

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TRANSLARNA (ataluren), ARN interférant

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les enfants ≥ 5 ans

L'essentiel

- ▶ TRANSLARNA a l'AMM dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens du gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de ≥ 5 ans.
- ▶ En l'absence de démonstration de son efficacité par rapport au placebo sur le déclin du périmètre de marche, 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.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge médicamenteuse de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) s'intègre dans une prise en charge globale et multidisciplinaire.

Les corticostéroïdes (prednisolone, prednisone ou déflazacort), lorsqu'ils sont utilisés, doivent être instaurés au moment où le développement moteur de l'enfant commence à ralentir, ce qui correspond généralement à l'âge de 5-7 ans. Les complications dues à l'utilisation de corticostéroïdes doivent être prises en charge et incluent la prise en charge du surpoids, l'administration d'antagonistes H2 pour la protection de la muqueuse gastrique, un suivi régulier et un traitement de l'ostéoporose ainsi qu'un bilan ophtalmologique pour diagnostiquer cataracte et glaucome.

Un contrôle régulier de la fonction cardiaque permet de décider d'un traitement précoce par un inhibiteur 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.

■ **Place des spécialités 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. 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.

Données cliniques

- Lors du précédent examen en janvier 2015, la Commission a évalué l'efficacité et la tolérance de TRANSLARNA à partir des données d'une étude de phase IIb versus placebo. Cette étude avait inclus 174 patients, randomisés en trois groupes : ataluren 40 mg/kg/j, ataluren 80 mg/kg/j et placebo. L'analyse principale n'avait pas montré de différence significative entre les groupes ayant reçu l'ataluren et le groupe placebo sur le périmètre de marche moyen au test de la marche de 6 minutes.
La Commission a mentionné qu'elle souhaitait réévaluer TRANSLARNA avec les données cliniques actualisées 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 ce cadre, 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. Dans une étude ayant inclus 230 patients âgés de 7 à 14 ans atteints de DMD avec mutations non sens du gène de la dystrophine l'efficacité d'ataluren par rapport au placebo a été évaluée à 48 semaines. A partir d'un périmètre de marche au

test de marche de six minutes de 363 mètres à l'inclusion, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été observée à 48 semaines (critère de jugement principal).

- Les effets indésirables les plus fréquents à la dose recommandée ont été des nausées, des vomissements et des céphalées.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TRANSLARNA est faible.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 juillet 2017 (CT-15820) disponible sur www.has-sante.fr

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

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