

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATALUREN

Nom commercial :

TRANSLARNA®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2015

Version : 3

Création : Janvier 2015

Révision : Juin 2015

MEDICAMENT AYANT FAIT L'OBJET D'UNE ATU de cohorte EN ATTENTE D'UN FINANCEMENT DEFINITIF

⚠ Selon l'Art. L162-16-5-2 du Code de la SS¹, ce médicament est pris en charge par l'assurance maladie sous certaines conditions, en attente de son financement définitif. Les indications de l'AMM sont identiques à celles de l'ATU de cohorte. (MAJ tableau sur le site du ministère de la santé le 23 juin 2015) <http://www.sante.gouv.fr/autorisation-temporaire-d-utilisation-atu.html>

Historique des modifications:

Décembre 2014/ Fin d'octroi de l'ATUC le 15/12

Février 2015/ HAS/avis CT : SMR modéré, ASMR IV mineure

Juin 2015/ EMA- MAJ EPAR

Cotation adaptée de Sackett et al (ANAES)

•Grade A : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;

•Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;

•Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts)

Indication AMM

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf

- 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**. **L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires**. (B).

La présence d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine doit être déterminée par un test génétique.

AMM

■ Oui 31/07/2014 AMM européenne **conditionnelle**

Avis de la transparence

■ Oui 21/01/2015

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13938_TRANSLARNA_PIC_INS_Avis1_CT13938.pdf

SMR modéré. Aucune thérapeutique médicamenteuse disposant d'une AMM actuellement, capable de stabiliser ou d'inverser le cours évolutif de cette myopathie. Seuls les dérivés de la prednisone ont montré une efficacité partielle, cependant les effets indésirables limitent l'emploi prolongé. Translarna®, en **association aux corticoïdes**, est un traitement de première intention.

ASMR IV mineure. Les données disponibles 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, absence actuelle de données permettant d'apprécier l'impact du traitement sur l'âge de la perte de la marche.

► **Étude phase IIb (PCT124-GD-007-DMD) multicentrique**, contrôlée vs **placebo**, évaluant l'**efficacité et la tolérance** de l'ataluren, chez 174 patients souffrant d'une dystrophie musculaire de Duchenne, liée à une mutation non-sens (DMDns) dans le gène de la dystrophine, détectée par le séquençage du gène. 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'essai était **randomisé** en 3 bras : placebo, ataluren 40mg/kg/J (10mg/kg matin, 10mg/kg midi, 20mg/kg soir et ataluren 80mg/kg/J (20mg/kg matin, 20mg/kg midi, 40mg/kg soir).

Analyse en **intention de traiter (ITT)** : Les résultats indiquent que :

- l'**ataluren** à raison de 10, 10 et 20 mg/kg **ralentit la perte de la fonction ambulatoire** chez les patients DMDns,

- que la **dégradation de la valeur 6MWD (distance parcourue) sur 48 semaines était moindre dans le groupe ataluren à 40mg/kg/J**

¹ <http://goo.gl/3LPyGj>

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

ATALUREN

Nom commercial :

TRANSLARNA®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2015

Version : 3

Création : Janvier 2015

Révision : Juin 2015

- la variation moyenne dans les épreuves fonctionnelles chronométrées entre la visite de référence et la Semaine 48 était meilleure dans le bras ataluren 40mg/kg/J que dans le bras placebo.

- il n'y avait pas de différence significative entre le groupe sous ataluren à raison de 20, 20 et 40 mg/kg et le groupe placebo.

► **En cours : étude phase III (PTC124-GD-020-DMD)**, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ataluren 10, 10, 20 mg/kg sur 48 semaines de traitement,

► La **tolérance** semble relativement bonne. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : nausées, vomissements et céphalées. 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.**

Pertinence scientifique : *Bushby K et al, 2014; Henricson E et al, 2013; Emery AE et al, 1991; Van Essen AJ et al, 2004; Dent KM et al, 2005; Fardeau M 2004; Assessment Report EMA/CHMP 2014; www.orpha.net.*

Références :

Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. oct 2014;50(4):477-87.

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

EMA/CHMP/369266/2014 Assessment Report Translarna Procedure No. EMEA/H/C/002720
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf

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

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

Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, McDonald CM. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLOS Currents Muscular Dystrophy*. 2013 Jul 8; 5:ecurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06. doi: 10.1371/currents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06

Orphanet : Dystrophie musculaire de Duchenne : http://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?Expert=98896&lng=FR

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*. 2004 <http://www.dmd.nl>