étude de phase II (PTC124-GD-030-DMD) réalisée en ouvert chez 14 enfants de 2 à 5 ans atteints de DMD, qui a évalué la tolérance (comme critère de jugement principal, résultats présentés au paragraphe 6.3.1), l'efficacité (cf paragraphe 06.1) et la pharmacocinétique (dont les résultats ne sont pas présentés dans le présent avis) de TRANSLARNA (ataluren). A titre descriptif, les données d'efficacité ont été mises en perspective avec celles de la cohorte historique CINRG (*Cooperative International Neuromuscular Research Group*). Cette étude a été menée dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique (EMEA-000115-PIP01-07-M09) approuvé par l'EMA.

06.1 Efficacité

6.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la Commission chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans et plus

Les données cliniques examinées par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 21/01/2015) 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 », étaient issues 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).

La Commission a mentionné dans son avis qu'elle souhaitait réévaluer les spécialités TRANSLARNA (ataluren) 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 (ataluren) (avis du 5/07/2017), 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 (NS). 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.

6.1.2 Etude de phase II non comparative chez l'enfant de 2 ans à 5 ans

Référence	Etude PTC124-GD-030-DMD
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02819557
Objectif principal de l'étude	Déterminer le profil de tolérance d'ataluren par l'évaluation des événements indésirables (fréquence, sévérité, délai de survenue et lien de causalité), les anomalies de laboratoire et les électrocardiogrammes (ECG).
Type de l'étude	Étude de phase 2, de tolérance, multicentrique, en ouvert
Date et durée de l'étude	Date de début : 9 Juin 2016 Date de clôture des données : <ul style="list-style-type: none">- 21 juillet 2017 (date de clôture des données pour l'analyse d'efficacité et de tolérance après 28 semaines) Les données à 52 semaines sont actuellement en cours d'évaluation à l'EMA. L'étude a été réalisée dans 6 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients masculins âgés de ≥ 2 ans à < 5 ans- Poids ≥ 12kg- Absence d'anomalies biologiques cliniquement significative et bon état de santé générale selon l'avis de l'investigateur lors de la phase de sélection

	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de DMD sur la base d'une élévation de la créatinine kinase sérique et preuve génotypique de dystrophinopathie - Documentation de la présence d'une mutation non-sens dans au moins un allèle du gène de la dystrophine - Documentation qu'un prélèvement sanguin a été effectué afin de confirmer la présence d'une mutation non-sens du gène de la dystrophine
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Programmation d'une chirurgie majeure au cours de la période de l'étude
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Sans objet
Schéma de l'étude	<p>L'étude était composée d'une phase d'éligibilité de 4 semaines, une phase de traitement de 52 semaines et une phase de suivi post-traitement de 4 semaines.</p> <p>4 Wks: Screening 4 Wks: PK 48 Wks: Extension 4 Wks: Follow Up</p> <p>Ataluren (~ 10-, 10-, and 20 mg/kg), morning, midday, evening</p> <p>Treatment Period: 52 Weeks</p> <p>60 Weeks Total Study Duration</p>
Traitement étudié	<p>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 les 4 semaines d'évaluation de la pharmacocinétique.</p> <p>Compte tenu du ralentissement de la progression de la DMD en lien avec l'administration chronique de corticoïdes, les investigateurs étaient encouragés à maintenir le traitement par corticoïdes à dose stable et uniforme.</p>
Critère de jugement principal	<p>Critère de jugement principal de tolérance (résultats présentés au chapitre 6.3.1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation des événements indésirables (fréquence, sévérité, délai de survenue et lien de causalité) - Anomalies de laboratoire et les électrocardiogrammes (ECG)
Critères de jugement secondaires	<p>Critères secondaires pharmacocinétiques (résultats non présentés dans le présent avis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASC_{0-6h}: Aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps divisé par la dose, de 0 à 6 heures après l'administration du matin - ASC_{0-10h}: Aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps divisé par la dose, de 0 à 10 heures après l'administration du matin - Concentration maximum (C_{max} (0-6 heures) de 0 à 6 heures après l'administration du matin - Concentration observée à la fin du premier intervalle de prise au jour 1 - Délai jusqu'à l'observation de C_{max} (T_{max} (0-6 heures) de 0 à 6 heures après l'administration du matin) - Ratio d'accumulation au jour 28 calculé comme suit <ul style="list-style-type: none"> o $AR(ASC) = ASC_{0-6h}$ au jour 28 / (ASC_{0-6h}) au jour 1 o $AR(C_{max}) = C_{max}$ (0-6 heures) au jour 28 / C_{max} (0-6 heures) au jour 1 <p>Critères secondaires d'efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps pour parcourir 10 m en marchant/courant - Temps pour monter 4 marches - Temps pour se lever depuis la position couchée - Score North Star Ambulatory Assessment (NSAA)¹³
Taille de l'échantillon	La taille d'échantillon de 12 patients ne reposait pas sur des hypothèses statistiques mais sur les résultats d'une simulation de pharmacocinétique qui

¹³ Mesure spécifique de la progression de la DMD chez les patients ambulatoires. Questionnaire rempli par le clinicien comprenant 17 items destinés à mesurer la fonction ambulatoire. A l'âge de 3 ans, 85% des enfants au développement normal sont en mesure de réaliser 8 des 17 items et 100% 3 d'entre eux. Ce n'est qu'à l'âge de 4 ans que 85% des enfants sont capables de réaliser l'ensemble des 17 items.

	appuyaient l'hypothèse qu'une méthodologie d'étude incluant 12 patients et comportant 7 points d'analyse après la dose du matin permettrait d'obtenir des données adéquates chez les patients âgés ≥ 2 à <5 ans atteints de DMD.
Méthode d'analyse des résultats	Les paramètres pharmacocinétiques et d'efficacité étaient résumés de manière descriptive. Les variables quantitatives sont décrites par moyenne, écart-type, médiane, maximum, minimum et coefficient de variation ou intervalle de confiance à 95%. La moyenne géométrique et son coefficient de variation étaient également calculés.

Résultats :

► Effectifs

L'ensemble des 14 patients sélectionnés a été inclus dans l'analyse de pharmacocinétique et de tolérance. La population évaluable pour l'efficacité a inclus 12 patients (un patient n'a pas été inclus dans l'analyse car les données à l'inclusion ont été jugées non valides par l'investigateur et un autre patient n'avait pas de données fonctionnelles disponibles à la semaine 28).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans l'étude, l'âge moyen était de 3,4 ans [intervalle : 2-4 ans]. Un traitement par corticostéroïdes lors de l'inclusion était rapporté pour 6 patients (43%). Dans la cohorte historique CINRG, l'âge moyen était de 3,52 ans et un traitement par corticostéroïdes lors de l'inclusion était rapporté pour 9 patients (29%).

► Critères de jugement secondaires

Temps pour parcourir 10 mètres en marchant/courant

Dans la population évaluable (n=12), entre l'inclusion et la semaine 28, la réduction moyenne absolue du temps pour parcourir 10 mètres en marchant/courant a été de 0,6 secondes (de 6,7 secondes initialement à 6,1 secondes à la semaine 28).

A titre informatif, chez les patients de la cohorte historique CINRG (n=31) une diminution de 0,32 secondes a été observée.

Tableau 2 : Temps pour parcourir 10 mètres en marchant/courant - Populations Evaluables

	Temps pour parcourir 10 m en marchant/courant	
	CINRG	Etude 030
Inclusion		
N	31	12
Moyenne (EC)	7,32 (2,311)	6,7 (2,46)
Médiane	6,97	6,5
Min – Max	4,1 – 12,6	4 - 12
Semaine 28		
N	31	12
Moyenne (EC)	7,00 (2,193)	6,1 (2,23)
Médiane	6,44	5,0
Min – Max	4,3 – 14,7	4 – 11
Variation entre l'inclusion et la semaine 28		
N	31	12
Moyenne (EC)	-0,32 (1,579)	-0,6 (1,44)
Médiane	-0,3	-0,5
Min – Max	-3,6 – 4,3	-2 – 2

► Temps pour monter 4 marches

Dans la population évaluable de l'étude (n=12), entre l'inclusion et la semaine 28, la réduction moyenne absolue du temps pour monter 4 marches a été de 2,1 secondes (de 7,4 secondes initialement à 5,3 secondes à la semaine 28). A titre informatif, chez les patients de la cohorte historique CINRG (n=28), une diminution de 1,30 a été observée.

Tableau 3 : Temps pour monter 4 marches - Populations évaluables

	Temps pris pour monter 4 marches	
	CINRG	Etude 030
Inclusion		
N	28	12
Moyenne (EC)	7,30 (5,3137)	7,4 (7,49)
Médiane	6,36	5,5
Min – Max	3,2 -30,0	2 – 30
Semaine 28		
N	28	12
Moyenne (EC)	6,00 (2,835)	5,3 (3,23)
Médiane	4,99	4,0
Min – Max	2,8 – 14,7	3 – 13
Variation entre l'inclusion et la semaine 28		
N	28	12
Moyenne (EC)	-1,30 (3,479)	-2,1 (5,07)
Médiane	-0,36	0,0
Min – Max	-15 – 2,9	-17,1

► **Temps pour se lever depuis la position couchée**

Dans la population évaluable de l'étude (n=12), entre l'inclusion et la semaine 28, la réduction moyenne absolue du temps nécessaire pour se lever depuis la position couchée a été de 3,3 secondes (de 7,6 secondes initialement à 4,3 secondes à la semaine 28). A titre informatif, chez les patients de la cohorte historique CINRG (n=25), une diminution de 0,65 a été observée.

Tableau 4 : Temps pour se lever depuis la position couchée - Populations Evaluables

	Temps pour se lever depuis la position couchée	
	CINRG	Etude 030
Inclusion		
N	25	12
Moyenne (EC)	5,68 (2,571)	7,6 (7,79)
Médiane	5,19	4,5
Min – Max	3,3 – 15,8	3 – 26
Semaine 28		
N	25	12
Moyenne (EC)	5,03 (1,875)	4,3 (1,5)
Médiane	4,98	4,0
Min – Max	2,5 – 11,4	3 - 8
Variation entre l'inclusion et la semaine 28		
N	25	12
Moyenne (EC)	-0,65 (2,618)	-3,3 (6,70)
Médiane	-0,36	-0,5
Min – Max	-9,6 – 5,2	-18 – 1

► **Score North Star Ambulatory Assessment (NSAA)**

Echelle à 3 items : Dans la population évaluable de l'étude (n=12), entre l'inclusion et la semaine 28, l'amélioration moyenne absolue du score NSAA a été de 0,5 unités (de 5,33 unités initialement à 5,83 unités à la semaine 28) par rapport à l'inclusion. A titre informatif, chez les patients de la cohorte historique CINRG (n=44), une amélioration de 0,09 unités a été observée.

Tableau 5 : Score NSAA évalué sur l'échelle à 3 items - Populations Evaluables

	Score NSAA évalué sur l'échelle à 3 items	
	CINRG	Etude 030
Inclusion		
N	11	12
Moyenne (EC)	5,91 (0,3015)	5,33 (0,6513)
Médiane	6,00	5,00
Min – Max	5,0 – 6,0	4,0 – 6,0
Semaine 28		
N	11	12
Moyenne (EC)	6,00 (0,0000)	5,83 (0,3892)
Médiane	6,00	6,00
Min – Max	6,0 – 6,0	5,0 – 6,0
Variation entre l'inclusion et la semaine 28		
N	11	12
Moyenne (EC)	0,09 (0,3015)	0,5 (0,7977)
Médiane	0,00	0,50
Min – Max	0,0 – 1,0	-1,0 – 2,0

Echelle à 8 items : Dans la population évaluable de l'étude (n=12), entre l'inclusion et la semaine 28, l'amélioration moyenne absolue du score NSAA a été de 1,5 unités (de 10,42 unités initialement à 11,92 unités à la semaine 28) par rapport à l'inclusion. A titre informatif, chez les patients de la cohorte historique CINRG (n=11), aucune modification du score NSAA n'a été observée.

Tableau 6 : Score NSAA évalué sur l'échelle à 8 items - Populations Evaluables

	Score NSAA évalué sur l'échelle à 8 items	
	CINRG	Etude 030
Inclusion		
N	11	12
Moyenne (EC)	14,00 (2,145)	10,42 (2,746)
Médiane	15,00	10,5
Min – Max	10,0 – 16,0	6,0 -15,0
Semaine 28		
N	11	12
Moyenne (EC)	14,00 (1,612)	11,92 (3,204)
Médiane	14,00	13,00
Min – Max	11,0 – 16,0	7,0 – 16,0
Variation entre l'inclusion et la semaine 28		
N	11	12
Moyenne (EC)	0,00 (1,612)	1,50 (1,446)
Médiane	0,00	2,00
Min – Max	-3,0 – 3,0	-1,0 – 3,0

Score total : Dans la population évaluable de l'étude (n=12), entre l'inclusion et la semaine 28, l'amélioration moyenne absolue du score NSAA a été de 3,4 unités (de 16,8 unités initialement à 20,3 unités à la semaine 28) par rapport à l'inclusion. A titre informatif, chez les patients de la cohorte historique CINRG (n=11), une amélioration de 0,64 unités a été observée.

Tableau 7 : Score NSAA total - Populations Evaluables

	Score NSAA total	
	CINRG	Etude 030
Inclusion		
N	11	12
Moyenne (EC)	24,00 (5,532)	16,8 (5,10)
Médiane	26,00	17,5
Min – Max	14,0 – 33,0	7 – 23
Semaine 28		
N	11	12
Moyenne (EC)	24,64 (4,456)	20,3 (6,94)
Médiane	25,00	21,5
Min – Max	15,0 – 32,0	10 – 30
Variation entre l'inclusion et la semaine 28		
N	11	12
Moyenne (EC)	0,64 (3,776)	3,4 (4,19)
Médiane	1,00	4,00
Min – Max	-6,0 – 7,0	-4 - 9

Score total linéaire : les scores des 17 items sont additionnés et transformés en un score total linéaire compris entre 0 (le pire) et 100 (le meilleur). Entre l'inclusion et la semaine 28, l'amélioration moyenne absolue du score NSAA a été de 8,2 unités (de 51,2 unités initialement à 59,3 unités à la semaine 28) par rapport à l'inclusion. A titre informatif, chez les patients de la cohorte historique CINRG (n=10), une amélioration de 0,40 unités a été observée.

Tableau 8 : Score NSAA total linéaire - Populations Evaluables

	Score NSAA total linéaire	
	CINRG	Etude 030
Inclusion		
N	10	12
Moyenne (EC)	66,10 (11,56)	51,2 (9,75)
Médiane	67,00	52,5
Min – Max	52,0 – 91,0	32 – 63
Semaine 28		
N	10	12
Moyenne (EC)	66,5 (8,209)	59,3 (15,73)
Médiane	65,00	60,0
Min – Max	57,0 – 85,0	38 – 85
Variation entre l'inclusion et la semaine 28		
N	10	12
Moyenne (EC)	0,40 (8,682)	8,2 (10,54)
Médiane	-1,00	8,0
Min – Max	-13,0 – 13,0	-8 - 26

06.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de phase II.

06.3 Tolérance

6.3.1 Données issues de l'étude clinique de phase II non comparative

A la date de clôture des données de l'étude PTC124-GD-030-DMD (21/07/2017), tous les patients (14 patients, 100%) ont rapporté au moins un EI : 10 patients (71,4%) lors de la phase

pharmacocinétique et 10 patients (71,4%) lors de la phase d'extension. L'ensemble des EI ont été de sévérité légère à modérée.

Tableau 9 : Résumé des EI– Etude PTC124-GD-030-DMD - Population de tolérance

	Phase pharmacocinétique (N = 14) n (%)	Phase d'extension (N = 14) n (%)	Total (N = 14) n (%)
Nombre d'EI	26	36	62
Patients avec au moins un EI	10 (71,4)	10 (71,4)	14 (100,0)
Patient avec un EI lié au traitement			
Non lié	5 (35,7)	9 (64,3)	9 (64,3)
Lié	5 (35,7)	1 (7,1)	5 (35,7)
Patient avec un EI entraînant l'arrêt du traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
EIG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patients dont le grade maximal de l'EI était			
Léger	6 (42,9)	6 (42,9)	7 (50,0)
Modéré	4 (28,6)	4 (28,6)	7 (50,0)
Sévère	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Engageant le pronostic vital	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Les EI les plus fréquemment (> 10%) rapportés lors des 28 premiers jours de l'étude ont été fièvre (21,4%) et rash (14,3%). Ceux rapportés lors de la phase d'extension ont été fièvre (6 patients, 42,9%), infection auriculaire (4 patients, 28,6%) et rash (5 patients, 21,4%).

Un total de 6 EI liés au traitement a été rapporté pour 5 patients (35,7%) lors de l'étude PTC124-GD-030-DMD. Il s'agissait de flatulence pour 2 patients (14,3%), malaise pour 1 patient (7,1%), rash pour 3 patients (21,4%)

6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)¹⁴

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Potentialisation de la toxicité rénale des aminoglycosides - Variations du profil lipidique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie systémique - Toxicité rénale - Toxicité hépatique - Hibernome - Tumeurs malignes
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - 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

¹⁴ Version (7.1) datée du 23 février 2018.

6.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR disponible, qui couvre la période de 1^{er} Aout 2017 au 31 Juillet 2018, n'a pas mis en évidence de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu de TRANSLARNA (ataluren).

6.3.4 Données issues du RCP

« Le profil de sécurité de l'ataluren est basé sur les données consolidées de deux études randomisées, en double aveugle contrôlées par placebo, de 48 semaines, menées sur un total de 232 patients masculins atteints de dystrophie musculaire de Duchenne causée par une mutation non-sens (DMDns) traités à la dose recommandée de 40 mg/kg/jour (10, 10, 20 mg/kg ; n = 172) ou à la dose de 80 mg/kg/jour (20, 20, 40 mg/kg; n = 60), comparés aux patients traités par placebo (n = 172).

Les effets indésirables les plus fréquents dans les 2 études contrôlées par placebo étaient des vomissements, diarrhées, nausées, céphalées, douleur abdominale haute et flatulence, tous se produisant chez $\geq 5\%$ des patients traités par ataluren. Dans les deux études, 1 patient sur les 232 (0,43%) traités par ataluren a interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable (constipation), et 1 patient sur les 172 (0,58%) sous placebo a interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable (progression de la maladie : perte de la fonction ambulatoire).

Une étude en ouvert a été menée sur des patients âgés de 2 à 5 ans (n=14) en vue d'évaluer la pharmacocinétique (pharmacokinetics, PK) et la sécurité d'emploi de l'ataluren. Une fréquence plus élevée de malaise (7,1 %), de pyrexie (42,9 %), d'infection auriculaire (28,6 %) et d'éruption cutanée (21,4 %) a été rapportée chez les patients âgés de 2 à 5 ans par rapport à ceux âgés de 5 ans et plus. Ces affections sont toutefois rapportées plus souvent chez les jeunes enfants en général. Les données relatives à la sécurité d'emploi relevées sur 28 semaines de traitement ont montré un profil de tolérance similaire de l'ataluren chez les patients de 2 à 5 ans par rapport à celui des patients âgés de 5 ans et plus.

Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée, et aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été signalé chez les patients traités par ataluren dans ces 2 études. »

6.3.5 Autres informations

Sans objet.

06.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT

Aucune information relative à l'étude post-inscription demandée par la Commission lors des évaluations de TRANSLARNA (ataluren) chez les patients de 5 ans et plus, n'a été fournie par le laboratoire dans le cadre du présent avis.

06.5 Données d'utilisation

TRANSLARNA (ataluren) est disponible uniquement par le biais de la rétrocession. Aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire.

06.6 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TRANSLARNA (ataluren) en granulés pour suspension buvable dans une extension d'indication chez les patients ambulatoires âgés de 2 ans à 5 ans dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la

dystrophine repose sur les résultats à 28 semaines d'une étude de phase II réalisée en ouvert chez 14 enfants. Cette étude a évalué la tolérance en tant que critère de jugement principal, l'efficacité et la pharmacocinétique en tant que critères de jugement secondaires.

► Discussion

Les données d'efficacité chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans sont issues d'analyses descriptives de multiples critères de jugement secondaires dont il est difficile de tirer des conclusions. L'évaluation de l'efficacité après 28 semaines de traitement est peu pertinente compte tenu des caractéristiques de l'évolution de cette maladie. Une évaluation après 2 ans de traitement aurait été plus adaptée. L'ampleur des évolutions constatée sur les différents critères cliniques fonctionnels apparaît très faible, mais avec toutefois une évolution homogène de ces critères suggérant une faible amélioration avec TRANSLARNA (ataluren). A titre informatif, les résultats de l'étude de phase II ont été mis en perspective avec ceux issus d'une cohorte historique CINRG. Toutefois, on dispose de peu d'informations sur les modalités de sélection et de prise en charge thérapeutique des patients de cette cohorte. En particulier, les caractéristiques des patients de cette cohorte diffèrent de celles des patients inclus dans l'étude, notamment concernant le taux de prescription de corticoïdes. Un traitement par corticostéroïdes lors de l'inclusion était rapporté pour 6 patients (43%) de l'étude de phase II versus 9 patients (29%) de la cohorte. De ce fait, cette mise en perspective des résultats de l'étude de phase II avec ceux de la cohorte historique présente un intérêt limité.

Aucun résultat sur l'impact éventuel de TRANSLARNA (ataluren) sur la qualité de vie n'est disponible.

En termes de tolérance, le profil connu comprenait une prédominance d'événements indésirables gastro-intestinaux (vomissements, douleurs abdominales et diarrhées). Chez l'enfant âgé de 2 ans à 5 ans, les EI les plus fréquemment (> 10%) rapportés lors des 28 premiers jours de l'étude de phase II ont été fièvre (21,4%) et rash (14,3%). Ceux rapportés lors de la phase d'extension ont été fièvre (6 patients, 42,9%), infection auriculaire (4 patients, 28,6%) et rash (5 patients, 21,4%).

Un total de 6 EI liés au traitement a été rapporté pour 5 patients (35,7%) lors de l'étude. Il s'agissait de flatulence pour 2 patients (14,3%), malaise pour 1 patient (7,1%), rash pour 3 patients (21,4%)

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, des limites en termes de transposabilité des résultats à plus long terme et de l'absence d'évaluation de la qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact de TRANSLARNA (ataluren) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des enfants âgés de 2 ans et plus.

En conséquence, TRANSLARNA (ataluren) apporte une réponse très partielle au besoin de santé médical mal couvert.

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact de TRANSLARNA (ataluren) sur l'organisation des soins.

06.7 Programme d'études

Les études en cours sont les suivantes :

- L'étude de phase III PTC124-GD-019-DMD (019), internationale, multicentrique, en ouvert a pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du traitement par ataluren chez les patients atteints de DMD résultant d'une mutation non-sens (Date de début : Avril 2012. Rapport final soumis à l'EMA le 29/08/2018 dans le cadre de la variation visant à modifier l'indication pour inclure les patients qui ne peuvent plus marcher¹⁵)

¹⁵ En date du 27/06/2019, l'EMA a refusé une modification de l'indication AMM de Translarna (ataluren) qui visait à ajouter le traitement des patients avec dystrophie musculaire de Duchenne qui ne sont plus capables de marcher. Le laboratoire a fait appel de cette décision. L'EMA devrait se prononcer à nouveau fin octobre 2019. Le rapport d'étude PTC124-GD-019-DMD est l'un des éléments qui ont été apportés en appui de cette demande de modification d'indication.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/translarna>

- L'étude d'extension PTC124-GD-020e-DMD (020e) de l'étude 020 a pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du traitement par ataluren chez les patients ambulatoires âgés de ≥ 7 à ≤ 16 ans atteints de DMD résultant d'une mutation non-sens du gène de la dystrophine et précédemment inclus dans l'étude 020 (Date de début : mars 2014, 219 patients inclus. Rapport final soumis à l'EMA le 6/08/2019).
- La fin de l'étude PTC124-GD-041-DMD dans le cadre de l'AMM conditionnelle, initialement prévue au 1^{er} trimestre 2021, a été reportée à 2022. La mise à disposition du rapport final d'étude est prévue en septembre 2022.

Aucune de ces études n'a inclus de patients dans le groupe d'âge (2 ans à moins de 5 ans) faisant l'objet du présent avis.

L'EMA a demandé d'inclure dans le registre STRIDE des patients âgés de 2 à 5 ans.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 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 modifié 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. Les recommandations internationales⁷ préconisent le recours aux glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone) quel que soit l'âge du patient et avant le déclin de la déambulation. Toutefois, ce traitement a de nombreux effets indésirables chez le jeune enfant et dans le contexte d'une prescription au long cours.

Place de TRANSLARNA (ataluren) 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 probante de son efficacité sur la base des données fournies, mais en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée, de l'intérêt supposé de débiter le traitement par l'ataluren chez les enfants de la tranche d'âge 2 ans à 5 ans et compte tenu d'une tolérance acceptable, TRANSLARNA (ataluren) 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 (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 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 (ataluren) entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de TRANSLARNA (ataluren) 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.
- ▶ TRANSLARNA (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 probante de son efficacité sur la base des données fournies, mais en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM validée, de l'intérêt supposé de débiter le traitement par l'ataluren chez les enfants de la tranche d'âge 2 ans à 5 ans et compte tenu d'une tolérance acceptable, TRANSLARNA (ataluren) 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.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la dystrophie musculaire de Duchenne,
 - de sa prévalence/son incidence,
 - du besoin médical mal couvert,
 - de l'absence de données sur le parcours de soins et/ou de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, événements indésirables, ...),
 - de la très partielle réponse au besoin médical identifié,
- TRANSLARNA (ataluren) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRANSLARNA (ataluren) est faible dans l'extension d'indication de l'AMM.

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'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 15%**

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité reposant sur l'évaluation après 28 semaines de traitement de critères cliniques fonctionnels qui étaient des critères de jugement secondaires, issus d'une étude de phase II, ouverte, non comparative,
- de la faible ampleur des évolutions constatées sur les différents critères cliniques fonctionnels, mais avec toutefois une évolution homogène de ces critères suggérant une faible amélioration avec TRANSLARNA,
- des limites d'interprétation de ces résultats compte tenu de l'absence de groupe contrôle,
- de la difficulté d'interprétation de la mise en perspective des résultats de l'étude de phase II avec ceux d'une cohorte historique,
- du profil de tolérance de TRANSLARNA qui apparaît favorable,
- du besoin médical identifié mal couvert,

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 2 ans à 5 ans, qui comprend notamment des corticostéroïdes et soins de support.

08.3 Population cible

La population cible de TRANSLARNA (ataluren) dans l'extension d'indication correspond aux patients ambulatoires âgés de 2 ans à 5 ans atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne, qui résulte d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine.

D'après l'INSEE, la population de garçons âgée de 2 ans à 4 ans est estimée à 1 197 944 en France au 1^{er} Janvier 2018.

La prévalence de la DMD est estimée à 4,78/100 000 garçons avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,94 et 11,81/100 000¹⁶, ainsi le nombre de garçons atteints de DMD et âgés de ≥ 2 à <5 ans peut être estimé entre 23 et 141.

La proportion de patients ayant une mutation non-sens est estimée à 13%^{1,2} soit un total de 3 à 18 patients atteints de DMD résultant d'une mutation non-sens et âgés de ≥ 2 à <5 ans.

La DMD concernerait entre 1/3 600 à 1/6 000 naissances masculines par an dont 13% ayant une mutation non-sens, soit après extrapolation sur la base du nombre de naissances masculines vivantes en 2017 (373 716), 4 à 8 naissances chaque année.

Sur cette base, la population cible de TRANSLARNA peut-être estimée au maximum à 20 patients dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de DMD résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine âgés de ≥ 2 à <5 ans.

¹⁶ Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L et al. «A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy,» *Neuromuscul Disord.*, vol. 6, pp. 482-91, 2014.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.

► Demandes de données

Dans son avis du 05/07/2017, 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. Cette date a été décalée à 2022 (cf. paragraphe 06.7). 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. La Commission souhaite que les résultats portent également sur les patients appartenant à la tranche d'âge concernée par l'extension d'indication (de 2 ans à 5 ans) et que le registre existant de cette maladie soit exploité.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 2 octobre 2019 Date d'adoption : 23 octobre 2019
Partie prenante	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>TRANSLARNA 125 mg, granulés pour suspension buvable B/30 (CIP : 34009 279 591 4 1)</u> <u>TRANSLARNA 250 mg, granulés pour suspension buvable B/30 (CIP : 34009 279 592 0 2)</u> <u>TRANSLARNA 1000 mg, granulés pour suspension buvable B/30 (CIP : 34009 279 593 7 0)</u>
Demandeur	Laboratoire PTC THERAPEUTICS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 31/07/2014 Date des rectificatifs et teneur : 23/07/2018 (extension d'indication) AMM conditionnelle ¹⁷ Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (27/05/2005) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie Liste rétrocession ¹⁸
Classification ATC	M Système musculo-squelettique M09 Autres médicaments des troubles du système musculo-squelettique M09A Autres médicaments des troubles du système musculo-squelettique M09AX Autres médicaments des troubles du système musculo-squelettique M09AX03 ataluren

¹⁷ L'AMM conditionnelle a été renouvelée en date du 25/07/2019. Les résultats de l'étude PTC124-GD-041-DMD devront être disponibles en septembre 2022 (cf. paragraphe 06.7).

¹⁸ TRANSLARNA est pris en charge en France au titre du dispositif "Post-ATU" (article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale) et est, de ce fait, inscrit sur la liste de rétrocession.