

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 janvier 2015

TRANSLARNA 125, granulé pour suspension buvable

B/30 sachets (CIP : 34009 279 591 4 1)

TRANSLARNA 250, granulé pour suspension buvable

B/30 sachets (CIP : 34009 279 592 0 2)

TRANSLARNA 1000 mg, granulé pour suspension buvable

B/30 sachets (CIP : 34009 279 593 7 0)

Laboratoire PTC THERAPEUTICS Limited

DCI	Ataluren
Code ATC	Non encore attribué
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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	Modéré
ASMR	<p>Au vu des données disponibles, qui suggèrent :</p> <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, <p>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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p>
Recommandations	<p>► Demandes de données La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai de un an au vu des données cliniques actualisées (étude de phase III en cours).</p> <p>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.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission est favorable au statut de médicament d'exception.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>31 juillet 2014 (procédure centralisée) - Statut de médicament orphelin (date de désignation : 27 mai 2005)</p> <p><u>AMM conditionnelle</u> : le laboratoire s'est engagé à terminer l'étude de phase III (étude PTC124-GD-020-DMD), contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance d'ataluren 10,10,20 mg/kg sur 48 semaines de traitement, chez des patients souffrant d'une dystrophie musculaire de Duchenne avec mutation non-sens actuellement en cours. Le rapport final de cette étude devrait être soumis à l'EMA au 4^{ème} trimestre 2015.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>ATU de cohorte depuis le 23 juillet 2014. La rétrocession au titre de l'ATU a été accordée à compter du 23 juillet 2014.</p>
Classification ATC	En cours

02 CONTEXTE

TRANSLARNA est le premier médicament bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Il s'agit d'un ARN interférant la lecture des codons stop prématurés, permettant la transcription de l'ensemble du gène de la dystrophine et la synthèse de la protéine correspondante, qui sera quasi native.

TRANSLARNA est destiné au petit groupe de patients dont la maladie est provoquée par un défaut génétique spécifique (mutation non-sens, codon STOP) dans le gène de la dystrophine (environ 13% des cas), qui arrête prématurément la production d'une protéine dystrophine normale. Son AMM est restreinte aux enfants ambulateurs de plus de 5 ans, soit environ 80 malades en France.

Etant donné le faible nombre de patients touchés par la DMD, TRANSLARNA a reçu la désignation de « médicament orphelin » le 27 mai 2005.

Cette spécialité est disponible sous la forme de granulés (100, 250 et 1 000 mg) à prendre par voie orale, trois fois par jour, et la dose recommandée est de 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).

TRANSLARNA a reçu une AMM conditionnelle sur la base d'une étude de phase II, dans l'attente des résultats d'une étude confirmatoire de phase III. Selon le laboratoire, la phase de recrutement de cette étude de 48 semaines s'est achevée le 9 septembre 2014.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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 ambulateurs âgés de 5 ans ou plus (voir rubrique 5.1 du RCP). L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulateurs.

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). »

04 POSOLOGIE

Posologie :

L'ataluren doit être administré par voie orale en 3 prises quotidiennes.

La première dose doit être prise le matin, la seconde à midi et la troisième le soir. Les intervalles posologiques recommandés sont de 6 heures entre la dose du matin et celle du midi, de 6 heures entre la dose du midi et celle du soir, et de 12 heures entre la dose du soir et la première dose le lendemain.

La dose recommandée est de 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).

Translarna est disponible en sachets de 125 mg, 250 mg ou 1 000 mg. Le tableau ci-dessous donne des informations sur le/les dosage(s) de sachet à utiliser pour préparer la dose recommandée par tranche de poids.

Intervalle de poids (kg)		Nombre de sachets								
		Matin			Midi			Soir		
		Sachets de 125 mg	Sachets de 250 mg	Sachets de 1 000 mg	Sachets de 125 mg	Sachets de 250 mg	Sachets de 1 000 mg	Sachets de 125 mg	Sachets de 250 mg	Sachets de 1 000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Dose en retard ou oubliée

En cas de retard dans l'administration d'ataluren de moins de 3 heures par rapport à l'horaire de prise du matin ou du midi, ou de moins de 6 heures par rapport à l'horaire de prise du soir, la dose doit être prise sans changer l'horaire habituel de prise des doses suivantes. En cas de retard de plus de 3 heures par rapport à l'horaire de prise du matin ou du midi, ou de plus de 6 heures par rapport à l'horaire de prise du soir, la dose ne doit pas être prise et les patients doivent reprendre leur programme de prise aux horaires habituels. Les patients ne doivent pas prendre de dose double ou supplémentaire pour compenser une dose oubliée. Il est important d'administrer la bonne dose. L'augmentation de la dose au-delà de la dose recommandée peut être associée à une diminution de l'efficacité.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ataluren chez des patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ataluren chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Translarna chez les enfants de 6 mois à 5 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Translarna doit être administré par voie orale après sa mise en suspension dans un liquide ou des aliments semi-solides. Les sachets doivent être ouverts seulement au moment de la préparation

de la dose. Le contenu intégral de chaque sachet doit être mélangé avec au moins 30 ml de liquide (eau, lait, jus de fruits) ou 3 cuillères à soupe d'aliment semi-solide (yaourt ou compote de pommes). La dose préparée doit être bien mélangée avant l'administration. La quantité d'aliment liquide ou semi-solide peut être augmentée selon les préférences du patient. Les patients doivent prendre l'intégralité de la dose.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

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. 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 à 1/3 500 naissances.

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 des mollets (signe de Gowers positif). Monter des escaliers devient difficile avec des chutes fréquentes et fractures pouvant accélérer la perte de la marche. La marche devient impossible entre 6 et 13 ans, la moyenne étant de 9,5 ans chez les patients non traités par des corticostéroïdes. Une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire restrictive peuvent entraîner le décès pendant l'adolescence.

Entre 5 et 10 ans, âge ciblé par l'AMM, les symptômes sont purement moteurs. Le suivi se fait en consultations biannuelles, il n'y a d'hospitalisation qu'en cas de fracture.

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 des corticoïdes limitent l'emploi prolongé d'une telle thérapeutique.

Les corticostéroïdes (prednisolone, prednisone ou déflazacort) doivent être administrés 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 stéroïdes doivent être prises en charge et incluent 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. Un contrôle cardiaque régulier permet un traitement précoce par des inhibiteurs ACE. La chirurgie peut être indiquée pour corriger la 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 tôt à l'âge adulte.

Tous ces éléments soulignent la lourdeur de la prise en charge de tels patients, qui implique nécessairement une coopération parfaite de l'enfant, de sa famille, et de son entourage.

Aussi, il existe un besoin thérapeutique majeur pour la prise en charge de cette pathologie.

¹ Fardeau M. Dystrophies musculaires progressives : Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). *IN : PIERRE GODEAU : TRAITE DE MEDECINE*. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004 : 2359-60.

² Dystrophie musculaire de Duchenne : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=98896&lng=FR

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à l'ataluren disposant d'une AMM dans la DMD.

Les corticostéroïdes (prednisone, prednisolone et deflazacort) sont utilisés dans le but de ralentir la perte de la fonction motrice.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont particulièrement utilisés en France pour prévenir l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

► Conclusion :

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent de TRANSLARNA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Europe	Oui	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). 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).
Etats Unis	Non	Discussions en cours avec la FDA

► Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume Uni	Oui (31/07/2014)	Périmètre de l'AMM

08 TESTS, ACTES & DISPOSITIFS MEDICAUX ASSOCIES

L'administration de TRANSLARNA ne peut se faire qu'après identification d'une mutation non-sens. Cette identification ne nécessite cependant pas de test supplémentaire à la prise en charge usuelle dans la mesure où tous les patients ayant des manifestations cliniques compatibles avec une dystrophie musculaire de Duchenne bénéficient en France d'un séquençage du gène à la recherche d'une mutation.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie principalement sur une étude de phase IIb (étude PCT124-GD-007-DMD), contrôlée versus placebo ayant évaluée l'efficacité et la tolérance du PTC124 (ataluren) chez 174 patients souffrant d'une dystrophie musculaire de Duchenne liée à une mutation non-sens.

Les autres études réalisées dans l'indication sont toutes des études non comparatives.

- une étude (PCT124-GD-004-DMD) portant sur la production de dystrophine, et non sur le bénéfice clinique, dans laquelle trois doses d'ataluren en trois prises par jour ont été testés (4-4-8 mg/kg ; 10-10-20 mg/kg ; 20-20-40 mg/kg) pendant 28 jours. L'augmentation quantitative de dystrophine a été de 11,0%, avec 61% (23/38) des patients répondant au traitement. La variation moyenne de l'augmentation de dystrophine a été la même pour les trois groupes de traitement et aucune relation dose réponse n'a été observée dans cette étude.
- trois autres études (PCT124-GD-004e/007e/008-DMD), dans lesquelles les patients étaient traités à la posologie de 80 mg/kg (20, 20, 40 mg/kg), ont été interrompues après la levée de l'aveugle dans l'étude PCT124-GD-004-DMD et le constat de l'absence d'efficacité de l'ataluren à cette posologie (posologie non retenue par l'AMM).
- Deux études de suivi sont actuellement en cours,
 - étude PCT124-GD-016-DMD : destinée à la poursuite du traitement à la posologie de 40 mg/kg (10, 10, 20 mg/kg) chez les patients préalablement traités à la posologie de 80 mg/kg (20, 20, 40 mg/kg) dans les études PCT124-GD-004/004e/007/007e/008-DMD,
 - étude PCT124-GD-019-DMD : destinée à la poursuite du traitement chez les patients traités à la posologie de 40 mg/kg (10, 10, 20 mg/kg) dans les études PCT124-GD-007/007e-DMD.

Ces études ne seront pas décrites du fait de leur absence de valeur informative en termes d'efficacité à la posologie retenue dans l'AMM ou du fait qu'elles soient toujours en cours.

L'analyse de la tolérance repose sur les données de l'étude PCT124-GD-007-DMD ainsi que sur l'ensemble des études disponibles dans la DMD et dans la mucoviscidose liées à une mutation non-sens.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude PCT124-GD-007-DMD

Objectif et méthodologie de l'étude

Objectif principal de l'étude	Evaluer les effets d'ataluren sur la marche.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle. La randomisation était stratifiée selon l'âge (<9 ans ou ≥ 9 ans), le traitement concomitant par corticostéroïdes et la performance du test de marche de 6 minutes (6MWT) (≥350 m ou <350 m)
Population étudiée	Patients de sexe masculin souffrant d'une dystrophie musculaire de Duchenne liée à une mutation non-sens.
Critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> <ul style="list-style-type: none">• Age ≥ 5 ans• Phénotype compatible avec une maladie de Duchenne ou une maladie de Becker• Présence d'une mutation non-sens déterminée par séquençage sur le gène codant pour la dystrophine• Capacité à parcourir ≥ 75 mètres sans aide lors 6MWT d'éligibilité <u>Critères de non-inclusion</u> <ul style="list-style-type: none">• Traitement par un aminoglycoside dans les 3 mois précédant l'étude,• Instauration d'une corticothérapie dans les 6 mois précédant l'étude ou modification d'une corticothérapie en cours dans les 3 mois précédant l'étude

	<p>en dehors d'une adaptation de la dose au poids,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modification du traitement d'une éventuelle insuffisance cardiaque dans les 3 mois précédant l'étude, • Traitement par la warfarine dans le mois précédant l'étude, • Assistance ventilatoire dans la journée, • Insuffisance cardiaque de grade C ou D dans la classification de l'ACC/AHA ou présence à l'échocardiographie d'une myopathie avec un retentissement clinique significatif.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Ataluren 40 mg/kg/j, en 3 prises/j (10/10/20 mg/kg), • Ataluren 80 mg/kg/j, en 3 prises/j (20/20/40 mg/kg), • Placebo : 3 prises par jour <p>L'intervalle conseillé entre les prises était de 6 h dans la journée et de 12 h la nuit.</p> <p>Le traitement à l'étude était administré pendant 48 semaines.</p> <p>Une corticothérapie était autorisée si introduite plus de 6 mois avant le début de l'étude</p>
Critère de jugement principal	Variation de la distance parcourue en 6 minutes mesurée au cours d'un test de marche de 6 minutes (6MWT)
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Fonction motrice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epreuves fonctionnelles minutées (EFM) : temps passé d'une position couchée à une position debout, pour parcourir 10 m en courant/marchant, pour monter 4 marches d'escalier, pour descendre 4 marches d'escalier, • Force musculaire des membres supérieurs et inférieurs évaluée par myométrie, • Activité pédestre dans la vie quotidienne mesurée par podomètre <p>Paramètres mesurés par le patient (Patient-reported outcomes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualité de vie mesurée à l'aide de l'échelle PedsQL(23 questions) avec un module dédié à l'appréciation de la fatigue (18 questions), remplis par le patient ou son accompagnateur, • Satisfaction vis-à-vis du traitement mesurée à l'aide de l'échelle TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication), • Chutes accidentelles au cours de la marche. <p>Fonction cognitive mesurée par le Digit Span Task</p> <p>Fonction cardiaque mesurée par la fréquence cardiaque</p> <p>Tolérance</p> <p>Expression musculaire de dystrophine</p> <p>Niveau de CPK plasmatique</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le test de la marche de 6 min (6MWT) n'ayant pas été étudié chez des enfants souffrant d'une DMD, la distance potentiellement parcourue par des enfants non traités a été extrapolée à partir des données du teste de marche de 10 minutes. Une distance de 270 a ainsi été calculée et il a été estimé qu'une amélioration de 30 m serait cliniquement significative.</p> <p>La déviation standard du 6MWT dans la DMD n'étant pas connue, une valeur de 50 m a été retenue.</p> <p>Ainsi, en considérant qu'une amélioration de 30 m au 6MWT serait observée entre le début et la fin de l'étude, que la déviation standard serait de 50 m, que la randomisation se ferait selon un schéma 1:1:1, le nombre de sujets nécessaire a été évalué à 150 en utilisant un test t bilatéral de Dunnett avec une puissance > 85% et un risque α à 0.042. Ce niveau de 0,042 lors de l'analyse finale tenait compte de la consommation du risque α lors d'une analyse intermédiaire.</p> <p>En supposant un nombre d'arrêt prématuré de l'ordre de 10%, le nombre de sujets à inclure a été porté à 165, soit 55 patients par groupe.</p>
Analyse statistique	Une analyse selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) a été réalisée dans la population en intention de traiter (ITT) : ensemble des patients randomisés avec un 6MWT validé à l'inclusion et au moins une visite post-inclusion réalisée.

Résultats

Population de l'étude

174 patients de sexe masculin âgés de 5 à 20 ans, ont été randomisés (ratio 1:1:1) et ont reçu de l'ataluren ou un placebo pendant 48 semaines :

- 57 patients recevant le placebo,
- 57 patients recevant l'ataluren 40 mg/kg/j (en trois prises de 10, 10, 20 mg/kg/j)
- 60 patients recevant l'ataluren 80 mg/kg/j (en trois prises de 20, 20, 40 mg/kg/j).

Parmi ces patients, 173 ont terminé l'étude et un patient du groupe ataluren 80 mg/kg/j a arrêté prématurément le traitement à 6 semaines en raison d'une déviation au protocole.

La majorité (90%) des patients inclus était de race blanche. Tous les patients étaient ambulatoires (le caractère ambulatoire est défini comme la capacité à marcher sur ≥ 75 mètres sans l'aide de dispositifs d'assistance lors d'une épreuve de marche de 6 minutes (6-minute Walk Test, 6MWT)) et avaient une « mutation non-sens » documentée dans le gène de la dystrophine, détectée par le séquençage du gène. L'âge médian au diagnostic de la maladie était de 4 ans dans le groupe placebo contre 3 et 3,5 ans dans les groupes ataluren 40 mg/kg/j et ataluren 80 mg/kg/j. La majorité des patients étaient âgés de moins de 9 ans et avaient une performance du 6MWT ≥ 350 m et 70% recevaient une corticothérapie concomitante. La corticothérapie était instaurée en moyenne $33,1 \pm 23,7$ mois avant l'inclusion pour les patients du groupe placebo contre $21,0 \pm 23,7$ mois et $29,20 \pm 19,9$ mois pour les patients des groupes ataluren 40 mg/kg/j et ataluren 80 mg/kg/j. Aucun patient n'a interrompu la corticothérapie en cours durant l'étude. Par ailleurs, 21 patients (12%) recevaient à l'inclusion un traitement par IEC ou par ARA. Les données relatives à la stratification sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données relatives à la stratification à l'inclusion

Critères	Groupe de traitement		
	Placebo	Ataluren 10,10, 20 mg/kg	Ataluren 20, 20, 40 mg/kg
	N=57	N=57	N=60
Groupe d'âge, n (%)			
< 9 ans	32 (56)	32 (56)	34 (57)
≥ 9 ans	25 (44)	25 (44)	26 (43)
Traitement concomitant par corticostéroïdes, n (%)			
Oui	40 (70)	41 (72)	43 (72)
Non	17 (30)	16 (28)	17 (28)
Distance parcourue au Test de la marche de 6 min (6MWD),			
≥ 350 m, n (%)	34 (60)	32 (56)	33 (55)
< 350 m, n (%)	23 (40)	25 (44)	27 (45)
Moyenne (ET)	359,6 (87,7)	350,0 (97,6)	358,2 (104,0)
Médiane (Etendu)	354,0 (159-533)	362,1 (75-525)	368,0 (90-554)

Efficacité

Critère principal : Variation de la distance moyenne parcourue au 6MWT au cours de l'étude

Les résultats de l'analyse principale pré-définie dans le protocole, réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) sur la population ITT sont présentés dans le tableau 2. A la semaine 48, la distance moyenne parcourue au test de la marche de 6 min (6MWT) n'a pas été statistiquement différente entre les groupes ayant reçu l'ataluren et le groupe placebo.

Tableau 2 : Résultats du 6MWD à 48 semaines (analyse ITT selon un modèle MMRM)

Variation de la distance moyenne parcourue au 6MWT ^{a,b}	Ataluren 40 mg/kg/j versus placebo				Ataluren 80 mg/kg/j versus placebo			
	Différence moyenne (en mètres)	IC 95%	p ^c		Différence moyenne (en mètres)	IC 95%	p ^c	
			P nominal	P ajusté			P nominal	P ajusté
6MWD non transformé	26,4	[- 4,2 ; 57,1]	0,0905	0,1592	-0,1	[-30,4 ; 30,2]	0,9956	1,0000
6MWD transformé en rangs	-	-	0,1490	0,2539	-	-	0,4756	0,6959

^a L'analyse du 6MWD transformé en rangs a été considérée comme principale en raison de la distribution non-normale des données du 6MWD non transformé

^b Modèle MMRM : 6MWD = 6MWD à l'inclusion (covariable) + groupe + visite + visit*groupe + âge (<9 versus ≥ 9)

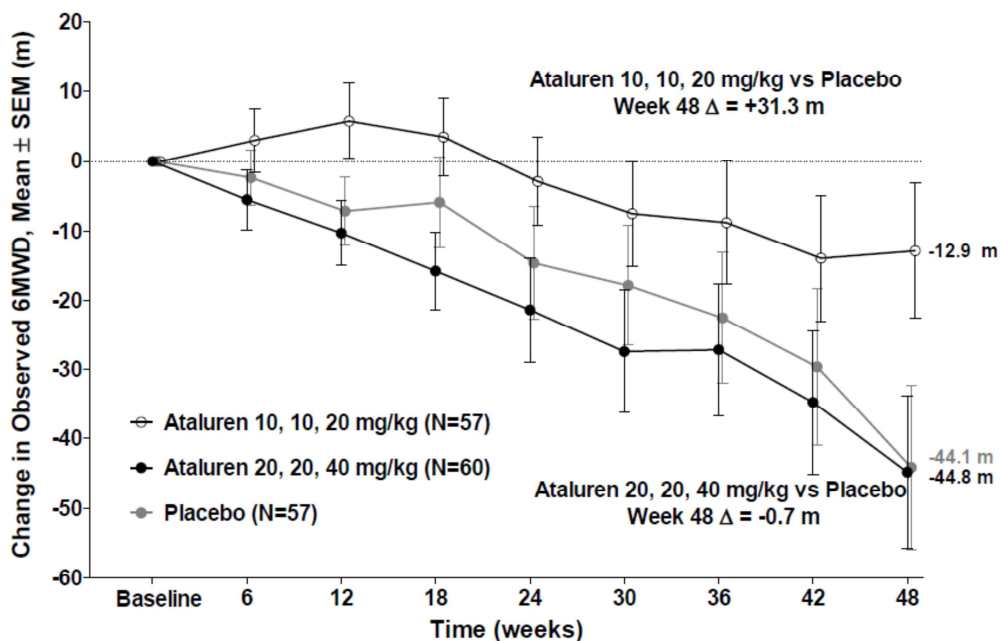
^c Le test de Dunnett's a été appliqué pour tenir compte de la comparaison de deux doses par rapport au placebo

Une analyse post-hoc a été réalisée sur une population ITT corrigée (ITTc), après correction des valeurs initiales du 6MWT de deux patients pour lesquels les tests d'inclusion étaient considérés comme non valides au regard du protocole (analyse retenue par l'EMA pour l'octroi de l'AMM).

Cette analyse a montré à la semaine 48, une baisse de 12,9 mètres de la distance parcourue au test de la marche (6MWT) chez les patients du groupe ataluren 40 mg/kg/j, de 44,8 mètres chez les patients du groupe ataluren 80 mg/kg/j contre une baisse de 44,1 mètres dans le groupe

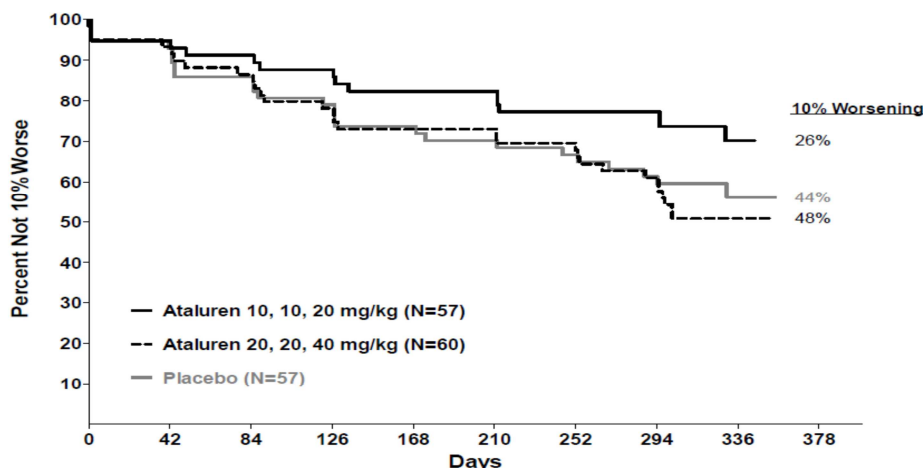
placebo. Ainsi, la variation moyenne observée par rapport à l'inclusion était plus favorable de 31,3 m (IC 95% [5,1 ; 58,3]), pour le groupe ataluren 40 mg/kg/j par rapport au groupe placebo (p nominal = 0,028), mais cette différence n'est pas statistiquement significative après ajustement pour comparaison multiple (p ajusté = 0,056). Il n'a pas été observé de différence entre la posologie la plus élevée (80 mg/kg/j) et le placebo. Les variations observées par rapport à l'inclusion à chacune des visites sont indiquées dans la Figure 1.

Figure 1 : Variation de la distance moyenne parcourue au 6MWT au cours de l'étude (population ITTc)



Une analyse post-hoc du délai avant une dégradation permanente de la marche (valeur du 6MWD) de 10 % a montré que 26 % des patients du groupe ataluren 40 mg/kg/j présentaient une progression à la semaine 48 contre 44 % dans le groupe placebo (p nominal = 0,039), mais la différence n'est pas statistiquement significative après ajustement (p = 0,078). Il n'a pas été observé de différence entre ataluren 80 mg/kg/j et placebo (Figure 2).

Figure 2 : Délai d'apparition d'une aggravation persistante de 10% (population ITTc)



Les résultats selon les critères de stratification sont rapportés dans le Tableau 3. Les résultats appartiennent plus favorables pour les patients âgés de moins de 9 ans par rapport à ceux âgés de 9 ans ou plus, pour les patients recevant des corticostéroïdes par rapport à ceux n'en recevant pas et pour les patients dont la performance au test de la marche à l'inclusion est inférieure à 350 mètres par rapport à ceux dont la performance est supérieure ou égale à 350 mètres.

Tableau 3 : Résultats du 6MWT en fonction des critères de stratification

	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg versus placebo				Ataluren 20, 20, 40 mg/kg versus placebo			
	N Ataluren / placebo	Différence moyenne (en mètres)	IC 95%	p	N Ataluren / placebo	Différence moyenne (en mètres)	IC 95%	p
Selon l'âge								
< 9 ans	32 / 32	+43	[8 ; 78]	0,0168	34 / 32	+2	[-33 ; 37]	0,9093
≥ 9 ans	25 / 25	+16	[-25 ; 56]	0,4327	26 / 25	-6	[-45 ; 33]	0,7622
Selon traitement concomitant par corticostéroïdes								
Oui	41 / 40	+40	[8 ; 71]	0,0156	43 / 40	+8	[-24 ; 40]	0,6219
Non	16 / 17	+13	[-37 ; 63]	0,6085	17 / 17	-24	[-73 ; 25]	0,3329
Selon la valeur du test de la marche (6MWD) à l'inclusion								
< 350 m	25 / 22	+60	[18 ; 102]	0,0053	27 / 22	+10	[-31 ; 51]	0,6220
≥ 350 m	32 / 35	+13	[-21 ; 48]	0,4458	35 / 35	-6	[-40 ; 29]	0,7441

Critères secondaires

Epreuves fonctionnelles minutées (EFM)

Les résultats des EFM minutées sont rapportés dans le Tableau 4 et la Figure 3.

Figure

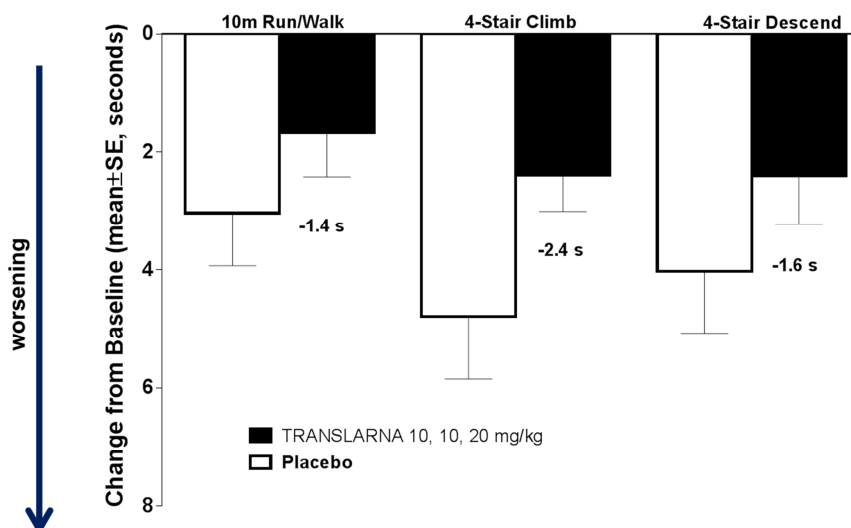
A l'issue des 48 semaines de traitement :

- le temps moyen nécessaire pour monter quatre marches a augmenté de 2,4 secondes dans le groupe ataluren 40 mg/kg/j versus 4,8 secondes dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de - 2,4 secondes (IC 95% de la différence : [- 4,9 ; 0,0]),
- le temps moyen nécessaire pour descendre quatre marches a augmenté de 2,4 secondes dans le groupe ataluren 40 mg/kg/j versus 4,1 secondes dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -1,6 secondes [- 4,3 ; 1,0],
- le temps nécessaire pour parcourir dix mètres a augmenté de 1,7 secondes dans le groupe ataluren 40mg/kg/j versus 3,2 secondes dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de - 1,5 secondes [- 3,7 ; 0,7],
- le temps nécessaire pour passer de la position allongée à la position debout a augmenté de 3,2 secondes dans les deux groupes (ataluren 40mg/kg/j et placebo).

Tableau 4 : Résultats des épreuves fonctionnelles minutées (population ITTc)

Critère	Placebo		Ataluren 10, 10, 20 mg/kg			Ataluren 20, 20, 40 mg/kg		
	Moyenne à l'inclusion	Variation à S48	Moyenne à l'inclusion	Variation à S48	Différence versus placebo [IC 95%]	Moyenne à l'inclusion	Variation à S48	Différence versus placebo [IC 95%]
Temps nécessaire pour monter 4 marches d'escalier								
Temps (sec)	6,0	4,8	6,9	2,4	-2,4 [-4,9 ; 0,0]	7,5	3,7	-1,2 [-3,6 ; 1,2]
Score	4,0	-0,4	3,6	0,1	0,4 [0,1 ; 0,9]	3,9	-0,3	0,04 [-0,4 ; 0,5]
Temps nécessaire pour descendre 4 marches d'escalier								
Temps (sec)	5,5	4,1	6,1	2,4	-1,6 [-4,3 ; 1,0]	6,7	3,1	-1,0 [-3,6 ; 1,6]
Score	3,7	-0,1	3,3	0,2	0,2 [-0,2 ; 0,6]	3,6	-0,2	-0,1 [-0,5 ; 0,3]
Temps nécessaire pour parcourir 10 m en marchant/courant								
Temps (sec)	6,7	3,2	7,5	1,7	-1,5 [-3,7 ; 0,7]	7,4	2,7	-0,4 [-2,6 ; 1,7]
Score	4,8	-0,6	4,7	-0,4	0,2 [-0,1 ; 0,6]	4,6	-0,4	-0,2 [-0,1 ; 0,6]
Temps nécessaire pour passer de la position allongée à la position debout								
Temps (sec)	11,5	3,2	10,8	3,2	-0,01 [-2,3 ; 2,3]	12,3	3,0	-0,2 [-2,5 ; 2,1]
Score	3,6	-0,4	3,7	-0,3	0,1 [-0,2 ; 0,5]	3,6	-0,3	0,1 [-0,3 ; 0,4]

Figure 3 : Résultats des épreuves fonctionnelles minutées (population ITTc)



L'analyse en sous-groupes des résultats des EFM selon la distance moyenne parcourue au test de la marche (6 MWD) à l'inclusion, suggère un effet plus marqué pour le sous-groupe de patients dont la valeur du 6MWD était inférieure à 350 mètres. La différence observée à la 48^{ème} semaine entre les patients du groupe placebo et ceux du groupe ataluren 40 mg/kg/j était de 6,4 secondes pour monter quatre marches, 5,0 secondes pour descendre 4 marches et de 3,5 secondes pour parcourir dix mètres, en faveur de l'ataluren.

Force musculaire des membres supérieurs et inférieurs évaluée par myométrie

La force musculaire développée du côté droit et du côté gauche lors de la flexion du genou, de l'extension du genou, de la flexion du coude, de l'extension du coude, et de l'abduction de l'épaule a été mesurée. A l'issue des 48 semaines de l'étude, il n'a pas été observé de différence entre ataluren et placebo.

Tableau 5: Force musculaire des membres supérieurs et inférieurs évaluée par myométrie

Critère	Placebo		Ataluren 10, 10, 20 mg/kg			Ataluren 20, 20, 40 mg/kg		
	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Différence versus placebo [IC 95%]	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Différence versus placebo [IC 95%]
Flexion du genou	11,06	0,38	12,08	-0,07	-0,46 [-1,66 ; 0,75]	12,45	0,39	0,01 [-1,19 ; 1,20]
Extension du genou	12,96	-1,85	12,81	-0,63	1,22 [-0,15 ; 2,59]	12,71	-0,59	1,26 [-0,10 ; 2,62]
Flexion du coude	8,14	-0,35	7,66	-0,10	0,25 [-0,41 ; 0,91]	8,72	-0,50	-0,15 [-0,80 ; 0,51]
Extension du coude	6,77	-0,51	6,19	0,10	0,60 [-0,05 ; 1,26]	6,81	-0,28	0,22 [-0,43 ; 0,87]
Abduction de l'épaule	5,76	-0,28	5,81	-0,08	0,21 [-0,50 ; 0,90]	6,37	-0,96	-0,68 [-1,39 ; 0,02]

Activité pédestre dans la vie quotidienne mesurée par podomètre

L'activité pédestre était mesurée dans la vie quotidienne des patients grâce à un podomètre mesurant le nombre de pas effectués. A l'issue de chacune des visites pendant l'étude, un podomètre était fixé à la cheville des patients et porté durant au moins 9 jours. L'activité pédestre était classée en absence d'activité (aucun pas effectué), faible activité (1 à 15 pas par minute), activité moyenne (16 à 30 pas par minute) ou activité importante (> 30 pas par minute). Les différences observées à l'issue de l'étude n'étaient pas statistiquement significatives.

Tableau 6 : Activité pédestre dans la vie quotidienne mesurée par podomètre

Critère, %	Placebo		Ataluren 10, 10, 20 mg/kg			Ataluren 20, 20, 40 mg/kg		
	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Différence versus placebo [IC 95%]	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Différence versus placebo [IC 95%]
Absence d'activité	48,17	4,08	51,88	2,78	-1,30 [-5,51 ; 2,90]	49,41	4,07	-0,01 [-4,16 ; 4,13]
Faible activité	32,86	-1,11	32,38	-1,12	-0,01 [-2,90 ; 2,88]	32,91	-2,06	-0,95 [-3,80 ; 1,90]
Activité moyenne	11,84	-1,92	10,00	-0,69	1,23 [-0,25 ; 2,71]	11,11	-1,35	0,57 [-0,89 ; 2,03]
Activité importante	7,17	-1,03	5,78	-0,96	0,07 [-1,18 ; 1,31]	6,59	-0,66	0,37 [-0,87 ; 1,60]

Utilisation d'un fauteuil roulant

Le nombre de jours au cours desquels un fauteuil roulant était utilisé a été rapporté par les patients. A l'inclusion, le pourcentage des jours durant lesquels un fauteuil roulant était utilisé était de 13,2% tant pour les patients du groupe placebo et pour ceux du groupe ataluren 40 mg/kg/j. A l'issue de l'étude, l'augmentation du pourcentage des jours durant lesquels un fauteuil roulant était utilisé a été de 11,5% (IC95 % : [4,36 ; 18,54]) pour les patients du groupe placebo, 4,0% [-2,77 ; 10,68] pour ceux du groupe ataluren 40 mg/kg/j et 9% [0,7 ; 17,38] pour ceux du groupe ataluren 80 mg/kg. La différence entre les groupes n'a pas été statistiquement significative.

Fréquence des chutes accidentelles

La fréquence des chutes évaluée par le patient ou ses aidants a augmenté de 0,18 pour les patients recevant un placebo et diminué de - 0,04 pour ceux recevant ataluren 40 mg/kg/j (tableau 7). La différence entre les groupes n'a pas été statistiquement significative.

Tableau 7 : Nombre de chutes accidentelles par jour

	Nombre de chutes par jour (ds)	
	Inclusion	Semaine 48
Placebo	0,54 (0,94)	0,72 (1,28)
Ataluren 10,10,20 mg/kg	0,27 (0,48)	0,23 (0,53)
Ataluren 20,20,40 mg/kg	0,40 (0,60)	0,28 (0,53)

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'échelle PedsQL (Pediatric quality of life inventory). Il s'agit d'une échelle remplie par les patients d'une part et par les parents/aidants d'autre part mesurant deux champs, l'un physique, l'autre psycho-social explorant plusieurs domaines (émotions, interactions sociales et activités scolaires). Les résultats sont rapportés dans le Tableau 8. Les différences entre les groupes n'ont pas été statistiquement significatives.

Tableau 8 : Qualité de vie (PedsQL) rapportée par les patients (population ITT)

Domaine	Placebo		ataluren 10, 10, 20 mg/kg			ataluren 20, 20, 40 mg/kg		
	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Différence versus placebo [IC 95%]	Moyenne à l'inclusion	Variation moyenne à S48	Différence versus placebo [IC 95%]
Physique	61,9	-1,0	59,3	2,4	3,4 [-5,5 ; 12,3]	63,6	-0,9	0,06 [-8,8 ; 8,9]
Emotions	70,1	4,3	73,7	- 1,8	- 6,1 [-14,3 ; 2,1]	73,9	2,4	-1,9 [-10,1 ; 6,2]
Interactions sociales	63,4	7,8	65,1	3,9	-3,9 [-11,7 ; 4,0]	67,5	5,4	-2,4 [-10,3 ; 5,5]
Activités scolaires	64,7	4,1	64,6	6,1	2,1 [-6,0 ; 10,1]	67,7	3,6	-0,5 [-8,6 ; 7,7]

Satisfaction vis-à-vis du traitement

La satisfaction vis-à-vis du traitement a été mesurée à l'aide de l'échelle TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications) qui mesure de manière séparée la perception de l'efficacité du traitement, celle des effets indésirables, celle de la praticité et la perception globale du traitement. Il n'existe aucune version validée de cette échelle pour la population pédiatrique et ce sont donc les parents/aidants qui ont rempli les questionnaires. Les résultats ont été comparables entre les trois groupes.

Test de la mémoire des chiffres (Digit Span Task)

La mémoire a été évaluée à l'aide du test de la mémoire des chiffres. Ce test consiste en l'énonciation d'une série de nombres composés d'un seul chiffre (0-9) que le patient doit répéter dans l'ordre antérograde puis rétrograde. Les différences observées entre les trois groupes étaient minimes et statistiquement non significatives.

Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque était mesurée avant, pendant et après le 6MWT. Les différences observées entre les trois groupes étaient minimes et statistiquement non significatives.

Paramètres biologiques

Pour ce qui concerne l'expression musculaire de la dystrophine, peu de prélèvements étaient utilisables et les résultats obtenus sur ce paramètre ne sont pas exploitables.

Pour ce qui concerne l'évolution du taux de CPK, les variations observées dans les différents groupes étaient minimes (respectivement - 1235 U/L, - 2146 U/L et -1680 U/L dans les groupes placebo, ataluren 10,10,20 mg/kg et ataluren 20,20,40 mg/kg) et les différences étaient statistiquement non significatives.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de l'étude comparative PCT124-GD-007-DMD

Dans cette étude, la durée médiane (min-max) d'exposition des patients à l'ataluren a été de 48,1 (47,0 à 49,1) semaines pour les 57 patients du groupe ataluren 40 mg/kg, de 48,1 (6,0 à 50,3) semaines pour les 60 patients du groupe ataluren 80 mg/kg/j et de 48,1 (46,3 à 49,1) semaines pour les 57 patients du groupe placebo.

Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez environ 97% des patients dans les trois groupes de traitements. La majorité de ces EI a été d'intensité légère à modéré (grade 1 et 2). Les événements indésirables sévères (grade 3) ont été peu fréquents et aucun événement EI de grade 4 (menaçant le pronostic vital) n'est survenu au cours de l'étude. Il n'y a eu aucun arrêt de traitement pour EI au cours de l'étude (Tableau 9).

Tableau 9 : Etude 007: Sévérité et relation au traitement des événements indésirables

Paramètre, n (%)	Groupe de traitement			Ensemble des patients N = 174
	Placebo N = 57	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg N = 57	Ataluren 20, 20, 40 mg/kg N = 60	
Patients avec ≥ 1 EI	56 (98,2)	55 (96,5)	57 (95,0)	168 (96,6)
EI par sévérité*				
Grade 1 (léger)	21 (36,8)	16 (28,1)	20 (33,3)	57 (32,8)
Grade 2 (modéré)	26 (45,6)	31 (54,4)	27 (45,0)	84 (48,3)
Grade 3 (sévère)	9 (15,8)	8 (14,0)	10 (16,7)	27 (15,5)
Grade 4 (menaçant le pronostic vital)	0	0	0	0

Relation au traitement*				
Sans relation	14 (24,6)	8 (14,0)	11 (18,3)	33 (19,0)
Peu probable	16 (28,1)	17 (29,8)	13 (21,7)	46 (26,4)
Possible	20 (35,1)	25 (43,6)	29 (48,3)	74 (42,5)
Probable	6 (10,5)	5 (8,8)	4 (6,7)	15 (8,6)
Arrêts de traitement pour EI	0	0	0	0
EI graves	3 (5,3)	2 (3,5)	2 (3,3)	7 (4,0)
Décès	0	0	0	0

* Classement effectué selon la catégorie la plus défavorable rapportée par l'investigateur

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les troubles gastro-intestinaux (vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée) et les céphalées ; avec une fréquence plus élevée dans le groupe ataluren 40 mg/kg que dans le groupe placebo. Les affections musculo-squelettiques (en particulier douleur dorsale et faiblesse musculaire) ont été également plus fréquentes dans le groupe ataluren 40 mg/kg/j que dans le groupe placebo (tableau 10).

Tableau 10 : Etude 007 : EI indésirables survenant à une fréquence \geq 5%

Classe et système d'organe	Groupe de traitement		
	Placebo	Ataluren 10,10, 20 mg/kg	Ataluren 20, 20, 40 mg/kg
	N = 57	N = 57	N = 60
	N (%)	N (%)	N (%)
Troubles gastro-intestinaux	37 (64,9)	42 (73,7)	44 (73,3)
Vomissements	22 (38,6)	32 (56,1)	27 (45,0)
Diarrhée	14 (24,6)	11 (19,3)	17 (28,3)
Douleurs abdominales hautes	9 (15,3)	9 (15,8)	13 (21,7)
Nausées	7 (12,3)	8 (14,0)	10 (16,7)
Douleurs abdominales	4 (7,0)	7 (12,3)	10 (16,7)
Flatulences	4 (7,0)	5 (8,8)	7 (11,7)
Inconfort gastrique	0	4 (7,0)	5 (8,3)
Troubles généraux	21 (36,8)	23 (40,4)	20 (33,3)
Fièvre	12 (21,1)	14 (24,6)	7 (11,7)
Progression de la maladie	6 (10,5)	4 (7,0)	5 (8,3)
Asthénie	2 (3,5)	3 (5,3)	4 (6,7)
Infections et infestations	43 (75,4)	38 (66,7)	39 (65,0)
Rhinopharyngée	13 (22,8)	13 (22,8)	10 (16,7)
Infection respiratoire haute	10 (17,5)	9 (15,8)	11 (18,3)
Grippe	8 (14,0)	6 (10,5)	7 (11,7)
Gastroentérite	4 (7,0)	9 (15,8)	3 (5,0)
Rhinite	2 (3,5)	6 (10,5)	3 (5,0)
Infection de l'oreille	3 (5,3)	3 (5,3)	4 (6,7)
Gastroentérite virale	3 (5,3)	4 (7,0)	3 (5,0)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	26 (45,6)	28 (49,1)	31 (51,7)
Chutes	7 (12,3)	11 (19,3)	6 (10,0)
Douleur liée à une procédure	7 (12,3)	6 (10,5)	8 (13,3)
Contusions	3 (5,3)	6 (10,5)	4 (6,7)
Entorses	1 (1,8)	4 (7,0)	4 (6,7)
Investigations	4 (7,0)	10 (17,5)	6 (10,0)
Perte de poids	1 (1,8)	5 (8,8)	3 (5,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3 (5,33)	7 (12,3)	6 (10,0)
Diminution de l'appétit	2 (3,5)	5 (8,8)	5 (8,3)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	19 (33,3)	25 (43,9)	28 (46,7)
Douleurs des extrémités	6 (10,5)	7 (12,3)	8 (13,3)
Douleurs dorsales	5 (8,8)	9 (15,8)	6 (10,0)

Arthralgies	2 (3,5)	2 (3,5)	6 (10,0)
Spasmes musculaires	5 (8,8)	3 (5,3)	1 (1,7)
Faiblesse musculaire	1 (1,8)	3 (5,3)	5 (8,3)
Affections du système nerveux	17 (29,8)	25 (49,3)	18 (30,0)
Céphalées	14 (24,6)	22 (38,6)	15 (25,0)
Vertiges	4 (7,0)	3 (5,3)	3 (5,0)
Troubles respiratoires, thoraciques, et médiastinaux	18 (31,6)	20 (35,1)	22 (36,7)
Toux	11 (19,3)	9 (15,8)	13 (21,7)
Congestion nasale	4 (7,0)	5 (8,8)	6 (10,0)
Douleur oropharyngée	4 (7,0)	6 (10,5)	4 (6,7)
Rhinorrhée	6 (10,5)	4 (7,0)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	18 (31,6)	19 (33,3)	14 (23,3)
Eruption cutané	5 (8,8)	4 (7,0)	8 (13,3)

Une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD) a été observée au cours de l'étude. Dans la mesure où une grande partie des patients reçoit un traitement concomitant par corticostéroïdes dont les effets au long cours sur la PAD et la PAS sont connus, le contrôle semestriel de la pression artérielle au repos a été inclus à la section 4.4 du RCP de TRANSLARNA.

De légères augmentations de la créatinine, de l'urée et de la cystatine C ont été observées au cours des premières semaines dans les groupes ataluren avec stabilisation lors de la poursuite du traitement. Bien que les valeurs soient restées dans les limites de la normale, il est recommandé de surveiller les taux de créatinine sérique, d'urée et de cystatine C tous les 6 à 12 mois chez les patients atteints de DMDns traités par ataluren (cf. rubrique 4.4 du RCP).

Une augmentation de grade 1 des γ GT et de la bilirubine totale a été observée chez 2 et 3 patients du groupe ataluren 40 mg/kg/j et chez 3 et 2 patients du groupe ataluren 80 mg/kg/j versus 0 et 1 patients du groupe placebo. Les effets hépatiques de l'ataluren seront surveillés dans le cadre de l'étude de registre post-AMM demandé par l'EMA.

Une augmentation du cholestérol total et des triglycérides a été également observée. Ces variations sont plus élevées dans le groupe ataluren 80 mg/kg/j et, quel que soit le groupe de traitement, plus élevées chez les patients recevant de manière concomitante un traitement par corticostéroïdes. Ces variations s'observent en début de traitement et les niveaux se stabilisent avec la poursuite du traitement. Cette possible variation des paramètres lipidiques est rappelée dans la section 4.8 du RCP et il est recommandé d'effectuer une surveillance annuelle du profil lipidique chez les patients traités par TRANSLARNA (section 4.4 du RCP).

9.2.2 Plan de Gestion des Risques (PGR)

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

9.2.3 Données du RCP

Résumé du profil de sécurité selon le RCP

« Lors d'essais cliniques menés chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne causée par une mutation non-sens (DMDns), les effets indésirables les plus fréquents à la dose recommandée ont été des nausées, des vomissements et des céphalées. Ces effets indésirables n'ont en général pas nécessité d'intervention médicale et aucun patient n'a interrompu le traitement par ataluren en raison d'un quelconque effet indésirable.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables signalés lors de l'essai clinique réalisé principalement chez des patients pédiatriques atteints de DMDns et traités par la dose recommandée de 10, 10, 20 mg/kg sont classés en fonction de la classe de systèmes d'organes de la base de données MedDRA et de la fréquence. Les groupes de fréquence sont définis d'après la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.0**).

Effets indésirables associés à TRANSLARNA lors d'une étude contrôlée dans la DMDns (source RCP Tableau 1).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Changement dans le profil lipidique (augmentation des triglycérides et du cholestérol)
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses	
Affections vasculaires		Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, épistaxis	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Douleur abdominale haute, flatulences, diarrhée, gêne à l'estomac, douleurs abdominales, constipation, régurgitation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur aux extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires		Énurésie, kyste rénal, pollakiurie, coloration anormale des urines	Changement au niveau des épreuves de la fonction rénale (augmentation de la créatinine, de l'azote uréique du sang et de la cystatine C)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, fatigue, perte de poids	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Lipides sériques

Au cours de l'étude contrôlée sur la DMDns, les taux moyen de cholestérol total et de triglycérides étaient normaux à la visite de référence, puis augmentés, atteignant des valeurs limites hautes ou élevées. Les valeurs ont eu tendance à se stabiliser au début de l'étude et n'ont pas augmenté davantage avec la poursuite du traitement.

Tests de la fonction rénale

Au cours de l'étude contrôlée sur la DMDns, de légères augmentations des taux moyens de créatinine sérique, d'azote uréique du sang (AUS) et de cystatine C ont été observées. Les valeurs ont eu tendance à se stabiliser au début de l'étude et n'ont pas augmenté davantage avec la poursuite du traitement ».

09.3 Données d'utilisation

TRANSLARNA a fait l'objet d'une ATU depuis le 23 juillet 2014. A la date du 3 septembre 2014, 9 patients bénéficient de cette ATU. Le rapport portant sur les patients bénéficiant de l'ATU n'est pas encore disponible.

09.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'ataluren (TRANSLARNA) ont été évaluées dans une étude de phase IIb, contrôlée versus placebo, chez 174 patients de sexe masculin âgés de 5 à 20 ans, souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne résultant d'une « mutation non-sens » dans le gène de la dystrophine, détectée par le séquençage du gène. Tous les patients étaient ambulatoires, ce qui était défini comme la capacité à marcher sur ≥ 75 mètres sans l'aide de dispositifs d'assistance lors d'une épreuve de marche de 6 minutes (6-minute Walk Test, 6MWT) pendant la sélection. La majorité (90 %) des patients était de race blanche.

Deux doses journalières d'ataluren (40 mg/kg ou 80 mg/kg), réparties en trois prises (matin, midi, soir) pendant une durée de 48 semaines, ont été évaluées dans cette étude : 57 patients recevant l'ataluren à raison de 40 mg/kg (10, 10, 20 mg/kg) et 60 patients recevant l'ataluren à raison de 80 mg/kg (20, 20, 40 mg/kg) et 57 patients recevant le placebo. Parmi ces patients, 173 ont terminé l'étude.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation de la distance parcourue en 6 minutes au cours d'un test de marche de 6 minutes (6MWT) après 48 semaines de traitement.

L'analyse principale, pré-définie au protocole, n'a pas montré de différence entre les groupes ayant reçu l'ataluren et le groupe placebo sur la distance moyenne parcourue au test de la marche de 6 min :

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

L'AMM de TRANSLARNA a donc été octroyée sur la base d'une analyse post-hoc réalisée sur une population ITT corrigée (ITTc), après correction des valeurs initiales du 6MWD de deux patients pour lesquels les tests d'inclusion étaient considérés comme non valides au regard du protocole. Cette analyse post-hoc a suggéré une moindre dégradation de l'aptitude à marcher chez les patients qui recevaient l'ataluren à raison de 40 mg/kg (baisse de 12,9 mètres de la valeur du 6MWD) qu'avec le placebo (baisse de 44,1 mètres de la valeur du 6MWD), bien que la différence entre les deux groupes ne soit pas statistiquement significative après ajustement pour comparaison multiple (différence moyenne de 31,3 mètres (IC 95% [5,1 ; 58,3]), p ajusté = 0,056). Aucune amélioration n'a été constatée avec la dose la plus forte (80 mg/kg/jour).

Cette efficacité potentielle, à la dose la plus basse, a été étayée par les résultats portant sur d'autres critères secondaires d'efficacité, tels que :

- la dégradation permanente de 10 % de la valeur du 6MWD : 26 % des patients dans le groupe sous ataluren 40 mg/kg présentaient une progression à la semaine 48 contre 44 % dans le groupe placebo (p = 0,0652).
- les épreuves fonctionnelles minutées (EFM), mesurant le temps pris pour parcourir 10 mètres en courant/marchant (meilleur de 1,4 seconde), le temps pris pour monter 4 marches d'escalier (meilleur de 2,4 secondes), et le temps pris pour descendre 4 marches d'escalier (meilleur de 1,6 seconde).
- une analyse en sous-groupe ayant montré que chez les patients ayant des performances initiales au test de la marche (6MWD) < 350 mètres, la variation moyenne de la valeur 6MWD observée entre la visite de référence et la semaine 48 était meilleure de 68 mètres dans le groupe ataluren à 40mg/kg que dans le bras placebo (p=0,0053). Chez ces patients, la variation moyenne dans les épreuves fonctionnelles minutées entre la visite de référence et la Semaine 48 était meilleure dans le groupe ataluren à 40 mg/kg que dans le bras placebo dans le temps pris pour parcourir 10 mètres en courant/marchant (meilleur de 3,5 secondes), le

temps pris pour monter 4 marches d'escalier (meilleur de 6,4 secondes), et le temps pris pour descendre 4 marches d'escalier (meilleur de 5,0 secondes).

Aucun bénéfice n'a été observé sur les autres critères secondaires : Force musculaire des membres supérieurs et inférieurs évaluée par myométrie, Activité pédestre dans la vie quotidienne mesurée par podomètre, utilisation d'un fauteuil roulant, Fréquence des chutes accidentelles, Qualité de vie, Satisfaction vis-à-vis du traitement, Test de la mémoire des chiffres (Digit Span Task), Fréquence cardiaque.

La tolérance semble relativement bonne. Les effets indésirables les plus fréquents à la dose recommandée ont été des nausées, des vomissements et des céphalées. Ces effets indésirables n'ont en général pas nécessité d'intervention médicale et aucun patient n'a interrompu le traitement par l'ataluren en raison d'un effet indésirable.

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

En conclusion, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence en raison de l'absence de différence sur le critère principal de jugement. L'observation d'un effet sur la base d'une analyse post-hoc, à la seule posologie la plus basse (40 mg/kg, retenue par l'AMM), doivent être considérés avec précaution, comme des résultats préliminaires. Il manque des données permettant d'apprécier l'impact du traitement sur l'âge de la perte de la marche et à termes sur l'âge de la ventilation assistée. Aussi, des études plus larges (et à long terme) sont attendues pour prouver ce bénéfice potentiel à la posologie retenue par l'AMM.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire s'est engagé à terminer l'étude de phase III (étude PTC124-GD-020-DMD), contrôlée versus placebo, actuellement en cours, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ataluren 10, 10, 20 mg/kg sur 48 semaines de traitement, chez des patients souffrant d'une dystrophie musculaire de Duchenne avec mutation non-sens. Le rapport final de cette étude devrait être soumis à l'EMA au 4^{ème} trimestre 2015.

Les autres études demandées par l'EMA dans le cadre du PGR sont essentiellement des études de pharmacocinétiques.

010 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 cardiologique préventive associe IEC et bêtabloquants à partir de l'âge de 10 ans. La prise en charge respiratoire adaptée à la symptomatologie associe ventilation non invasive et appareils d'aide à la toux puis, si besoin, trachéotomie et ventilation invasive 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 n'a pas modifiée 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 et, en France, le Cortancyl utilisé à la dose de 0,75 mg/kg/j ou 1 mg/kg 1 jour sur 2. Ce traitement a de nombreux effets indésirables chez le jeune enfant et au long cours. Il semble souvent arrêté par la famille du fait de troubles du comportement ou d'une prise de poids excessive.

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.

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

011.1 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.

► 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, en association aux corticoïdes, est un traitement de première intention pour les patients ambulatoires âgés de plus de 5 ans et porteurs d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, qui vise à ralentir la perte de la marche.

► Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité semble moyen.

► Intérêt de santé publique

La DMD est une maladie rare, grave, d'évolution progressive et toujours mortelle en quelques années (l'espérance de vie moyenne de ces patients étant actuellement de 27 ans avec les prises en charge adaptées). Du fait de sa rareté, le poids de cette pathologie sur la santé publique est faible, il est encore plus faible chez les patients DMD ayant une mutation non-sens du gène de la dystrophine, ambulatoires âgés de 5 ans ou plus).

L'amélioration de la prise en charge des pathologies rares est un besoin de santé publique, inscrit notamment dans le Plan national Maladies rares 2011-2014.

Au vu des données disponibles, l'impact de l'ataluren sur la morbidité des patients traités semble faible, basée sur un ralentissement de la détérioration de la marche chez certains enfants de plus de 5 ans (dont la performance initiale au test de 6 minutes de marche était inférieure à 350 mètres). L'impact sur la morbidité, notamment en termes de recul de l'âge de la perte de la marche, n'est pas démontré.

L'impact sur la mortalité et l'organisation des soins n'a pas été documenté. L'impact sur la qualité de vie mesuré sur l'échelle PedsQL ne peut être quantifié du fait de résultats contradictoires en fonction des domaines étudiés.

L'ataluren représente donc une réponse partielle au besoin de santé publique défini.

Au total, du fait notamment de la rareté de cette pathologie et du faible impact de l'ataluren sur la morbidité des patients traités, il n'est pas attendu d'impact de ce médicament sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRANSLARNA est modéré dans l'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'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles, qui suggèrent :

- un bénéfice potentiel, mal démontré et modeste, en termes de ralentissement de la perte de la marche chez certains enfants atteints de myopathie de Duchenne,
- 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.

011.3 Population cible

L'estimation de la population cible a été effectuée en considérant les données et les hypothèses suivantes :

- Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2014 par année de naissance (source INSEE³,
- Les tranches d'âge des patients les plus à même d'être traités par TRANSLARNA,
- L'incidence annuelle de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD),
- Le pourcentage de mutation non-sens.

Il y a peu de données concernant l'incidence de la DMD. Le chiffre de 1/3 500 naissances est habituellement retenu. Il s'agit de l'incidence de la DMD au Pays de Galles⁴. Plus récemment en 2004, Van Essen a rapporté l'expérience de la base de Leyden au Pays-Bas où l'incidence serait de 1/4 213 naissances⁵. Ces deux incidences ont été retenues dans les évaluations ci-dessous.

Les mutations non-sens représentent 13% de l'ensemble des mutations dans une série de 68 patients publiée par Dent⁶. Une extraction de la base française UMD⁷ réalisée par les gestionnaires de la base en juillet 2014 et portant sur 1 127 patients retrouve un pourcentage de mutation non-sens de 13,3%. Ce chiffre de 13% a donc été retenu dans les évaluations ci-dessous.

Dans la mesure où la perte de la marche survient en moyenne à l'âge de 10 ans et où l'utilisation du produit est autorisée à partir de l'âge de 5 ans, les cohortes de garçons ayant de 5 à 10 ans révolus ont été retenues. La population-cible estimée à partir de ces données et des ces hypothèses peut être estimée entre 77 et 93 patients (tableau 11).

³ http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm

⁴ EMERY AE et al. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases. A world survey. Neuromuscular Disorders, 1991, 1 (1): 19-28.

⁵ 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>.

⁶ DENT KM et al. Improved Molecular Diagnosis of Dystrophinopathies in an Unselected Clinical Cohort. Am J Med Genet 2005; 134A: 295-298.

⁷ <http://www.umd.be/DMD/>

Tableau 11 : Estimation de la population-cible de TRANSLARNA à partir des données d'incidence

Année de naissance	Age révolu	Nombre d'hommes	Patients DMD		Patients DMDns	
			Incidence 1/3500 (Emery)	Incidence 1/4213 (Van Essen)	Incidence 1/3500 (Emery)	Incidence 1/4213 (Van Essen)
2008	5	418 460	120	99	16	13
2007	6	417 160	119	99	15	13
2006	7	424 634	121	101	16	13
2005	8	416 121	119	99	15	13
2004	9	415 013	119	99	15	13
2003	10	412 085	118	98	15	13
Total	5-10 ans	2 503 473	715	594	93	77

Sur cette base, la population-cible de TRANSLARNA peut être estimée à environ 80 patients. Il y aurait environ 10 nouveaux patients par an en France (avis d'expert).

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

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.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

► Conditionnements

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