



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Translarna (ataluren)

we wskazaniu:

leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a
powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD)
(ICD-10: G71.0)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.33.2016

Data ukończenia: 25 listopada 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (PTC Therapeutics International Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem PTC Therapeutics International Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: PTC Therapeutics International Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

6MWD	dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia (ang. the 6-minute walk distance)
6MWT	sześciominutowy test chodzenia (ang. the 6-minute walk test)
A	stan: Chodzący
AAP	American Academy of Pediatrics
ADP	faza pogorszenia funkcji poruszania się (ang. ambulatory decline phase)
ADR reports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATA	ataluren
ATS	American Thoracic Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BSC	terapia podtrzymująca
BTC	British Thoracic Society
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
cITT	skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. corrected intention-to-treat)
CK	kinaza kreatynowa
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DBMD	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera (ang. Duchenne/Becker Muscular Dystrophy)
DMD	dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (ang. Duchenne muscular dystrophy)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMG	elektromiografia
ENMC	European Neuromuscular Centre
ERG	Evidence Review Group
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss

GKS	glikokortykosteroidy
GMMM-NTS	Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IVR/IWR	interaktywny system odpowiedzi głosowej/odpowiedzi internetowej (ang. interactive voice response/interactive web response)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MMRM	model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (ang. mixed-effects model for repeated measures)
mRNA	matrycowy kwas rybonukleinowy (ang. messenger ribonucleic acid)
MSAC	Medical Services Advisory Committee
MTRACK	Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee
MZ	Ministerstwo Zdrowia
m.ż.	miesiąc życia
N	liczba chorych w grupie
NA	stan: Niechodzący
NA+S	stan: Niechodzący ze skoliozą
NA+VA	stan: Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmDMD	dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a spowodowana mutacją nonsensowną (ang. Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NSSA	North Star Ambulatory Assessment
NV+VA+S	stan: Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego i ze skoliozą
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PedsQL	Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia (ang. Pediatric Quality of Life Inventory)

PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
r.ż.	rok życia
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
t.d.s.	trzy razy dziennie (łac. ter die sumendum)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFT	testy sprawnościowe w funkcji czasu (ang. timed function test)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43

4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	68
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	68
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	69
12.	Kluczowe informacje i wnioski	71
13.	Źródła.....	74
14.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.09.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.414.2016.6.ISU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Translarna (ataluren), 125 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276591
 - Translarna (ataluren), 250 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276607
 - Translarna (ataluren), 1000 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276614

Wnioskowane wskazanie:

W ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Translarna 125 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276591 – ████████ zł
 - Translarna 250 mg, 250 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276607 – ████████ zł
 - Translarna 1000 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276614 – ████████ zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

PTC Therapeutics International Limited
77 Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2, Irlandia

Wnioskodawca

PTC Therapeutics International Limited
77 Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2, Irlandia

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Translarna, 125 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276591 • Translarna, 250 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276607 • Translarna, 1000 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276614
Kod ATC	M 09 AX 03
Substancja czynna	ataluren
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)
Dawkowanie	Ataluren należy podawać doustnie codziennie w 3 dawkach. Pierwszą dawkę należy przyjmować rano, drugą – w południe, a trzecią – wieczorem. Zalecane odstępy pomiędzy dawkami wynoszą 6 godzin pomiędzy dawką poranną i południową, 6 godzin pomiędzy dawką południową i wieczorną oraz 12 godzin pomiędzy dawką wieczorną i pierwszą poranną dawką kolejnego dnia. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała).
Droga podania	Produkt Translarna należy podawać doustnie po sporządzeniu zawiesiny w płynie lub półpłynnym jedzeniu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA. To zbyt wczesne występowanie kodonu stop w sekwencji mRNA powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnego występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości.

[Źródło: ChPL Translarna (ostatnia aktualizacja 14.01.2016 r., www.ema.europa.eu)]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	31.07.2014, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Translarna jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u pacjentów chodzących w wieku od 5 lat. Jest to jedyne zarejestrowane wskazanie do stosowania leku. Nie wykazano skuteczności u pacjentów innych niż pacjenci chodzący. Obecność mutacji nonsensownej w genie dystrofiny należy potwierdzić poprzez badania genetyczne.
Status leku sierociego	Produkt Translarna posiada status leku sierociego w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a oraz mukowiscydoza (data przyznania statusu: 27.05.2005 r.) • dystrofia mięśniowa typu Beckera (data przyznania statusu: 04.07.2012 r.) • izolowana aniridia (data przyznania statusu: 09.10.2015 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Translarna posiada warunkowe dopuszczenie do obrotu wydane przez EMA

[Źródło: ChPL Translarna (ostatnia aktualizacja 14.01.2016 r., www.ema.europa.eu)]

Warunkowe dopuszczenie do obrotu wnioskowanej technologii medycznej wydane zostało przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), co oznacza, iż mimo niepełnych danych (tj. małej liczby dowodów naukowych), uznano że korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego Translarna przewyższają ryzyko. Firma produkująca wnioskowaną technologię medyczną ma obowiązek corocznie dostarczać Europejskiej Agencji Leków aktualne informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Preparat Translarna (ataluren) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W 2013 r. Agencja oceniała produkt leczniczy Ritalmex (mexiletine) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego: „dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD” pokrywającym się częściowo z obecnie wnioskowanym wskazaniem. Zarówno Rada Przejrzystości (opinia nr 58/2013), jak i Prezes Agencji (rekomendacja nr 39/2013) uznali za zasadne objęcie leku Ritalmex refundacją. W tym samym roku Agencja oceniała produkt leczniczy Calcort (deflazakort) we wskazaniu: „układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa”. Zarówno opinia Rady Przejrzystości (74/2013), jak i rekomendacja Prezesa (54/2013) były negatywne. Finansowanie produktu Calcort (deflazakort) tabletki 6 mg i 30 mg uznano za zasadne jedynie we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne’a, w drugiej linii sterydoterapii, przy znacznym przyroście masy ciała (powyżej 20%). Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2013 z dnia 8 kwietnia 2013</p>	<p><u>Pozytywna opinia</u> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Ritalmex (mexiletine) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 39/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.</p>	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Meksyletyna jest lekiem o potwierdzonej skuteczności klinicznej, zmniejszającym napięcie mięśniowe i poprawiającym jakość życia u chorych z zespołami miotonicznymi. Pomimo stosunkowo małej ilości dobrej jakości badań klinicznych, jej stosowanie w tej populacji nie wydaje się budzić większych wątpliwości.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r.</p>	<p><u>Negatywna opinia</u> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazakort) tabletki 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa. Jednocześnie Rada Przejrzystości wydała <u>pozytywną opinię</u> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne’a, w drugiej linii sterydoterapii, przy znacznym przyroście masy ciała (powyżej 20%).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 54/2013 z dnia 12 maja 2013 r.</p>	<p><u>Uzasadnienie stanowiska Rady:</u> Deflazakort (Calcort) wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizolonu. Lek, aczkolwiek stosowany w leczeniu różnych schorzeń, jest słabo zbadany klinicznie i brak jest kontrolowanych badań porównujących jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu toczenia rumieniowatego. Istnieje tylko jedno badanie sprzed 10 lat, oparte na 12 pacjentach, co nie spełnia obecnych wymagań wobec dowodów naukowych, zaś lek jest wielokrotnie droższy. Calcort został więcej przebadany u pacjentów z dystrofią mięśniową, gdzie potwierdzono, że skutecznością w opóźnianiu choroby dorównuje prednizonowi, a w pojedynczych przypadkach (u chłopców) może mieć mniejsze działania uboczne, szczególnie jeśli chodzi o przyrost wagi.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji Prezesa:</u> Nie można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie leku w terapii toczenia rumieniowatego, z uwagi na brak kontrolowanych badań klinicznych dotyczących jego stosowania. Więcej dowodów naukowych, choć niewystarczających, jest dostępnych dla stosowania deflazacortu we wskazaniu dystrofia mięśniowa (głównie dystrofia Duchenne’a), dla której potwierdzono, że deflazakort dorównuje skutecznością prednizonowi w opóźnianiu choroby, a w pojedynczych przypadkach może wykazywać mniejsze działania uboczne, szczególnie w zakresie przyrostu wagi.</p>

Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) wynik badania genetycznego potwierdzający mutację nonsensowną genu dystrofiny; 2) kreatynina w surowicy; 3) azot mocznika we krwi; 4) monitorowanie cystatyny C; 5) cholesterol całkowity; 6) LDL; 7) HDL; 8) trójglicerydy.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) co 6 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatynina w surowicy, azot mocznika we krwi i monitorowanie cystatyny C (co 6 do 12 miesięcy); b) ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe w spoczynku u chorych na nmDMD przyjmujących ataluren jednocześnie z kortykosteroidami; 2) co 12 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a) cholesterol całkowity; b) LDL; c) HDL; d) trójglicerydy.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

DMD – dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a; **HDL** – lipoproteina wysokiej gęstości; **LDL** – lipoproteina niskiej gęstości; **nmDMD** - dystrofia mięśniowa Duchenne’a spowodowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny; **OW NFZ** – Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia; **SMPT** – System Monitorowania Programów Terapeutycznych

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Lek miałby być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Translarna zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji. Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione ze względu na brak w obrocie leku posiadającego tę samą lub inną nazwę międzynarodową oraz podobne działanie terapeutyczne i mechanizm działania.

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z dystrofią mięśniową w latach 2010-2016 wynosiła od około 1120 do 1190 chorych, jednak na podstawie tych danych nie jest możliwe dokładne oszacowanie populacji wskazanej we wniosku. Z danych udostępnionych przez Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi liczba chorych na DMD, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia wynosi ogółem 214 osób. Liczba pacjentów z potwierdzoną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny powyżej 5. roku życia, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia wynosi 13 osób, jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż rejestr nie obejmuje całej populacji chorych oraz że nie wszyscy pacjenci zarejestrowani mieli wykonywane badania genetyczne potwierdzające mutację genu (rozdział 3.3). Należy przypuszczać, iż w przypadku wprowadzenia programu lekowego większy odsetek pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne’a wykona badania potwierdzające mutację genu dystrofiny, a co za tym idzie przewidywana populacja może ulec zwiększeniu. Według opinii ekspertów roczna liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi maksymalnie kilkadziesiąt osób (jeden ekspert zaznaczył, że populacja docelowa może wahać od 30 do 40 osób). W związku z powyższym istnieje niepewność związana z

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) (ICD-10: G71.0) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni. Wyróżnia się:

- dystrofie mięśniowe wrodzone (wrodzona dystrofia mięśniowa związana z niedoborem merozyny, wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy);
- dystrofie mięśniowe o późniejszym początku klinicznym:
 - dystrofinopatie – dystrofie mięśniowe Duchenne’a i Beckera;
 - dystrofie obręczowo-kończynowe spowodowane mutacjami wielu różnych genów;
 - dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa objawiająca się osłabieniem i zanikiem mięśni twarzy, stabilizatorów łopatki i zginaczy grzbietowych stopy, później także mięśni ramienia i obręczy biodrowej.

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a (DMD, ang. Duchenne muscular dystrophy) jest najczęstszą i najcięższą chorobą nerwowo-mięśniową o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X. Ze względu na sposób dziedziczenia na DMD chorują przede wszystkim chłopcy. Odnotowuje się pojedyncze przypadki zachorowań wśród dziewczynek z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X.

[Szczeklik 2012, Bradley 2006, raport AOTM-DS-431-4/2013]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a wynosi 1/3500-6000 chłopców. U chorych obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u zdrowych osób, co związane jest z szybko postępującą progresją choroby i obniżaniem sprawności fizycznej aż do momentu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Wpływa to także na rodzinę i opiekunów chorego, ze względu na konieczność całodobowej opieki.

[Szczeklik 2012, Bradley 2006]

Etiologia

Dystrofia mięśniowa Duchenne’a spowodowana jest mutacją genu DMD kodującego dystrofinę, czyli białka niezbędnego do prawidłowej czynności struktur błonowych włókna mięśniowego. Mutacje powodujące dystrofię Duchenne’a wiążą się z całkowitym brakiem dystrofiny i w efekcie cięższym przebiegiem klinicznym.

[Szczeklik 2012, raport AOTM-DS-431-4/2013]

Objawy kliniczne

Dystrofia Duchenne’a objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie (chodzenie po 18. m.ż.), pierwsze objawy występują najczęściej w 2.-5. r.ż. (trudność w bieganiu, szybkim chodzeniu i wchodzeniu po schodach, skłonność do upadków, objaw Gowensa¹), symetryczne zajęcie mięśni – początkowo obręczy biodrowej, następnie barkowej, przerost prawdziwy lub rzekomy mięśni łydek, odruchy skokowe i kolanowe osłabione (stosunkowo długo są zachowane). W badaniach pomocniczych stwierdza się zwiększoną (>10x) aktywność kinazy kreatynowej (CK) w surowicy, zmiany typowo mięśniowe w badaniu elektromiograficznym (EMG), a w badaniu histologicznym wycinka mięśniowego – cechy postępującego zwyrodnienia. Poza objawami bezpośrednio związanymi z dysfunkcją mięśni szkieletowych, obserwuje się również wady zgryzu, upośledzenie rozwoju umysłowego (ok. 50% przypadków), wczesną osteoporozę (jeszcze u chłopców samodzielnie chodzących), objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz kardiomiopatie.

[Szczeklik 2012, Szmidt-Sałkowska 2006, raport AOTM-DS-431-4/2013]

Leczenie

W dystrofii Duchenne’a nie ma skutecznego leczenia przyczynowego. Leczenie objawowe obejmuje przede wszystkim fizykoterapię, która ma na celu zapobieganie rozwojowi przykurczy i zniekształceniu kręgosłupa oraz zachowanie jak najdłużej zdolności chodzenia przed 12. r.ż. Steroidoterapia może poprawić siłę mięśni i funkcjonowanie chorego oraz opóźnić postęp choroby. Obecnie zaleca się podawanie chłopcom po 5. r.ż. prednizonu 0,75 mg/kg/d.

¹ Chorzy podczas wstawania z podłogi rękami wspinają się po sobie

[Szczeklik 2012, Bradley 2006, raport AOTM-DS-431-4/2013]

Rokowanie

Większość chorych na DMD umiera około 20. roku życia. Najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa (ok. 40%) powiązana z infekcją płucną lub bez niej, a następnie niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii (10–40%).

[Szmidt-Sałkowska 2006, Hay 2011]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej, Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a powodowana mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0) oraz do NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących pacjentów, u których postawiono takie rozpoznanie. Ponadto Agencja zwróciła się także do Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi z prośbą o dane dotyczące m.in. liczebności poszczególnych grup chorych.

Tabela 6. Dane otrzymane z NFZ, dotyczące liczby pacjentów (na podstawie numerów PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): G71.0 w latach 2010 – 2016* (z podziałem na lata)

Rok realizacji	Liczba pacjentów wg identyfikatora
2010	1 126
2011	1 208
2012	1 480
2013	1 747
2014	1 784
2015	1 910
2016*	1 481

*dane za rok 2016 obejmują okres czasu od stycznia do czerwca

Dane pochodzące z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczą całej populacji chorych z dystrofią mięśniową. NFZ nie dysponuje szczegółowymi danymi, które umożliwiłyby określenie liczby chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a, a zatem na podstawie otrzymanych informacji nie można wnioskować na temat wielkości populacji docelowej.

Tabela 7. Dane otrzymane z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

Choroba	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny
Liczba chorych ogółem	375	35
Liczba chorych, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia	214	17
Liczba chorych powyżej 5. roku życia, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia	185	13

Analizując dane pochodzące z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi można stwierdzić, że populacja chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny stanowi mniej niż 10% populacji chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a. Odsetek chorych powyżej 5. roku życia, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia stanowi około 49%.

Spośród 35 chorych z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, zgłoszonych do Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi, jedynie 8 pacjentów bierze udział w próbie klinicznej z atalurem.

Ponadto zgłoszono, że: „w *Polskim Rejestrze Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi* nie ma wszystkich zdiagnozowanych w Polsce pacjentów z dystrofią Duchenne'a. Rejestr działa od około 5 lat i liczba pacjentów stale się zwiększa. W rejestrze jest około 50 pacjentów, u których nie wykryto delecji lub duplikacji, więc

potencjalnie mogą mieć mutacje punktowe nonsensowne. U tych pacjentów w miarę możliwości przeprowadza się diagnostykę molekularną metodą sekwencjonowania genu dystrofiny, która umożliwia wykrycie mutacji punktowej. Metoda ta jest jednak trudniej dostępna w Polsce, głównie ze względu na koszty. Dane dotyczące aktualnego stanu ruchowego pacjentów mogą być nieprecyzyjne, gdyż wymaga to częstej weryfikacji informacji na ten temat. Dystrofia Duchenne'a jest chorobą szybko postępującą i u nastoletnich pacjentów stan ruchowy może zmienić się w krótkim czasie."

Tabela 8. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny		Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie	Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie	Dr n. med. Barbara Ujma-Czapska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu
Oszacowanie rocznej liczebności populacji w Polsce, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Pacjenci z wnioskowanym wskazaniem (u których choroba warunkowana jest przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny)	„Rocznie rodzi się ok. 200 000 chłopców. Wada występuje w proporcji 1:5 500, czyli roczna liczebność populacji szacunkowo wynosi 40 chłopców.”	„Szacuje się, że w Polsce rodzi się rocznie chłopców z dystrofią Duchenne'a 1/5 500 żywych urodzeń, z czego ok. 10% są to pacjenci z ww. mutacją nonsensowną.”	„Oszacowanie własne – kilkadziesiąt osób rocznie.”
	Pacjenci ze wskazaniami innymi niż wnioskowane	„Nie dotyczy.”	„Badania dotyczące mukowiscydozy.”	„Albinizm, fenyloketonuria, anemia sierpowatokomórkowa, hemofilia.”
Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Pacjenci z wnioskowanym wskazaniem	„Nie dotyczy, lek nie jest stosowany.”	„Nie wiem.”	„Nie jest mi znane.”
	Pacjenci ze wskazaniami innymi niż wnioskowane	„Nie dotyczy.”	„Nie wiem.”	Brak
Oszacowanie rocznej liczebności populacji z wnioskowanym wskazaniem, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		„Ok. 35-40 pacjentów.”	„Wynika z częstości urodzeń i odsetka pacjentów z mutacją nonsensowną – szacunkowo ok. 3 pacjentów rocznie.”	„Wg oceny własnej – do kilkadziesiątu dzieci rocznie.”

W opinii ekspertów klinicznych szacowana liczba pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a powodowaną mutacją nonsensowną wynosi kilkadziesiąt osób rocznie. Wnioskowana technologia może być zdaniem ekspertów stosowana także w badaniach dotyczących mukowiscydozy oraz u chorych na albinizm, fenyloketonurię, anemię sierpowatokomórkową i hemofilię. Na podstawie opinii ekspertów nie można określić liczebności populacji, w której wnioskowana technologia stosowana jest obecnie. Podane przez ekspertów oszacowanie rocznej liczebności populacji z wnioskowanym wskazaniem, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że zostanie ona objęta refundacją, wskazuje na wartość z przedziału od kilku do kilkadziesiątu pacjentów. Ze względu na braki danych dotyczących całkowitej liczby rozpoznań, pochodzących zarówno z bazy danych NFZ jak i brak dokładnych danych z rejestru, nie ma pewności co do rzeczywistej liczebności populacji docelowej.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.11.2016 r. Wykorzystano słowa kluczowe: duchenne muscular dystrophy, duchenne, DMD, choroba Duchenne'a, dystrofia mięśniowa Duchenne, dystrofia mięśniowa, ataluren. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji, które uwzględniono w analizie. W wyniku wyszukania nie znaleziono rekomendacji wydanych przez polskie towarzystwa naukowe, a jedynie zamieszczone na stronie międzynarodowego towarzystwa *TREAT-NMD Neuromuscular Network* tłumaczenie na język polski wytycznych Amerykańskich Centrów Kontroli i Prewencji Chorób (ang. *US Centers for Disease Control and Prevention*) (CDC 2010). Rekomendacje są spójne pod względem zaleceń. W wytycznych Amerykańskich Centrów Kontroli i Prewencji Chorób (ang. *US Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) (CDC 2010) nie podano danych o sile rekomendacji, jednak autorzy wystosowują zalecenie stosowanie glikokortykosteroidów poparte ich zdaniem przekonującymi dowodami naukowymi i doświadczeniem klinicznym panelu ekspertów. Odnaleziono również wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej (ang. *American Academy of Pediatrics, AAP*) (AAP 2005) dotyczące leczenia dzieci z kardiomiopatią oraz wytyczne *British Thoracic Society* (BTS 2012) na temat leczenia zaburzeń układu oddechowego będącymi następstwem dystrofii mięśniowej. Znaleziono także wytyczne *European Neuromuscular Centre* (ENMC 2010) na temat sposobów zachowania prawidłowej funkcji kości u chorych stosujących długotrwale glikokortykosteroidy. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
<p style="text-align: center;">AAN 2016 (USA) <i>Konflikt interesów: 3 autorów ujawniło informacje finansowe</i></p>	<p>W wytycznych oceniano jedynie zastosowanie GKS w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a.</p> <p>Zaleca się stosowanie:</p> <p>-prednizolonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa wytrzymałości [poziom dowodu B] i poprawa motoryki [poziom dowodu C]; • poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu B]; • redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C]; • opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C]; <p>-deflazokortu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa wytrzymałości i czasowych funkcji motorycznych oraz wydłużenie zdolności poruszania o 1,4-2,5 roku [poziom dowodu C]; • poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu C]; • redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C]; • opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C]; • zwiększenie przeżywalności w 5 i 15 letnim badaniu kontrolnym. <p>W wytycznych zwrócono uwagę na konieczność monitorowania przewlekłej terapii GKS ze względu na ich działania niepożądane.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na brak wystarczających danych [poziom dowodu U] na korzystny wpływ GKS i terapię skojarzoną GKS z bifosfonianami na przeżywalność oraz na wpływ GKS na poprawę jakości życia.</p> <p><u>W wytycznych nie wymieniono technologii wnioskowanej.</u></p> <p>Siła zaleceń</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Jakość dowodów	Definicja
	Poziom A	Uznane za skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej dwa dowody klasy I).
	Poziom B	Uznane za prawdopodobnie skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy I lub dwa klasy II).
	Poziom C	Uznane za możliwie skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy II lub dwa klasy III).
	Poziom U	Dane niewystarczające lub sprzeczne; w świetle dostępnych danych terapia jest niesprawdzona.
	Klasy wiarygodności danych	
	Klasa zaleceń	Definicja
	Klasa I	Dowody z prawidłowo opisanych badań RCT.
	Klasa II	Dowody z badań kohortowych lub RCT, w których nie podano pełnych danych.
	Klasa III	Dowody z badań kliniczno-kontrolnych.
	Klasa IV	Badania prowadzone na innej populacji, niezidentyfikowaną lub nieakceptowalną interwencją lub punktami końcowymi, z brakującymi danymi statystycznymi.
<p>BTS 2012 (Wielka Brytania)</p> <p><i>Konflikt interesów: jeden z autorów zadeklarował konflikt interesów, pozostali zadeklarowali brak konfliktu</i></p>	<p>W wytycznych zwrócono uwagę na wnioski z przeglądu systematycznego Manzur 2008 (celem przeglądu była ocena czy GKS wpływają korzystnie na stabilizację i poprawę siły mięśni oraz zdolności chodzenia u chłopców z DMD. Populację stanowili wszyscy pacjenci ze zdiagnozowanym DMD; a interwencję stosowane ponad 3 miesiące GKS – prednizon, prednizolon lub inne) mówiące o korzystnym wpływie GKS na poprawę siły mięśni i ich funkcjonowania przez okres powyżej 6 miesięcy i przedłużenie stabilizacji siły i funkcjonowania mięśni o dwa lata.</p> <p><u>W wytycznych nie wymieniono technologii wnioskowanej</u></p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>	
<p>CDC 2010 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: troje autorów zadeklarowało konflikt interesów, pozostali zadeklarowali brak konfliktu</i></p>	<p>Glikokortykosteroidy (GKS) są obecnie jedyną formą farmakoterapii spowalniającej degenerację mięśni.</p> <p>Inicjującym leczeniem z wyboru są GKS – prednizon lub deflazakort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poniżej 2 r.ż: faza przedobjawowa: nie zaleca się stosowania GKS; faza plateau: monitorowanie; faza pogorszenia: zaleca się pogłębioną diagnostykę; • 2-5 lat: faza przedobjawowa: nie zaleca się GKS; faza plateau: zaleca się rozpoczęcie terapii GKS; faza pogorszenia: wysoce zalecane wprowadzenie GKS; • Powyżej 6 r.ż: faza przedobjawowa (rzadko) – zaleca się diagnostykę w kierunku dystrofii Beckera; faza plateau: zaleca się włączenie GKS; faza pogorszenia: wysoce zalecane wprowadzenie GKS. <p>W wytycznych zwrócono uwagę na konieczność monitorowania przewlekłej terapii GKS ze względu na ich działania niepożądane.</p> <p>Inne leki i suplementy: nie zaleca się stosowania anabolicznego sterydu oksandrolonu, toksyny botulinowej typu A oraz kreatyny.</p> <p><u>W wytycznych nie wymieniono technologii wnioskowanej.</u></p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>	
<p>ENMC 2010 (rekomendacje międzynarodowych warsztatów; Dania, Francja, Niemcy Włochy, Holandia, Słowenia, Szwajcaria Wielka Brytania)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>W wytycznych zwrócono uwagę na szkodliwy wpływ długotrwałego stosowania GKS na resorpcję i formowanie kości, co zwiększa ryzyko osteoporozy. To z kolei podwyższa ryzyko wystąpienia złamań kręgow kręgosłupa w populacji leczonej GKS. Podkreślono jednak, że GKS przedłużają zdolność chodzenia, poprawiają funkcjonowanie układu oddechowego i zmniejszają potrzebę operacji skoliozy u pacjentów z DMD.</p> <p>Dodatkowo zaleca się podawanie bifosfonianów dzieciom, u których występują spontaniczne złamania kręgow kręgosłupa.</p> <p><u>W wytycznych nie wymieniono technologii wnioskowanej</u></p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>	
<p>AAP 2005 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>W wytycznych zaznaczono, że GKS stanowią obecnie standardową terapię w dystrofii mięśniowej Duchenna (DMD).</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zwrócono także uwagę, że oprócz potencjalnej poprawy lub stabilizacji pracy serca, długotrwałe stosowanie GKS jest związane z ryzykiem wystąpienia otyłości i nadciśnienia oraz rozwinieniem przerostu lewej komory serca.</p> <p><u>W wytycznych nie wymieniono technologii wnioskowanej</u></p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>

AAP – American Academy of Pediatrics; **AAN** - American Academy of Neurology; **BTC** – British Thoracic Society; **CDC** – Centers for Disease Control and Prevention (Centra Kontroli i Prewencji Chorób); **DMD** – dystrofia mięśniowa Duchenna; **ENMC** - European Neuromuscular Centre; **GKS** – glikokortykosteroidy, **RCT** – randomizowane badanie kliniczne

W żadnej z rekomendacji nie odnaleziono informacji dotyczących wnioskowanej interwencji. Należy jednak zauważyć, że preparat Translarna uzyskał dopuszczenie do obrotu przez EMA w 2014 roku, w związku z czym nie mógł zostać ujęty w niektórych z powyższych wytycznych. Wszystkie wymienione wytyczne – CDC 2010, AAN 2016, BTS 2012, AAP 2005, ENMC 2010 wskazują GKS, zwłaszcza prednizon, prednizolon i deflazokort, jako standardową terapię w dystrofii mięśniowej Duchenn'a. W większości wytycznych zwrócono jednak uwagę na działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem GKS (zaburzenia wodno-elektrolitowe, nadciśnienie, hiperglikemia, osteoporoza, miopatia, zwiększona wrażliwość na infekcje).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja zwróciła się do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego stowarzyszenia z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Translarna (ataluren) w ramach programu lekowego: „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”. Otrzymano odpowiedzi od trzech ekspertów, które przedstawiono w tabeli poniżej. Ponadto, opinia Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych została przedstawiona w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Według opinii ekspertów klinicznych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosuje się jedynie terapię steroidami, fizjoterapię, opiekę wielospecjalistyczną, obserwację stanu zdrowia chorych, badania genetyczne oraz badania elektromiograficzne (EMG), biopsje mięśni, a także podejmuje się próby przeszczepów komórek macierzystych. Wg opinii prof. dr hab. Danuty Ryglewicz, w Polsce obecnie nie ma leku stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Prof. Ryglewicz zaznaczyła ponadto, iż w Polsce nie ma opublikowanych zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego Translarna. Według dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej najtańszą, a zarazem dotychczas najskuteczniejszą technologią stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest terapia sterydami.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie				
„Nie ma takiego leku”	„Nie ma takiego leku”	„Nie ma innego produktu leczniczego”	„Nie dotyczy”	„Lek został zarejestrowany przez EMA we wskazaniu j.w. Wg mojej wiedzy nie ma w Polsce opublikowanych zaleceń dotyczących stosowania TRANSLARNA”

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie				
„Algorytm leczenia – terapia sterydami, fizjoterapia, opieka wielospecjalistyczna.”	„Prawdopodobnie wszystkie powyższe na dłuższy czas”, (tj. terapia glikokortykosteroidami, fizjoterapia, opieka wielospecjalistyczna.)	„Sterydy”	„Sterydy”	„Jak dotychczas – sterydy.”
Dr n. med. Barbara Ujma-Czapska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu				
„Obserwacja, badanie genetyczne, badanie EMG, biopsja mięśni, sterydoterapia, próby przeszczepów komórek macierzystych”	„Brak aktywnego leczenia”	„Obserwacja”	„Sterydoterapia”	„Zastosowanie leku Translarna”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz.110), obecnie ze środków publicznych nie jest finansowany żaden produkt leczniczy we wskazaniu leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny. Technologia medyczna, która wymieniana jest w wytycznych praktyki klinicznej to steroidoterapia, a dokładniej prednizon, prednizolon oraz deflazakort, jednak żaden z powyższych steroidów nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. W związku z faktem, iż powyższe leki są jednak stosowane w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a, analitycy Agencji postanowili przedstawić ich aktualną sytuację refundacyjną. Deflazakort nie jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce i może być sprowadzany jedynie w ramach importu docelowego. Prednizon oraz prednizolon znajdują się w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz.110) w sprawie wykazu leków refundowanych i są wydawane pacjentom z chorobą Duchenne’a za pełną odpłatnością. Dane przedstawione w tabeli poniżej dotyczą finansowania GKS w następujących wskazaniach:

- nowotwory złośliwe (dotyczy prednizonu wydawanego pacjentom bezpłatnie);
- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku (dotyczy prednizonu przy odpłatności ryczałtowej);
- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia (dotyczy prednizolonu przy odpłatności ryczałtowej).

Tabela 11. Produkty lecznicze dostępne w aptece na receptę zawierające prednizon oraz prednizolon

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Prednizolon							
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	9,72	10,21	13,75	ryczałt	3,20
Prednizon							
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	1,18	bezpłatny	7,14
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	10,21	5,92	bezpłatny	6,17
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	8,97	9,42	11,84	bezpłatny	0,91
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	8,97	9,42	11,84	ryczałt	4,11
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,20	17,01	11,84	bezpłatny	8,50
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	17,96	18,86	23,68	bezpłatny	0,45
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	17,96	18,86	23,68	ryczałt	4,72
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,60	22,68	23,68	bezpłatny	4,27
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	4,49	4,71	5,92	bezpłatny	0,67
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	4,49	4,71	5,92	ryczałt	3,87
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	bezpłatny	0,00
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Translarna we wnioskowanym wskazaniu wskazał prednizon – glikokortykosteroid do stosowania doustnego.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Prednizon	Wybór komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną technologią opcjonalną w przypadku braku technologii refundowanej. Ponadto prednizon jest zalecany i jednocześnie najczęściej stosowany w analizowanym wskazaniu.	Wybrany komparator spełnia wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Wytyczne kliniczne i eksperci wskazują, iż leczenie glikokortykosteroidami jest leczeniem objawowym. Eksperti kliniczni (prof. dr hab. Danuta Ryglewicz oraz dr n. med. Barbara Ujma-Czapska) wskazują, iż Translarna w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie jedyną opcją terapeutyczną dla chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a warunkowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, z kolei w opinii dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej ataluren prawdopodobnie na dłuższy czas zastąpi farmakoterapię za pomocą glikokortykosteroidów, fizjoterapię i opiekę wielospecjalistyczną.

Komentarz analityków Agencji

Wybór komparatora w analizie klinicznej wnioskodawcy uznany został za prawidłowy.

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić. Podstawowymi lekami w terapii DMD są leki z grupy

kortykosteroidów (prednizon, prednizolon lub deflazakort). Wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie GKS jako jedyną i standardową opcję farmakoterapeutyczną. Również w opinii ekspertów zalecaną jak i obecnie stosowaną terapią w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a jest stosowanie glikokortykosteroidów, ze szczególnym wskazaniem na prednizon oraz deflazakort. Prednizon znajduje się w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, jednak nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu. Jako drugi wskazywany GKS stosowany w DMD jest deflazakort, który nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce i może być sprowadzany jedynie w ramach importu docelowego. W opinii prof. dr hab. Danuty Ryglewicz ataluren "(...) to pierwszy lek u którego w badaniach klinicznych potwierdzono pozytywny efekt terapeutyczny".

W związku z powyższym wybranie prednizonu jako komparatora w opinii analityków Agencji nie budzi zastrzeżeń i odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną.

Należy jednak zauważyć, że powyższy wybór komparatora nie znajduje odzwierciedlenia w przedstawionych analizach HTA (uwzględniono placebo w analizie klinicznej a w pozostałych BSC). Analitycy Agencji nie zgłaszają jednak uwag do powyższego, gdyż GKS nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu więc nie będą generowały kosztów dla płatnika w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet. Ponadto eksperci wskazują również, że GKS mogą być stosowane jako terapia dodatkowa.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Translarna zawierającego ataluren w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Analiza podstawowa oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo			
Populacja	Chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, chodzący, w wieku od 5 lat.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. mutacja inna niż nonsensowna.	Brak.
Interwencja	Ataluren, doustnie, stosowany codziennie w 3 dawkach. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała).	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Brak.
Komparatory	Leczenie objawowe (kortykosteroidy – doustnie; najczęściej stosowaną dawką jest 0,75 mg/kg/dobę, 10 dni leczenia, 10 dni bez leczenia. ¹	Niezgodny z założonymi.	Brak.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach; • zmiana 6MWT przedstawiona jako procent wartości należnej; • progresja (pogorszenie wyniku 6MWT); • jakość życia związana ze zdrowiem; • testy sprawnościowe w funkcji czasu (TFT); • aktywność fizyczna; • czas spędzony na wózku inwalidzkim; • przypadkowe upadki; • badania miometryczne; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	Wnioskodawca przedstawił parametr 6MWT (sześciominutowy test chodzenia) jako punkt końcowy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego używany jest parametr 6MWD, czyli dystans pokonany w czasie 6MWT i jest to poprawny punkt końcowy. Wybrane punkty końcowe nie obejmują wszystkich wskazanych przez wytyczne kliniczne np.: <ul style="list-style-type: none"> • oceny poprawy funkcjonowania układu oddechowego; • oceny redukcji potrzeby operacji skoliozy; • opóźnienia wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania	Brak.

¹ Wnioskodawca określił dawkowanie kortykosteroidów na podstawie publikacji *Griggs 2013*, w której oceniano schematy dawkowania w Europie i Stanach Zjednoczonych w leczeniu DMD.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); <ul style="list-style-type: none"> • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	poglądowe, abstrakty konferencyjne, publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.	
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Brak.
Analiza dodatkowa oceniająca bezpieczeństwo			
Populacja	Jak w analizie podstawowej.		Jak w analizie podstawowej.
Interwencja	Jak w analizie podstawowej.		Jak w analizie podstawowej.
Komparatory	nd		Brak.
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	-
Typ badań	-	-	Nie sprecyzowano, jaki typ badań ulega włączeniu.
Inne kryteria	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji;	Inne niż wymienione.	Brak.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; **6MWT** – sześciominutowy test chodzenia; **TFT** – testy sprawnościowe w funkcji czasu;

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia), rejestr badań klinicznych National Institutes of Health, strony internetowe EMA, ADR reports, FDA oraz URPL. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 13.06.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące bezpośrednio jednostki chorobowej – duchenne syndrome oraz interwencji – translarna, ataluren) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych.

W analizie wnioskodawcy nie podano informacji czy wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnie pracujących analityków, przez co wnioskowanie dotyczące poprawności wykonanej strategii wyszukiwania pod kątem odpowiedniej czułości jest ograniczone.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (translarna, ataluren) oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (Duchenne muscular dystrophy). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.10.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy podstawowej włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją (Badanie 007) porównujące ataluren i placebo (publikacje *Bushby 2014*, *EMA 2014*, *Haas 2015* oraz dane udostępnione przez podmiot odpowiedzialny – *Evidence Summary Document 2015*). Analizie poddano 2 ramienia z badania – grupę stosującą ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę oraz grupę stosującą placebo. Wyniki dla grupy leczonej atalurem w dawce 80mg/kg/dobę pominięto, gdyż jest to dawka niezgodna ze schematem dawkowania leku zawartym w programie lekowym oraz z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Do analizy dodatkowej włączono nieopublikowane randomizowane Badanie 020 (dane zostały udostępnione przez wnioskodawcę w postaci abstraktów konferencyjnych: *McDonald 2016*, *McDonald 2016a*, *Campbell 2016*, *Goemans 2016*, *Kirschner 2016*, *Quinlivan 2016* oraz w dokumencie Evidence Summary Document, w którym przedstawiono również metaanalizę Badania 007 i 020). Ponadto w ramach analizy dodatkowej uwzględniono publikacje *Finkel 2013*, *Peay 2014*, *McDonald 2013* i *McDonald 2013a* mimo niespełnienia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Decyzję tę uzasadniono tym, iż informacje zawarte w tych publikacjach stanowią uzupełnienie wyników analizy podstawowej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie 007 (<i>Bushby 2014</i>, <i>EMA 2014</i>, <i>Haas 2015</i>, <i>Evidence Summary Document 2015</i>¹)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics</p>	<p>- wielośrodkowe, międzynarodowe (37 ośrodków w 11 krajach);</p> <p>- randomizowane (zastosowanie systemu IVR/IWR, stosunek 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek, stosowanie GKS, wyn k 6MWD);</p> <p>- zaślepienie: podwójne;</p> <p>- hipoteza: <i>superiority</i>;</p> <p>- skala Jadad: 5/5.</p> <p>Okres obserwacji: 48 tyg.</p> <p>Schemat leczenia: Grupa ATA 40² - ATA t.d.s. w dawkach 10, 10 i 20 mg/kg. Grupa ATA 80³ - ATA t.d.s. w dawkach 20, 20 i 40 mg/kg. Grupa PLC – PLC t.d.s.</p> <p>Leczenie wspomagające - dozwolone stosowanie stałej dawki GKS: Grupa ATA 40 - 71,9% stosowało GKS Grupa PLC - 70,2% stosowało GKS⁴</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć męska; • wiek ≥ 5 r.ż.; • udokumentowana mutacja nonsensowna w genie dystrofiny (DMD lub BMD)⁵; • początek występowania objawów dystrofinopatii przed 9 r.ż.; • zwiększona aktywność kinazy kreatynowej; • trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥ 75 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania; • odpowiednia czynność nerek, nadnerczy i wątroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • istotna kliniczna choroba lub powikłania dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera o ciężkim nasileniu – trwające lub w wywiadzie*; • zapalenie wątroby typu B lub C potwierdzone badaniem serologicznym; • zmiana w profilaktyce/leczeniu zastoinowej niewydolności serca na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ATA 40: 57 Grupa ATA 80: 60</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odległość przebyta w 6MWT (6MWD) mierzona w metrach; <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana 6MWD przedstawiona jako procent wartości należnej; • progresja (pogorszenie wyn ku 6MWD); • jakość życia związana ze zdrowiem oceniana według kwestionariusza PedSQL; • testy sprawnościowe w funkcji czasu; • aktywność fizyczna; • czas spędzony na wózku inwalidzkim; • przypadkowe upadki; • badania miometryczne; • profil bezpieczeństwa.

¹ Dane udostępnione przez firmę PTC Therapeutics.

² Grupa pacjentów stosująca ataluren w dawce 40mg/kg/dobę.

³ Grupa pacjentów stosująca ataluren w dawce 80mg/kg/dobę.

⁴ Zgodnie z publikacją *McDonalds 2013a* grupa PLC przyjmowała prednizon, prednizolon bądź deflazakort

⁵

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa PLC: 57	
<p>Badanie 020</p> <p>(McDonald 2016, McDonald 2016a, Campbell 2016, Goemans 2016, Kirschner 2016, Quinlivan 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics</p>	<p>- wieloośrodkowe, międzynarodowe (54 ośrodki);</p> <p>- randomizowane (1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek, czas stosowania GKS, wynik 6MWD);</p> <p>- zaślepienie: podwójne;</p> <p>- hipoteza: <i>superiority</i>;</p> <p>- skala Jadad: 3/5.</p> <p>Okres obserwacji: 48 tyg., następnie chorzy przechodzili do fazy otwartej badania (faza w toku).</p> <p>Schemat leczenia: Grupa ATA - ATA t.d.s. w dawkach 10, 10 i 20 mg/kg Grupa PLC - PLC t.d.s.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć męska; • wiek 7-16 r.ż.; • udokumentowana mutacja nonsensowna w genie dystrofiny; • początek występowania objawów dystrofinopatii przed 6 r.ż. (objawy takie jak objaw Gowensa, osłabienie mięśni proksymalnych, chód kołyszący); • zwiększona aktywność kinazy kreatynowej; • trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥ 150 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania; • wynik początkowy 6MWD $\leq 80\%$ wartości należytnej; • stosowanie kortykosteroidów układowo przez co najmniej 6 miesięcy, bez istotnych zmian w dawkowaniu (oprócz zmian w zależności od masy ciała) przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia; • odpowiednia czynność nerek i wątroby oraz prawidłowe stężenie elektrolitów w osoczu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie układowe aminoglikozydami w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ATA; • rozpoczęcie leczenia kortykosteroidami w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ATA lub zmiana leczenia kortykosteroidami w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ATA; • zmiana w profilaktyce/leczeniu zastoinowej niewydolności serca na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. <p>Liczba pacjentów: Grupa ATA: 115 Grupa PLC: 115</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia związana ze zdrowiem (ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz innego niż fizyczne); • zdolność do poruszania się oceniana według kwestionariusza North Star Ambulatory Assessment (NSAA) • testy sprawnościowe w funkcji czasu; • utrata zdolności do samodzielnego poruszania się; • profil bezpieczeństwa.

*nie podano dokładniejszych informacji dotyczących oceny nasilenia choroby

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; **6MWT** – sześciominutowy test chodzenia; **ATA** – ataluren; **BMD** – dystrofia mięśniowa typu Beckera; **DMD** – dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a; **GKS** – gl kortykosteroidy; **IVR/IWR** – interaktywny system odpowiedzi głosowej/odpowiedzi internetowej; **NSAA** – North Star Ambulatory Assessment; **PedsQL** – Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia; **PLC** – placebo; **t.d.s.** – trzy razy dziennie

Ocenianymi punktami końcowymi w powyższych badaniach były następujące parametry:

- Punkt końcowy dotyczący zmiany wyniku 6MWD - informuje o odległości pokonanej przez chorego w teście 6MWT, w czasie 6 minut liczonej w metrach. W przypadku pacjentów z nmDMD za minimalną istotną klinicznie zmianę uznaje się wartości od 28,5 do 31,7 metra (McDonald 2013) lub od 20 do 30 metrów (McDonald 2013a). Progresję choroby, czyli pogorszenie wyniku 6MWD interpretowano jako czas do wystąpienia utrzymującego się 10% pogorszenia wyniku testu w porównaniu z wartością początkową;

- Testy sprawnościowe w funkcji czasu przeprowadza się z wykorzystaniem 6-stopniowej skali (metoda *functional method grading*) oceniającej zdolność chorego do wykonania danego zadania niezależnie dla każdego z testów, gdzie 1 punkt oznacza najgorszy wynik, a 6 punktów najlepszy;
- NSAA (North Star Ambulatory Assessment) - jest skalą stworzoną do oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a składającą się z 17 elementów ocenianych trójstopniową skalą z użyciem następujących kryteriów: 2 – chory osiąga aktywność bez pomocy, 1 – aktywność osiąga z trudnością z pewnymi modyfikacjami, ale bez pomocy innych, 0 - chory niezdolny do aktywności bez pomocy. Wynik otrzymuje się przez zsumowanie ocen dla poszczególnych elementów – im wyższy wynik tym lepszy stan chorego.
- W badaniach miometrycznych oceniano zmianę siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych poprzez wykorzystanie ręcznego miometru zgodnie z wystandaryzowanymi procedurami. Badaniu miometrycznemu poddano następujące grupy mięśni: zginacze i prostowniki stawu kolanowego, łokciowego oraz ramienia. Za istotną klinicznie różnicę uznaje się 2 funty (*Bushby 2014*);
- Stopień ekspresji dystrofiny oznaczano poprzez biopsję przeprowadzaną na mięśniu dwugłowym ramienia (mierzone ilościowym stosunkiem dystrofina/spektryna);
- Kwestionariusz PedsQL zawiera pytania dotyczące funkcjonowania fizycznego oraz psychospołecznego. Na każde z pytań chory może odpowiedzieć w 5-stopniowej skali, w której określa na ile dana czynność jest problematyczna przyznając od 0 do 4 punktów, gdzie 0 oznacza nigdy, a 4 oznacza prawie zawsze. Wynik przeliczany jest odpowiednio na skalę od 0 do 100 punktów, w której im wyższy wynik tym lepsza jakość życia.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 11.5 oraz 11.6 analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, stanowiące uzupełnienie wyników analizy podstawowej:

- *Finkel 2013* – badanie dawki atalurenu (Badanie 004);
- *Peay 2014* – ankieta przeprowadzona wśród badaczy i rodziców dotycząca oczekiwań i doświadczeń związanych z leczeniem atalurenem;
- *McDonald 2013* – ocena i walidacja 6MWD i innych punktów końcowych;
- *McDonald 2013a* – charakterystyka naturalnego przebiegu choroby;

nie zostały uwzględnione w powyższej charakterystyce ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia oraz wykorzystanie wyników wyłącznie w analizie dodatkowej (szczegółowa charakterystyka tych badań znajduje się w rozdz. 11.6 AKL wnioskodawcy). W powyższych badaniach nie oceniano także skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atalurenu, w związku z powyższym analitycy Agencji postanowili o nieuwzględnianiu wyników z tych badań w AKL.

Badanie 020 różni się od badania 007 m.in. kryteriami włączenia, tj. populacją docelową, którą stanowili chłopcy w wieku 7-16 lat, rozpoznaniem choroby przed 6 r.ż. oraz dystansem pokonanym w czasie 6MWT dłuższym lub równym 150 metrów. Nie podano informacji o tym, czy w badaniu uczestniczyli pacjenci z badania 007, aczkolwiek porównując kryteria włączenia i wykluczenia w obu badaniach należy przypuszczać, że w badaniu 020 brali udział chorzy z mniejszym zaawansowaniem choroby, u których choroba ma łagodniejszy przebieg. W związku z tym, iż jest to badanie III fazy zawierające dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej, postanowiono o uwzględnieniu wyników z powyższego badania w niniejszej analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA). Analitycy Agencji zdecydowali również o przedstawieniu wyników metaanalizy badań 007 i 020 udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny.

Należy również zwrócić uwagę, że w badaniu 007 analizie poddano populację ITT oraz cITT. Populację ITT stanowili wszyscy zrandomizowani chorzy z prawidłowym wynikiem 6MWD ($\geq 75m$) ocenionym na początku badania oraz będący na co najmniej 1 wizycie w czasie leczenia. Populacja cITT obejmowała populację pacjentów ITT, jednak dla dwóch chorych z urazami kończyn dolnych początkowy wynik 6MWD został zastąpiony wynikiem uzyskanym w czasie kwalifikacji do badania, ze względu na możliwość zaniżenia tego parametru z powodu urazu.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość danych pochodzących z badań włączonych do przeglądu systematycznego, wnioskodawca ocenił według zaleceń GRADE. Dane pochodzące z publikacji odnoszących się do Badania 007 oceniono jako wysokiej jakości, natomiast jakość danych z Badania 020 obniżono ze względu na fakt, iż zostały one opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. W powyższych badaniach oraz ich metaanalizie określono według autorów

analizy klinicznej wagę punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności wnioskowanej technologii medycznej jako krytyczną¹ dla następujących punktów końcowych: punkty końcowe dotyczące 6MWD, utrata zdolności do samodzielnego poruszania się, jakość życia oraz bezpieczeństwo. Pozostałym punktom końcowym przyznano wysoką wagę, z wyjątkiem oceny siły mięśniowej (badania miometryczne), której przyznano niską wagę. Wnioskodawca nie zastosował skali GRADE do oceny jakości danych z publikacji *Peay 2014*, *McDonald 2013* oraz *McDonald 2013a* uzasadniając to opisowym charakterem analizy danych.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania uwzględnionego w ramach analizy podstawowej (Badanie 007) w skali Jadad, przyznając mu 5/5 punktów. Analitycy Agencji uważają tę ocenę za prawidłową. Badanie opisano jako randomizowane i podwójnie zaślepienie wraz z opisem wybranych metod. Podano pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji. Badanie zostało zakwalifikowane jako typ IIA wg AOTMiT.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca dokonał oceny jakości Badania 020 w skali Jadad, przyznając mu 3/5 punkty. Analitycy Agencji uważają tę ocenę za prawidłową. Badanie opisano jako randomizowane wraz z przedstawieniem metodologii oraz podwójnie zaślepienie, jednak bez podania informacji o metodzie zaślepienia. Przedstawiono także informację o nieutrąceniu żadnego chorego z badania, jednak w związku z faktem, iż jest to badanie w toku, nie można określić końcowej liczby utraconych uczestników z badania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Do Badania 007 możliwa była kwalifikacja chorych na BMD (...). Stanowili zdecydowaną mniejszość, gdyż zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowano chorych z fenotypem o cięższym nasileniu (objawy zaczęły występować przed 9. r.ż., trudności w poruszaniu się na początku badania).”
[redacted] (...)
- „Często dla jednego wyniku przedstawiano więcej niż jedną wartość p (w zależności od zastosowanego testu statystycznego), co utrudniało jednoznaczny interpretację uzyskanych efektów zdrowotnych pod względem statystycznym (...).”;
- „Dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę post-hoc, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania (...).”;
- „Grupa oceniana w Badaniu 007 jest stosunkowo niewielka, jednak (...) problemem zdrowotnym jest choroba rzadka, a zatem kwalifikacja dużej liczby chorych do badania jest utrudniona”;

Ograniczenia jakości badań według NICE 2016 (Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with nonsense mutation in the dystrophin gene):

- Okres obserwacji w Badaniu 007 wynoszący 48 tygodni jest zbyt krótki, aby wykazać długookresowy wpływ atalurenu na śmiertelność w populacji docelowej;
- ERG zasugerowało, że wyniki z Badania 020 przedstawione przez PTC Therapeutics mogły zostać przedstawione wybiórczo, tj. przedstawiono tylko te, które wykazują lepszą skuteczność ATA względem PLC;
- Według ERG niejasne jest, jaka zmiana wyniku w skali NSAA jest uważana za zmianę istotną klinicznie, stąd komitet nie jest przekonany czy stosowanie tego testu dostarcza bardziej wartościowych informacji w porównaniu do testu 6MWD;
- ERG zgadza się, iż podgrupa pacjentów z Badania 007 i 020 z wartością początkową testu 6MWD wynoszącą 300-400 m jest optymalną populacją, aby wykazać skuteczność leczenia, jednakże wyraża obawy związane z niepewnością i uogólnianiem wyników do szerszej populacji pacjentów;
- W Badaniu 007 nie wykazano istotności statystycznej dla wyniku oceniającego zmianę 6MWD względem wartości początkowej w grupie ATA w populacji ITT, aczkolwiek w populacji cITT w analizie post-hoc istotność statystyczna została wykazana. ERG uznało, że analiza wyniku w skorygowanej populacji jest uzasadniona. Jednak zwraca uwagę fakt, iż w Badaniu 020 również nie wykazano istotności statystycznej dla analizowanego parametru, mimo że kryteria włączenia do badania obejmowały populację osób, których wyniki początkowe były tożsame z wynikami chorych z Badania 007, u których obserwowano najlepsze rezultaty zdrowotne. ERG uznało, że różnica w spadku wyniku 6MWD w obu analizowanych grupach nie jest znacząca.

¹ Wagę punktów końcowych klasyfikuje się na początku procesu tworzenia wytycznych oraz potwierdza się ją po uzyskaniu danych i uwzględnieniu w zestawieniu danych. Punkt końcowy określony jako krytyczny jest najistotniejszy w ocenie uzyskiwanych efektów zdrowotnych, aczkolwiek nie jest on równoznaczny z punktem końcowym istotnym klinicznie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W kryteriach wykluczenia do badania 007 uwzględniono istotną klinicznie chorobę lub powikłania dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera o ciężkim nasileniu – trwające lub w wywiadzie, należy podkreślić, że kryteria włączenia/wykluczenia do proponowanego programu lekowego nie wykluczają takich przypadków, co może oznaczać, że wyniki uzyskane w tym badaniu będą lepsze niż obserwowane w praktyce klinicznej.
- Brak badań, w których ocenianym punktem końcowym byłby czas przeżycia.
- Przegląd systematyczny badań przeprowadzono niezgodnie z założonymi kryteriami selekcji badań, które zakładały włączenie do przeglądu badań porównujących ataluren z komparatorem – glikokortykosteroidami, podczas gdy włączone badanie 007 dotyczy porównania ATA z placebo, gdzie w obu ramionach były stosowane glikokortykosteroidy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Badanie 007 projektowano zanim dokładnie poznano naturalny przebieg choroby, co znacznie utrudniało wybór odpowiednich punktów końcowych oraz obliczenie mocy statystycznej.” Pomimo ograniczeń badania, EMA dopuściła ataluren do obrotu ze względu na niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu DMD oraz na obiecujące efekty zdrowotne związane z zastosowaniem tego leku;
- „Wnioskowanie na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego jest utrudnione, gdyż początkowo nie wykazano w odniesieniu do niego istotnej statystycznie różnicy między grupami (...), po wnikliwej analizie naturalnego przebiegu choroby oraz po wykonaniu bardziej odpowiednich obliczeń, znamienne statystycznie różnica między grupą ATA a PLC została wykazana (...);”
- „Część wyników z Badania 020 oraz wyników metaanalizy Badania 007 oraz Badania 020 przedstawiono na podstawie nieopublikowanych do tej pory danych, w związku z czym związane jest z nimi pewne ryzyko niepewności (...);”
- „W czasie analizy Badania 007 konieczne było przyjęcie określonych założeń ze względu na dużą ilość danych z różnych publikacji, często nieznacznie różniących się od siebie oraz ze względu na zróżnicowaną metodykę obliczeń autorów tego badania”;
- Nie odczytywano z wykresów wartości błędów standardowych (które umożliwiły obliczenie SD, a w efekcie obliczenie istotności statystycznej przez analityków), gdyż istniało znaczne ryzyko błędu odczytu oraz obliczenia błędnej p-wartości (...).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca dołączył do AKL metaanalizę porównującą wyniki dwóch randomizowanych badań – Badania 007 oraz nieopublikowanego Badania 020. Przeprowadzona synteza ilościowa jest niezgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych, gdyż nie przeanalizowano heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej włączonych badań. Wnioskodawca nie przeprowadził również analizy wrażliwości oraz nie zamieścił dokładnego opisu kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów wyłączenia. Powyższa synteza ilościowa została wykorzystana jedynie do dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atalurenu, co również budzi wątpliwości dotyczące wybiórczego przedstawienia danych w analizie.
- Przy części punktów końcowych nie podano wartości wyjściowych dla każdej z ocenianych grup, jedynie końcowy parametr, np. średnią zmianę wyniku w teście 6MWD, lub sam wynik końcowy bez SD albo bez przedziału 95% CI.
- Wnioskodawca przedstawił większość wyników bezpośrednio z badań włączonych do przeglądu systematycznego bez własnych obliczeń. Istniała trudność w uzyskaniu wyników istotnych statystycznie, w związku z czym wykorzystywano różne metody statystyczne oraz analizowano odmienne populacje. Powoduje to niejednoznaczność wyników badań oraz utrudnione wnioskowanie dotyczące wyższej skuteczności ATA względem PLC.
- Dla części wyników, w których oceniano dany parametr jako zmianę średniej wartości względem wartości początkowej, w tabelach podano informację, która sugeruje, iż ocenie podlega wartość średniej, a nie jej zmiana. Takie przedstawienie danych może wpływać na ich utrudnioną, czy też błędną interpretację.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Translarna (ataluren) na podstawie publikacji *Bushby 2014*, *EMA 2014*, *Haas 2015* (Badanie 007). Dodatkowo w ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki z Badania 020 na podstawie abstraktów konferencyjnych *McDonald 2016*, *McDonald 2016a*, *Campbell 2016*, *Goemans 2016*, *Kirschner 2016*, *Quinlivan 2016* oraz wyniki metaanalizy powyższych badań przeprowadzonej przez podmiot odpowiedzialny. Przy przedstawianiu wymienionych w niniejszym rozdziale wyników korzystano również z danych udostępnionych przez wnioskodawcę w dokumencie *Evidence Summary Document 2015*. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką. Czas obserwacji wynosił 48 tygodni, chyba że wskazano inaczej.

W związku z dużą liczbą wyników dla różnych punktów końcowych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, analitycy Agencji postanowili przedstawić jedynie wyniki dla najistotniejszych parametrów. W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych oceniających jakość życia oraz liczbę pacjentów, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się. Następnie przedstawiono wyniki dotyczące parametru 6MWD (ze względu na wybór tego parametru jako pierwszorzędnego punktu końcowego, jego miarodajność oraz istotność w praktyce klinicznej), wyniki NSAA (ze względu na możliwość oceny progresji choroby), wyniki testów sprawnościowych w funkcji czasu i badań miometrycznych (ze względu na ich istotność w praktyce klinicznej). Pozostałe punkty końcowe takie jak aktywność fizyczna, czas spędzony na wózku inwalidzkim oraz przypadkowe upadki opisane zostały w AKL wnioskodawcy kolejno w rozdziałach 6.8.6, 6.8.7, 6.8.8.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż w AKL wnioskodawcy jako punkt końcowy przedstawiono parametr 6MWT (sześciominutowy test chodzenia), jednak w Badaniu 007 zastosowano parametr 6MWD, czyli dystans pokonany w czasie 6MWT mierzony w metrach. Zarówno w oryginalnym badaniu, jak i AKL wnioskodawcy przedstawiane wyniki są identyczne, stąd należy przypuszczać iż wnioskodawca użył innej nazwy dla tego samego parametru. W niniejszej AKL do przedstawienia wyników użyto parametru 6MWD, zgodnie z oryginalnym badaniem.

Wszystkie wyniki przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy zostały podane za oryginalnymi publikacjami, jedynie tam gdzie zaznaczono zostały oszacowane przez wnioskodawcę.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy zebrano w tabelach poniżej.

Jakość życia

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności porównania atalurenu z placebo dotyczące jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza PedsQL w Badaniu 007 (analiza ogółem i w podgrupach)

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [pkt]	N	Średnia (SD) pkt]	N		
Zmiana w ocenie funkcjonowania fizycznego*	Ogółem	2,4	57	-1,0	57	-3,4 (bd)	bd
	ADP	bd	32	bd	31	-6,1 (bd)	bd

*przy pomocy Pediatricznego Kwestionariusza Jakości Życia kwestionariusza PedsQL

ADP - faza pogorszenia funkcji poruszania się; ATA – ataluren; bd – brak danych; PedsQL – Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia; PLC – placebo

Zgodnie z powyższymi danymi im większa zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL w porównaniu z wartością początkową, tym skuteczniejsza jest zastosowana interwencja medyczna. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego w grupie ATA jak i PLC nie osiągnęła minimalnej istotnie klinicznej wartości wynoszącej 6,6 punktów (*Varni 2003*). Także średnia zmiana wyniku pomiędzy grupami nie wykazała istotności statystycznej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności porównania atalurenu z placebo dotyczące jakości życia ocenianej subiektywnie przez rodziców i opiekunów w zakresie funkcjonowania fizycznego w Badaniu 020

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
Poprawa***						
Chodzenie	ITT	bd (22,2)	bd	bd (16,1)	bd	NIE
Stabilizacja#						
Chodzenie	ITT	bd (55,6)	bd	bd (50,9)	bd	NIE
Poprawa/stabilizacja##						
Chodzenie	ITT	bd (77,8)	bd	bd (67,0)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (82,6*)	bd	bd (73,2*)	bd	bd
Wchodzenie po stopniach	ITT	bd (74,1*)	bd	bd (69,6*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (79,7*)	bd	bd (66,3*)	bd	bd
Ocena kończyn górnych	ITT	bd (95,4*)	bd	bd (91,1*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (97,1*)	bd	bd (95,3*)	bd	bd
Inne**	ITT	bd (87,0*)	bd	bd (78,6*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (93,5*)	bd	bd (76,7*)	bd	bd
Pogorszenie						
Chodzenie	ITT	bd (22,2)	bd	bd (33,0)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (18,6*)	bd	bd (27,6*)	bd	bd
Wchodzenie po stopniach	ITT	bd (25,9*)	bd	bd (30,4*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (20,7*)	bd	bd (34,5*)	bd	bd
Ocena kończyn górnych	ITT	bd (4,6*)	bd	bd (8,0*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (2,9*)	bd	bd (4,8*)	bd	bd
Inne**	ITT	bd (12,0*)	bd	bd (20,5*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (7,3*)	bd	bd (24,1*)	bd	bd

*dane odczytane z wykresu

**ubieranie się, skakanie, pływanie, jazda na rowerze, itp.

***znaczną poprawą/niewielką poprawą

#bez zmian

znaczną poprawą/niewielką poprawą lub bez zmian

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; **ATA** – ataluren; **bd** – brak danych; **IS** – istotność statystyczna; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **N** – liczba chorych w grupie; **n** – liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie; **PLC** – placebo

Wyniki dotyczące oceny codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego wskazują na przewagę ATA nad PLC w każdej z podgrup. Do poprawy lub stabilizacji doszło u większego odsetka chorych w grupie ATA, natomiast do pogorszenia – u mniejszego odsetka chorych. W populacji ITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, natomiast dla populacji 6MWD ≥300 m <400m nie przedstawiono informacji dotyczących istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące jakości życia ocenianej subiektywnie przez rodziców i opiekunów w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne w Badaniu 020

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		IS
		n (%)	N	n (%)	N	
Poprawa/stabilizacja						
Energia	ITT	bd (93,0*)	bd	bd (82,9*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (91,7*)	bd	bd (87,3*)	bd	bd
Funkcjonowanie emocjonalne/ społeczne	ITT	bd (92,1*)	bd	bd (92,9*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (95,0*)	bd	bd (90,9*)	bd	bd
Funkcje poznawcze/ aktywność w szkole	ITT	bd (95,6*)	bd	bd (97,2*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (97,3*)	bd	bd (98,0*)	bd	bd
Sen	ITT	bd (96,1*)	bd	bd (94,1*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (97,4*)	bd	bd (94,9*)	bd	bd
Pogorszenie						
Energia	ITT	bd (7,1*)	bd	bd (17,3*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (8,9*)	bd	bd (13,4*)	bd	bd
Funkcjonowanie emocjonalne/ społeczne	ITT	bd (8,3*)	bd	bd (7,9*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (6,0*)	bd	bd (9,8*)	bd	bd
Funkcje poznawcze /aktywność w szkole	ITT	bd (5,1*)	bd	bd (2,9*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (2,7*)	bd	bd (2,7*)	bd	bd
Sen	ITT	bd (4,0*)	bd	bd (5,6*)	bd	NIE
	6MWD ≥300 m <400m	bd (3,3*)	bd	bd (5,8*)	bd	bd

*dane odczytane z wykresu

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; **ATA** – ataluren; **bd** – brak danych; **IS** – istotność statystyczna; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **N** – liczba chorych w grupie; **n** – liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie; **PLC** – placebo








Wyniki dotyczące oceny codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne wskazują, iż odsetek chorych, u których odnotowano poprawę/stabilizację jest podobny w obu grupach, natomiast odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie jest niższy w grupie ATA, z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego/społecznego oraz oceny funkcji poznawczych/aktywności w szkole (odpowiednio ATA=8,3% i PLC=7,9% oraz ATA=5,1% i PLC=2,9%). W populacji ITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, natomiast dla populacji 6MWD ≥300 m <400m nie przedstawiono informacji dotyczących istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Tabela 18. Wyniki dotyczące liczby chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się na podstawie Badania 020 i metaanalizy badań 007 i 020

Punkt końcowy	Populacja	n/N (%)		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		ATA	PLC				
Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się	Badanie 020						
	Metaanaliza badań 007 i 020						

* parametry OR, RD, NNT oraz istotność statystyczna zostały obliczone przez wnioskodawcę

Wyniki testu 6MWD**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące zmiany wyniku 6MWD względem wartości początkowej w Badaniu 007**

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS	
		Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N			
Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową	ITT (MMRM, dane nieprzekształcone)	bd	57	bd	57	26,4 (-4,2; 57,1)	NIE p=0,0905*	
							NIE p=0,1592**	
	ITT (ANCOVA, dane nieprzekształcone)	bd	57	bd	57	26,4 (-4,2; 57,1)	TAK p=0,0445**	
							TAK p=0,0446*	
	ITT (MMRM, dane rangowane)	-12,9 (72,0)	57	-42,6 (90,0)	57	29,7 (-0,22; 59,62#)	NIE p=0,1490*	
							NIE p=0,2539**	
	cITT (analiza <i>post-hoc</i> , z testem permutacyjnym, dane nieprzekształcone)	-12,86 (##)	57	-44,14 (##)	57	31,28 (##)	NIE p=0,0561***	
							TAK p=0,0281*	
	cITT (MMRM, analiza <i>post-hoc</i> , dane nieprzekształcone)	bd	57	bd	57	31,7 (5,1; 58,3)	TAK p=0,0197*	
							TAK p=0,0367**	
Analiza w podgrupach w populacji ITT								
Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową	6MWD < 350 m		-39,2 (b/d)	25	-107,4 (b/d)	22	68,2 (bd)	TAK p=0,0053*
	W grupie znajdującej się w fazie pogorszenia funkcji poruszania się (ADP)	czas obserwacji=24 tyg.	bd	32	bd	31	30 (bd)	TAK p=0,047*
		czas obserwacji=48 tyg.	-12,3 (##)		-62,2 (##)		49,9### (##)	TAK p=0,0096*
	6MWD > 70% wartości należnej ¹		12 (bd)	18	-8 (bd)	20	20 (bd)	bd
	6MWD = 50-70% wartości należnej		9 (bd)	22	-38 (bd)	23	47 (bd)	bd
	6MWD < 50% wartości należnej		-75 (bd)	15	-116 (bd)	12	41 (bd)	bd
	5-6 lat ^{^^}		29,5 (bd)	9	0,51 (bd)	14	28,99 (bd)	bd
								
	Analiza MMRM							

¹ % wartości należnej rozumiany jest jako % przewidywanej wartości początkowej 6MWD

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
Zmiana 6MWD przedstawiona jako procent wartości należnej w porównaniu z wartością początkową	cITT	-2,7 (bd)	57	-7,6 (bd)	57	4,9 (bd)	NIE p=0,055***

* wartość nominalna

** wartość skorygowana

*** wartość skorygowana względem wielokrotnego testowania

przedział ufności na podstawie obliczeń wnioskodawcy

dane przedstawione w publikacji *Evidence Summary Document*

###

~ z zastosowaniem metody członu interakcyjnego „wartość początkowa x wartość uzyskana” w czasie wizyty (zgodnie z informacją zamieszczoną w publikacji *Bushby 2014* człon interakcyjny uwzględnia wpływ wartości początkowych na wartości uzyskiwane w trakcie każdej wizyty, co jest standardową praktyką przy wykonywaniu analiz metodą MMRM)

^^ z zastosowaniem metody LOCF dla brakujących danych

^ dla grupy ATA i PLC łącznie N=44

^^ dane odczytane z wykresu

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; **ADP** – faza pogorszenia funkcji poruszania się; **ATA** – ataluren; **bd** – brak danych; **CI** – przedział ufności; **cITT** – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **IS** – istotność statystyczna; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **MD** – różnica średnich; **MMRM** – model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów; **N** – liczba chorych w grupie; **PLC** – placebo; **SD** – odchylenie standardowe

W przypadku oceny wyniku testu 6MWD w Badaniu 007 odnotowano istotność statystyczną na korzyść atalurenu lub jej brak w zależności od przyjętych testów statystycznych. Istotnie statystycznie różnice na korzyść ATA w porównaniu do placebo PLC w odniesieniu do średniej zmiany 6MWD względem wartości początkowej wykazano w następujących populacjach:

- Populacja ITT (MMRM, dane nieprzekształcone) z zastosowaniem metody LOCF dla brakujących danych;
- Populacja ITT (ANCOVA, dane nieprzekształcone) z zastosowaniem metody członu interakcyjnego „wartość początkowa x wartość uzyskana” w czasie wizyty;
- Populacja cITT (analiza post-hoc, z testem permutacyjnym, dane nieprzekształcone) dla wartości nominalnej;
- Populacja cITT (MMRM, analiza post-hoc, dane nieprzekształcone) dla wartości nominalnej i skorygowanej;

W analizie w podgrupach dla populacji ITT wykazano istotne statystycznie różnice przy ocenie średniej zmiany wyniku 6MWD na korzyść ATA w porównaniu do PLC u pacjentów z początkowym wynikiem 6MWD < 350 metrów funkcji poruszania się (ADP).

W przypadku pozostałych wariantów nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w ocenie średniej zmiany wyniku testu 6MWD.

Szczegółowe informacje dotyczące uzasadnienia wyboru poszczególnych metod statystycznych oraz wyodrębnienia różnych populacji znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 6.7.2 oraz 6.8.

Średnią zmianę wyniku dla parametru 6MWD oceniano również w *Badaniu 020*, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące zmiany wyniku 6MWD względem wartości początkowej w Badaniu 020

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
Zmiana 6MWD w porównaniu z wartością początkową	ITT	-42,2 (bd)	114	-57,6 (bd)	114	15,4 (bd)	NIE p=0,213
	6MWD ≥250 <400 m	bd	bd	bd	bd	29 (bd)	TAK p=0,035**
	6MWD <300 m	-137* (bd)	25	-134* (bd)	22	-3* (bd)	NIE p=0,749
	6MWD ≥300m <400 m	-28,3 (bd)	47	-75,5 (bd)	52	47,2 (bd)	TAK p=0,007
	6MWD ≥300 m <450 m	bd	bd	bd	bd	24 (bd)	TAK p=0,050**

* dane odczytane z wykresu

**wartość nominalna, analiza *post-hoc*

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; **ATA** – ataluren; **bd** – brak danych; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **PLC** – placebo; **SD** – odchylenie standardowe

W populacji ITT nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie między grupami, aczkolwiek wykazano niewielką przewagę ATA względem PLC (MD=15,4 m). Istotne statystycznie różnice na korzyść ATA w porównaniu do placebo w odniesieniu do zmiany 6MWD względem wartości początkowej wykazano jedynie w podgrupach:

- populacja z wynikiem początkowym 6MWD≥250<400 m dla wartości nominalnej w analizie *post-hoc*;
- populacja z wynikiem początkowym 6MWD≥300m<400 m;
- populacja z wynikiem początkowym 6MWD≥300<450 m dla wartości nominalnej w analizie *post-hoc*.

W przypadku analizy dla populacji pacjentów z wynikiem początkowym 6MWD<300m nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Wyniki metaanalizy badań 007 i 020:

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dla wybranych punktów końcowych przedstawione w metaanalizie badań 007 i 020

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
Zmiana 6MWD w porównaniu z wartością początkową							
Punkt końcowy	Populacja	Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N	MD (SE***)	IS
Wchodzenie po 4 stopniach (zmiana w porównaniu z wartością początkową)	ADP	bd	bd*	bd	bd*	-1,6 (0,675)	TAK p=0,018
	6MWD≥300 m <400 m	bd	bd**	bd	bd**	-3,4 (bd)	TAK p<0,001
Schodzenie po 4 stopniach (zmiana w porównaniu z wartością początkową)	ADP	bd	bd*	bd	bd*	-2,0 (0,712)	TAK p<0,001
	6MWD≥300 m <400 m	bd	bd**	bd	bd**	-4,3 (bd)	TAK p<0,001
Wynik 10-metrowego	ADP	bd	bd*	bd	bd*	-1,4 (0,608)	TAK p=0,025

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
marszu lub biegu (zmiana w porównaniu z wartością początkową)	6MWD≥300 m <400 m	bd	bd**	bd	bd**	-2,2 (bd)	TAK p=0,008

*w grupie ATA i grupie PLC łącznie N=291

**w grupie ATA i grupie PLC łącznie N=143

***błąd standardowy (ang. standard error)

Również wyniki dotyczące testów sprawnościowych w funkcji czasu, tj. średniej zmiany czasu wchodzenia po 4 stopniach / schodzenia po 4 stopniach oraz średnią zmianę wyniku 10-metrowego marszu lub biegu względem wartości początkowej wykazały istotną statystycznie przewagę ATA względem PLC

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące pogorszenia wyniku 6MWD w Badaniu 007

Punkt końcowy	Populacja	n/N (%)		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS*
		ATA	PLC				
Liczba chorych, u których odnotowano utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową							
Pogorszenie wyniku 6MWD	ITT	15/57 (26,3)	25/57 (43,9)	0,46 (0,21; 1,01)	-0,18 (-0,35; -0,003)	6 (3; 334)	TAK**

* parametry OR, RD, NNT oraz istotność statystyczna zostały obliczone przez wnioskodawcę

**wnioskodawca określił wyniki jako istotne statystycznie, podczas gdy przedział ufności dla parametru OR zawiera wartość 1, a więc jest to wynik nieistotny statystycznie

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; ATA – ataluren, ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PLC – placebo;

Progresję choroby (zdefiniowaną jako pogorszenie wyniku 6MWD) interpretowano jako czas do wystąpienia utrzymującego się 10% pogorszenia wyniku testu w porównaniu z wartością początkową. Wykazano, że progresja choroby nastąpiła u 26% osób w grupie ATA oraz u 44% osób w grupie PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące czasu do progresji w Badaniu 007

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		HR (95% CI)	IS
		Mediana	N	Mediana	N		
Czas do progresji (utrzymujące się 10% pogorszenie wyniku w 6MWD w porównaniu z wartością początkową)	ITT	bd	57	bd	57	0,52 (bd)	TAK p=0,039*
	cITT	bd	57	bd	57	0,51 (bd)	TAK p=0,0326** NIE p=0,0652***

* wartość nominalna

** wartość nominalna, dane przedstawione przez autorów publikacji Haas 2015

*** wartość skorygowana, dane przedstawione przez autorów publikacji Haas 2015

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; ATA – ataluren; bd – brak danych; cITT – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PLC – placebo

Zarówno w populacji ITT jak i cITT (przy nominalnej wartości poziomu istotności) odnotowano istotnie statystycznie 48% zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby w grupie ATA w porównaniu do grupy PLC.

Testy sprawnościowe w funkcji czasu**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące testów sprawnościowych w funkcji czasu w Badaniu 007**

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
Wchodzenie po 4 stopniach	cITT	2,4 (##)	57	4,8 (##)	57	-2,4 (-4,9; 0,0)	NIE
						-2,40 #	
	cITT (MMRM)					-2,6 (-4,8; -0,4)##	
Schodzenie po 4 stopniach	cITT	2,4 (##)	57	4,1 (##)	57	-1,6 (-4,3; 1,0)	NIE
						-1,70 #	
	cITT (MMRM)					-1,8 (-4,2; 0,6)##	
10-metrowy marsz lub bieg	cITT	1,7 (##)	57	3,2 (##)	57	-1,5 (-3,7; 0,7)	NIE
						-1,50 #	
	cITT (MMRM)					-1,7 (-3,7; 0,3)##	
Wstawanie z pozycji leżącej	cITT	3,2 (##)	57	3,2 (##)	57	-0,01 (-2,3; 2,3)	NIE
						0,00 #	
	cITT (MMRM)					-0,1 (-2,3; 2,2)##	
Analiza w podgrupach w populacji ITT							
Wchodzenie po 4 stopniach	6MWD <350 m	bd	25	bd	22	-6,4 (bd)	bd
	ADP	bd	32	bd	31	-2,9 (bd)	NIE**
	5-6 lat*	0,26 (bd)	9	3,36 (bd)	14	-3,1 (bd)	bd
Schodzenie po 4 stopniach	6MWD <350 m	bd	25	bd	22	-5,0 (bd)	bd
	ADP	bd	32	bd	31	-2,9 (bd)	NIE**
	5-6 lat*	-0,39 (bd)	9	3,53 (bd)	14	-3,92 (bd)	bd
10-metrowy marsz lub bieg	6MWD <350 m	bd	25	bd	22	-3,5 (bd)	bd
	ADP	bd	32	bd	31	-2,8 (bd)	NIE**
	5-6 lat*	-0,39 (bd)	9	3,43 (bd)	14	-3,82 (bd)	bd

na podstawie obliczeń wnioskodawcy

dane przedstawione w publikacji Evidence Summary Document

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; **ATA** – ataluren; **ADP** – faza pogorszenia funkcji poruszania się; **bd** – brak danych; **cITT** – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **MMRM** – model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów; **PLC** – placebo

W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej zmiany wyniku testów sprawnościowych w funkcji czasu w Badaniu 007.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności porównania atalurenu z placebo dotyczące testów sprawnościowych w funkcji czasu w Badaniu 020

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
Wchodzenie po 4 stopniach	ITT	2,65 (bd)	114	4,46 (bd)	114	-1,81 (bd)	NIE p=0,058
	6MWD ≥300<400 m	bd	47	bd	52	-3,6 (bd)	TAK p=0,003
Schodzenie po 4 stopniach	ITT	2,15 (bd)	114	3,97 (bd)	114	-1,82 (bd)	TAK p=0,012
	6MWD ≥300<400 m	bd	47	bd	52	-4,3 (bd)	TAK p<0,001
10-metrowy marsz lub bieg	ITT	2,27 (bd)	114	3,47 (bd)	114	-1,2 (bd)	NIE p=0,117
	6MWD ≥300<400 m	bd	47	bd	52	-2,1 (bd)	NIE p=0,066

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; ATA – ataluren; bd – brak danych; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PLC – placebo

W *Badaniu 020* istotną statystycznie przewagę ATA nad PLC zaobserwowano dla punktu końcowego dotyczącego czasu wchodzenia po 4 stopniach w subpopulacji z wynikiem początkowym 6MWD≥300<400 m oraz punktu końcowego dotyczącego czasu schodzenia po 4 stopniach w subpopulacji ITT i populacji z wynikiem początkowym 6MWD≥300<400 m. Nie wykazano natomiast IS różnic dla testów 10-metrowego marszu i wchodzenia po 4 stopniach w populacji ogólnej badania ITT.

North Star Ambulatory Assessment (NSAA)

W *Badaniu 020* dodatkowo oceniano zdolność do poruszania się według kwestionariusza North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Całkowity wynik (skala od 0 do 34 punktów) przekształcono na całkowity wynik liniowy, którego skala zawierała zakres od 0 do 100, gdzie mniejsza wartość oznacza gorszy wynik. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA w Badaniu 020

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana całkowitego wyniku liniowego względem wartości początkowej (przekształcony) według kwestionariusza NSAA	ITT	-7,0 (bd)	114	-8,5 (bd)	114	1,5 (bd)	NIE p=0,268
	6MWD ≥300<400 m	-4,7 (bd)	47	-9,0 (bd)	52	4,3 (bd)	TAK p=0,041
Zmiana wyniku całkowitego względem wartości początkowej według kwestionariusza NSAA	ITT	-2,7 (bd)	114	-3,7 (bd)	114	1,0 (bd)	NIE p=0,128
	6MWD ≥300<400m	-3,0 (bd)	47	-4,7 (bd)	52	1,7 (bd)	TAK p=0,037

6MWD – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; ATA – ataluren; bd – brak danych; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; NSAA - North Star Ambulatory Assessment; PLC – placebo

W populacji ITT nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w żadnym z analizowanych wyników. Istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem PLC odnotowano w subpopulacji z wynikiem początkowym 6MWD ≥300<400 m zarówno w odniesieniu do średniej wartości zmiany całkowitego wyniku liniowego jak i średniej wartości zmiany wyniku całkowitego według kwestionariusza NSAA.

Badania miometryczne**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności porównania atalurenu z placebo dotyczące badań miometrycznych w Badaniu 007 (populacja ITT oraz analiza w podgrupach)**

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [funt]	N	Średnia (SD) [funt]	N		
Zmiana siły mięśniowej w porównaniu z wartościami początkowymi oceniana w badaniu miometrycznym**							
Zgięcie kolana	ITT	-0,07 (bd)	57	0,38 (bd)	57	-0,46 (-1,66; 0,75)	NIE
	5-6 r.ż.*	0,10 (bd)	9	0,12 (bd)	14	-0,02 (bd)	bd
Wyprost kolana	ITT	-0,63 (bd)	57	-1,85 (bd)	57	1,22 (-0,15; 2,59)	NIE
	5-6 r.ż.*	0,4 (bd)	9	-1,05 (bd)	14	1,45 (bd)	bd
Zgięcie łokcia	ITT	-0,10 (bd)	57	-0,35 (bd)	57	0,25 (-0,41; 0,91)	NIE
	5-6 r.ż.*	1,1 (bd)	9	-0,39 (bd)	14	1,49 (bd)	bd
Wyprost łokcia	ITT	0,10 (bd)	57	-0,51 (bd)	57	0,60 (-0,05; 1,26)	NIE
	5-6 r.ż.*	0,31 (bd)	9	-0,89 (bd)	14	1,20 (bd)	bd
Odwodzenie ramienia	ITT	-0,08 (bd)	57	-0,28 (bd)	57	0,21 (-0,50; 0,90)	NIE
	5-6 r.ż.*	0,50 (bd)	9	0,0 (bd)	14	0,50 (bd)	bd
Stopień ekspresji dystrofiny w mięśniach							
Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Zmiana stopnia ekspresji dystrofiny w porównaniu z wartością początkową#	ITT (okres obserwacji=36 tyg.)	2,8 (bd)	57	0,09 (bd)	57	2,71 (bd)	bd

*dane odczytane z wykresów; ** zmianę siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych analizowano z wykorzystaniem ręcznego miotromu zgodnie z wystandaryzowanymi procedurami, badaniu miometrycznemu poddano następujące grupy mięśni: zginacze i prostowniki stawu kolanowego, łokciowego oraz ramienia. Za istotną klinicznie różnicę uznaje się 2 funty (Bushby 2014); #stopień ekspresji dystrofiny oznaczano poprzez biopsję przeprowadzaną na mięśniu dwugłowym ramienia (mierzony ilościowym stosunkiem dystrofina/spektryna)
ATA – ataluren; bd – brak danych; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PLC – placebo

Wyniki analizy skuteczności ATA w porównaniu z PLC dotyczące badań miometrycznych, zarówno w zakresie oceny średniej zmiany siły mięśniowej jak i średniej zmiany stopnia ekspresji dystrofiny w mięśniach nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia

Punkt końcowy	Badanie 007				Badanie 020			
	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	ATA	PLC			ATA	PLC		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem								
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2/57 (3,5)	3/57 (5,3)	0,65 (0,11; 4,07)	-0,02 (-0,09; 0,06)	4/115 (3,5)	4/115 (3,5)	1,00 (0,24; 4,10)	0,00 (-0,05; 0,05)
Zdarzenia niepożądane ogółem								
Zdarzenia niepożądane	55/57 (96,5)	56/57 (98,2)	0,49 (0,04; 5,57)	-0,02 (-0,08; 0,04)	103/115 (89,6)	101/115 (87,8)	1,19 (0,52; 2,70)	0,02 (-0,06; 0,10)
Zdarzenia niepożądane według stopnia nasilenia								
Łagodny (1. stopień)	16/57 (28,1)	21/57 (36,8)	0,67 (0,30; 1,47)	-0,09 (-0,26; 0,08)	-	-	-	-
Umiarkowany (2. stopień)	31/57 (54,4)	26/57 (45,6)	1,42 (0,68; 2,97)	0,09 (-0,10; 0,27)	-	-	-	-
Ciężki (3. stopień)	8/57 (14,0)	9/57 (15,8)	0,87 (0,31; 2,44)	-0,02 (-0,15; 0,11)	-	-	-	-
Zagrażające życiu (4. stopień)	0/57 (0,0)	0/57 (0,0)	n.d.	0,00 (-0,03; 0,03)	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane według prawdopodobieństwa związku z leczeniem								
Niezwiązane	8/57 (14,0)	14/57 (24,6)	0,50 (0,19; 1,31)	-0,11 (-0,25; 0,04)	-	-	-	-
Prawdopodobnie niezwiązane	17/57 (29,8)	16/57 (28,1)	1,09 (0,48; 2,45)	0,02 (-0,15; 0,18)	-	-	-	-
O możliwym związku	25/57 (43,9)	20/57 (35,1)	1,45 (0,68; 3,07)	0,09 (-0,09; 0,27)	-	-	-	-
Prawdopodobnie związane	5/57 (8,8)	6/57 (10,5)	0,82 (0,23; 2,85)	-0,02 (-0,13; 0,09)	39/115 (33,9)	24/115 (20,9)	1,95 (1,08; 3,52)	0,13 (0,02; 0,24)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Ogółem	38/57 (66,7)	43/57 (75,4)	0,65 (0,29; 1,47)	-0,09 (-0,25; 0,08)	-	-	-	-
Zapalenie nosogardzieli	13/57 (22,8)	13/57 (22,8)	1,00 (0,42; 2,40)	0,00 (-0,15; 0,15)	24/115 (20,9)	22/115 (19,1)	1,11 (0,58; 2,13)	0,02 (-0,09; 0,12)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/57 (15,8)	10/57 (17,5)	0,88 (0,33; 2,36)	-0,02 (-0,15; 0,12)	11/115 (9,6)	6/115 (5,2)	1,92 (0,69; 5,38)	0,04 (-0,02; 0,11)
Zapalenie żołądka i jelit	9/57 (15,8)	4/57 (7,0)	2,48 (0,72; 8,59)	0,09 (-0,03; 0,20)	-	-	-	-
Grypa	6/57 (10,5)	8/57 (14,0)	0,72 (0,23; 2,23)	-0,04 (-0,16; 0,09)	-	-	-	-
Nieżyt nosa	6/57 (10,5)	2/57 (3,5)	3,24 (0,62; 16,76)	0,07 (-0,02; 0,16)	-	-	-	-
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	4/57 (7,0)	3/57 (5,3)	1,36 (0,29; 6,36)	0,02 (-0,07; 0,11)	-	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie 007				Badanie 020			
	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	ATA	PLC			ATA	PLC		
Zakażenie ucha	3/57 (5,3)	3/57 (5,3)	1,00 (0,19; 5,18)	0,00 (-0,08; 0,08)	-	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Ogółem	7/57 (12,3)	3/57 (5,3)	2,52 (0,62; 10,28)	0,07 (-0,03; 0,17)	-	-	-	-
Zmniejszenie łaknienia	5/57 (8,8)	2/57 (3,5)	2,64 (0,49; 14,23)	0,05 (-0,03; 0,14)	-	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego								
Ogółem	25/57 (43,9)	17/57 (29,8)	1,84 (0,85; 3,98)	0,14 (-0,03; 0,32)	-	-	-	-
Ból głowy	22/57 (38,6)	14/57 (24,6)	1,93 (0,86; 4,32)	0,14 (-0,03; 0,31)	21/115 (18,3)	21/115 (18,3)	1,00 (0,51; 1,95)	0,00 (-0,10; 0,10)
Zawroty głowy	3/57 (5,3)	4/57 (7,0)	0,74 (0,16; 3,45)	-0,02 (-0,11; 0,07)	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
Ogółem	20/57 (35,1)	18/57 (31,6)	1,17 (0,54; 2,55)	0,04 (-0,14; 0,21)	-	-	-	-
Kaszel	9/57 (15,8)	11/57 (19,3)	0,78 (0,30; 2,07)	-0,04 (-0,17; 0,10)	19/115 (16,5)	13/115 (11,3)	1,55 (0,73; 3,32)	0,05 (-0,04; 0,14)
Ból jamy ustnej i gardła	6/57 (10,5)	4/57 (7,0)	1,56 (0,42; 5,85)	0,04 (-0,07; 0,14)	-	-	-	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa	5/57 (8,8)	4/57 (7,0)	1,27 (0,32; 5,01)	0,02 (-0,08; 0,12)	-	-	-	-
Katar	4/57 (7,0)	6/57 (10,5)	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,14; 0,07)	8/115 (7,0)	4/115 (3,5)	2,07 (0,61; 7,09)	0,03 (-0,02; 0,09)
Zaburzenia żołądka i jelit								
Ogółem	42/57 (73,7)	37/57 (64,9)	1,51 (0,68; 3,38)	0,09 (-0,08; 0,26)	-	-	-	-
Wymioty	32/57 (56,1)	22/57 (38,6)	2,04 (0,96; 4,30)	0,18 (-0,01; 0,36)	26/115 (22,6)	21/115 (18,3)	1,31 (0,69; 2,49)	0,04 (-0,06; 0,15)
Biegunka	11/57 (19,3)	14/57 (24,6)	0,73 (0,30; 1,79)	-0,05 (-0,20; 0,10)	20/115 (17,4)	10/115 (8,7)	2,21 (0,99; 4,96)	0,09 (0,0006; 0,17)
Ból nadbrzusza	9/57 (15,8)	9/57 (15,8)	1,00 (0,37; 2,74)	0,00 (-0,13; 0,13)	9/115 (7,8)	13/115 (11,3)	0,67 (0,27; 1,63)	-0,03 (-0,11; 0,04)
Nudności	8/57 (14,0)	7/57 (12,3)	1,17 (0,39; 3,46)	0,02 (-0,11; 0,14)	7/115 (6,1)	7/115 (6,1)	1,00 (0,34; 2,95)	0,00 (-0,06; 0,06)
Ból brzucha	7/57 (12,3)	4/57 (7,0)	1,85 (0,51; 6,72)	0,05 (-0,06; 0,16)	7/115 (6,1)	5/115 (4,3)	1,43 (0,44; 4,63)	0,02 (-0,04; 0,07)
Wzdęcia	5/57 (8,8)	4/57 (7,0)	1,27 (0,32; 5,01)	0,02 (-0,08; 0,12)	-	-	-	-
Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej*	4/57 (7,0)	0/57 (0,0)	7,80 (1,07; 56,89)	0,07 (-0,003; 0,14)	3/115 (2,6)	10/115 (8,7)	0,28 (0,08; 1,05)	-0,06 (-0,12; -0,002)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Ogółem	19/57 (33,3)	18/57 (31,6)	1,08 (0,49; 2,37)	0,02 (-0,15; 0,19)	-	-	-	-
Wysypka	4/57 (7,0)	5/57 (8,8)	0,78 (0,20; 3,09)	-0,02 (-0,12; 0,08)	-	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie 007				Badanie 020			
	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	ATA	PLC			ATA	PLC		
Blizna	4/57 (7,0)	3/57 (5,3)	1,36 (0,29; 6,36)	0,02 (-0,07; 0,11)	-	-	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
Ogółem	25/57 (43,9)	19/57 (33,3)	1,56 (0,73; 3,34)	0,11 (-0,07; 0,28)	-	-	-	-
Ból pleców	9/57 (15,8)	5/57 (8,8)	1,95 (0,61; 6,23)	0,07 (-0,05; 0,19)	11/115 (9,6)	8/115 (7,0)	1,41 (0,55; 3,66)	0,03 (-0,04; 0,10)
Ból kończyny	7/57 (12,3)	6/57 (10,5)	1,19 (0,37; 3,79)	0,02 (-0,10; 0,13)	10/115 (8,7)	14/115 (12,2)	0,69 (0,29; 1,62)	-0,03 (-0,11; 0,04)
Skurcze mięśni	3/57 (5,3)	5/57 (8,8)	0,58 (0,13; 2,54)	-0,04 (-0,13; 0,06)	-	-	-	-
Oslabienie mięśni	3/57 (5,3)	1/57 (1,8)	3,11 (0,31; 30,84)	0,04 (-0,03; 0,10)	-	-	-	-
Ból stawów	2/57 (3,5)	2/57 (3,5)	1,00 (0,14; 7,35)	0,00 (-0,07; 0,07)	-	-	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Ogółem	23/57 (40,4)	21/57 (36,8)	1,16 (0,55; 2,47)	0,04 (-0,14; 0,21)	-	-	-	-
Gorączka	14/57 (24,6)	12/57 (21,1)	1,22 (0,51; 2,93)	0,04 (-0,12; 0,19)	16/115 (13,9)	12/115 (10,4)	1,39 (0,62; 3,08)	0,03 (-0,05; 0,12)
Progresja choroby	4/57 (7,0)	6/57 (10,5)	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,14; 0,07)	9/115 (7,8)	14/115 (12,2)	0,61 (0,25; 1,48)	-0,04 (-0,12; 0,03)
Astenia	3/57 (5,3)	2/57 (3,5)	1,53 (0,25; 9,51)	0,02 (-0,06; 0,09)	-	-	-	-
Badania diagnostyczne								
Ogółem	10/57 (17,5)	4/57 (7,0)	2,82 (0,83; 9,59)	0,11 (-0,01; 0,22)	-	-	-	-
Zmniejszenie masy ciała	5/57 (8,8)	1/57 (1,8)	5,38 (0,61; 47,63)	0,07 (-0,01; 0,15)	-	-	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
Ogółem	28/57 (49,1)	26/57 (45,6)	1,15 (0,55; 2,40)	0,04 (-0,15; 0,22)	-	-	-	-
Upadek	11/57 (19,3)	7/57 (12,3)	1,71 (0,61; 4,78)	0,07 (-0,06; 0,20)	21/115 (18,3)	20/115 (17,4)	1,06 (0,54; 2,09)	0,01 (-0,09; 0,11)
Ból związany z procedurą	6/57 (10,5)	7/57 (12,3)	0,84 (0,26; 2,68)	-0,02 (-0,13; 0,10)	-	-	-	-
Stłuczenie	6/57 (10,5)	3/57 (5,3)	2,12 (0,50; 8,92)	0,05 (-0,05; 0,15)	-	-	-	-
Zwichnięcie stawu	4/57 (7,0)	1/57 (1,8)	4,23 (0,46; 39,04)	0,05 (-0,02; 0,13)	-	-	-	-

*W Badaniu 020 punkt końcowy określono jako „zaparcia”

ATA – ataluren; PLC – placebo

Wyniki analizy bezpieczeństwa w Badaniu 007 dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia nie wykazały różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC, jednak w większości poszczególnych kategorii, zdarzenia niepożądane obserwowane były częściej w grupie ATA niż w grupie PLC, z wyjątkiem zakażeń i zarażeń pasożytniczych. W Badaniu 020 biegunka występowała częściej w grupie ATA, a zaparcia częściej w grupie PLC, różnice te były istotne statystycznie. Łącznie obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych u 96% (007) i u 90% (020) pacjentów z grupy ATA oraz u 98% (007) i u 88% (020) pacjentów z grupy PLC. W Badaniu 007 w grupie ATA odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane u 2 (3,5%) pacjentów: zapalenie wyrostka robaczkowego oraz odwodnienie, natomiast w grupie PLC u 3 (5,3%): ból brzucha, grypę i ospę wietrzną (1 pacjent), drgawki typu *grand mal* (duże napady padaczkowe) (1 pacjent) oraz złamanie kości udowej (1 pacjent). W Badaniu 020 w grupie ATA odnotowano 4 (3,5%) ciężkie zdarzenia niepożądane: zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc i ból pourazowy, zaburzenia ścięgna oraz przerost migdałków i małżowin nosowych. W grupie PLC również wystąpiły 4 (3,5%) ciężkie zdarzenia niepożądane: nieprawidłowości w czynności wątroby, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie żołądka i jelit oraz złamanie kości udowej i kości kończyny dolnej. Zgodnie z wynikami z Badania 007 zdarzenia niepożądane występowały najczęściej w stopniu umiarkowanym (ATA 54,4% i PLC 45,6%). Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w grupie ATA dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit (74%), z czego 56% stanowiły wymioty. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze wystąpiły u 67% pacjentów, natomiast u 49% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane w postaci urazów, zatruc i powikłań po zabiegach. Wyniki Badania 020 wykazały, iż w grupie ATA najczęściej występowały wymioty (23%) oraz zapalenie nosogardzieli (21%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania preparatu Translarna, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. W wyniku wyszukiwania wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane zawarte w ChPL Translarna, dokument wydany przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) oraz komunikat ADR reports.

ChPL Translarna

Zgodnie z ChPL Translarna do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą bóle głowy oraz nudności i wymioty.

Istnieją doniesienia z badań klinicznych o występujących u niektórych pacjentów zmianach profilu lipidowego, w związku z czym zaleca się wykonywanie kontroli stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i triglicerydów raz w roku lub częściej.

U pacjentów z nmDMD leczonych atalurem i stosujących jednocześnie układowe kortykosteroidy zaleca się wykonywanie kontroli spoczynkowego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego co 6 miesięcy lub częściej, zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

Zaleca się także wykonywanie kontroli poziomu kreatyniny w surowicy, azotu mocznika oraz cystatyny C co 6 – 12 miesięcy lub częściej, zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

Atalurenu nie należy podawać jednocześnie z dożylnymi aminoglikozydami, ponieważ w badaniach klinicznych wystąpiły przypadki pogorszenia czynności nerek u pacjentów z mukowiscydozą warunkowaną przez mutację nonsensowną.

Przed zastosowaniem leku, u chorego należy potwierdzić mutację nonsensowną w genie dystrofiny, gdyż w innym przypadku nie należy stosować atalurenu.

PRAC

W dokumencie opublikowanym 11 kwietnia 2016 r. przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee zalecane jest usunięcie z ChPL ostrzeżenia dotyczącego możliwości interakcji z induktorami lub substratami UGT1A9¹

¹ UGT to enzymy II fazy metabolizmu leków, które są odpowiedzialne za katalizowanie reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym w około 40-70% wszystkich leków u ludzi. Reakcja glukuronidacji stanowi podstawowy mechanizm detoksykacji i eliminacji związków lipofilowych z organizmu).

ADR reports

Dane z bazy ADR reports zostały zaktualizowane w październiku 2016 roku. Łącznie zidentyfikowano 8 zdarzeń niepożądanych: zaburzenia żołądka i jelit (1); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1); badania diagnostyczne (2); zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (1); zaburzenia układu nerwowego (1); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (2).

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca włączył do analizy podstawowej jedno badanie bezpośrednio porównujące ATA względem PLC (Badanie 007). W ramach analizy dodatkowej włączono do przeglądu nieopublikowane dotąd wyniki badania III fazy (Badanie 020) oraz metaanalizę powyższych badań. Wnioskodawca uwzględnił także publikacje, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego oraz nie oceniały skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atalurenu, w związku z czym ich wyniki zostały pominięte w niniejszej AKL. Należy zwrócić uwagę, iż do Badania 007 możliwa była kwalifikacja chorych z dystrofią mięśniową Becker'a, w związku z czym wyniki dotyczące skuteczności ATA mogą być zawyżone, gdyż DMB jest chorobą o łagodniejszym przebiegu. Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o udostępnienie informacji jaki odsetek stanowiły osoby z DMB w Badaniu 007 i zgodnie z przekazaną informacją było to łącznie [redacted]. Z badania wykluczano również pacjentów z istotną klinicznie chorobą lub z powikłaniami dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera o ciężkim nasileniu. Należy podkreślić, że kryteria włączenia/wykluczenia do proponowanego programu lekowego nie wykluczają takich przypadków, co może oznaczać, że wyniki uzyskane w tym badaniu będą odbiegać od obserwowanych w praktyce klinicznej. Zwraca uwagę również fakt, iż w kryteriach selekcji badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako komparator zostały uznane glikokortykosteroidy, natomiast w Badaniu 007 zarówno w grupie ATA, jak i PLC możliwe było stosowanie GKS (zgodnie z opisem badania było to około 70% chorych w każdej z grup).

Wnioskodawca dołączył do AKL metaanalizę porównującą wyniki dwóch randomizowanych badań – Badanie 007 oraz nieopublikowane Badanie 020. Przeprowadzona synteza ilościowa jest niezgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych, gdyż nie przeanalizowano heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej włączonych badań. Wnioskodawca nie przeprowadził również analizy wrażliwości oraz nie zamieścił dokładnego opisu kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów wyłączenia.

Ocena skuteczności leku Translarna względem placebo została przeprowadzona przede wszystkim na podstawie oceny średniej zmiany wyniku 6MWD względem wartości początkowych (główny punkt końcowy w odnalezionych badaniach klinicznych) oraz dodatkowo na podstawie zmiany wyników testów sprawnościowych w funkcji czasu, badań miometrycznych, oceny w skali NSAA, oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, oceny aktywności fizycznej, czasu spędzonego na wózku inwalidzkim oraz ilości przypadkowych upadków.

Dla jednego z istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w przedstawionych badaniach dotyczącym jakości życia wg skali PedSQL nie wykazano różnic istotnych statystycznie między ATA a stosowaniem placebo. Wyniki dotyczące oceny codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego, jak i funkcjonowania psychospołecznego wskazują jedynie na przewagę ATA nad PLC, bez wykazania różnicy istotnej statystycznie. Z kolei wynik dotyczący liczebności chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się pochodzący z metaanalizy, [redacted]

Wątpliwości budzi fakt, iż powyższy punkt końcowy nie został przedstawiony w głównym badaniu włączonym do AKL, tj. badaniu 007.

Średnią zmianę wyniku 6MWD oceniano w populacji ITT oraz cITT z użyciem różnych metod statystycznych. Większość wyników dotyczących skuteczności, tj. testy sprawnościowe w funkcji czasu, badania miometryczne oraz ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA wskazywało na wyższość technologii wnioskowanej nad PLC, jednak w niewielu przypadkach uzyskano istotność statystyczną.

Metaanaliza badań 007 oraz 020 udostępniona przez podmiot odpowiedzialny wykazała przewagę atalurenu względem placebo wykazując wyniki istotne statystycznie dla następujących parametrów: średnia zmiana wyniku 6MWD względem wartości początkowej oraz średnie zmiany wyników w testach sprawnościowych względem wartości początkowych (wchodzenie i schodzenie po 4 stopniach, 10-metrowy marsz lub bieg). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż nie podano liczebności grupy ATA i PLC oddzielnie, a jedynie łącznie przy ocenie parametrów dotyczących wyników 6MWD oraz testów sprawnościowych w funkcji czasu. Również nie przedstawiono wartości średnich dla wyników w poszczególnych grupach, a jedynie wartość różnicy średnich. Wybiórcze zaprezentowanie wyników oraz podanie niepełnych danych uniemożliwia poprawną interpretację

badania oraz budzi wątpliwości odnośnie obiektywnego przedstawienia uzyskanych wyników dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii.

Należy zwrócić także uwagę na fakt, iż wnioskodawca oparł AKL na wynikach badań pochodzących z publikacji włączonych do przeglądu, w których to powyższe wyniki oszacowane zostały względem różnych subpopulacji z wykorzystaniem różnych metod statystycznych i nie zostały one, w większości przypadków, zweryfikowane przez samego wnioskodawcę, a jedynie oparte na obliczeniach źródłowych. Przedstawiano również więcej niż jedną wartość poziomu istotności statystycznej, przez co wykazywano dla jednego parametru zarówno wynik istotny statycznie, jak i wynik nieistotny statystycznie, zależnie od doboru metody statystycznej. Przy części punktów końcowych nie podano wartości wyjściowych dla każdej z ocenianych grup, jedynie końcowy parametr, np. średnią zmianę wyniku w teście 6MWD, lub sam wynik końcowy bez SD albo bez przedziału 95% CI. Takie podejście utrudnia jednoznaczną interpretację uzyskanych efektów zdrowotnych i obarcza je dużą niepewnością odnoszącą się do wiarygodności prezentowanych danych.

Również możliwość wnioskowania na temat długookresowego wpływu ATA na skuteczność leczenia, w tym na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie pacjentów czy utratę zdolności chodzenia jest ograniczona ze względu na krótki okres obserwacji w badaniu wynoszący 48 tygodni.

Zgodnie z dokumentem opublikowanym przez NICE (*Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with nonsense mutation in the dystrophin gene*) ERG przedstawiło szereg zastrzeżeń odnoszących się do wyników badań 007 oraz 020. Przede wszystkim zwracano uwagę na możliwość udostępnienia jedynie wyników najbardziej korzystnych w Badaniu 020 oraz na fakt, iż w powyższym badaniu nie wykazano istotności statystycznej dla zmiany wyniku 6MWD względem wartości początkowej, mimo że kryteria włączenia do badania obejmowały populację osób, która miała takie same parametry początkowe wyników testu 6MWD jak populacja z Badania 007 uzyskująca najlepsze rezultaty zdrowotne.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w Badaniu 007 dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia nie wykazały różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC, jednak w większości przypadków zdarzenia niepożądane obserwowane były częściej w grupie ATA. W Badaniu 020 wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania biegunki oraz zaparć na niekorzyść ATA. W dokumencie NICE przedstawiono wątpliwości odnoszące się do obserwowanej liczby zdarzeń niepożądanych dla następujących punktów końcowych: upadek, stłuczenie oraz zwichnięcie stawu, które występowały częściej w grupie ATA w porównaniu do grupy PLC, aczkolwiek zaznaczono, iż może to wynikać z dłuższego czasu narażenia na urazy w grupie ATA związanego z wydłużeniem czasu samodzielnego poruszania się.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego: Translarna (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, finansowanego w ramach programu lekowego: Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0).

Porównywane interwencje

Interwencja:

Ataluren w połączeniu z leczeniem objawowym obejmującym kortykosteroidy (ATA).

Komparator:

Leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy (BSC).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (50 lat).

Strategia analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), która bazuje m.in. na wynikach przygotowanej przez wnioskodawcę analizy efektywności klinicznej (AKL). W analizie uwzględniono sześć stanów związanych z przebiegiem choroby. Zmiany pomiędzy poszczególnymi stanami następują w 3-miesięcznych cyklach (długość jednego cyklu leczenia), a prawdopodobieństwo przejścia zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego (model niejednorodny). Za miarę efektu zdrowotnego w modelu przyjęto lata życia skorygowane o jakość tj. QALY.

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna wnioskowanego produktu leczniczego została oceniona na podstawie Badania 007. Do modelowania skuteczności atalurenu i komparatorów wykorzystano punkt końcowy jakim jest: odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach. Pokonaną odległość w czasie 6MWT oceniano w populacji ITT oraz w populacji cITT (populacja obejmująca skorygowane wyniki początkowe u pacjentów po urazie), która została uznana przez EMA za słusznie wyodrębnioną. W każdej z populacji zastosowano różnorodne metody statystyczne, przez co w niektórych przypadkach wykazano istotne statystycznie różnice między grupami (ATA i PLC). Natomiast istotną klinicznie różnicę między grupami w ocenie wnioskodawcy wykazano w każdej z populacji, niezależnie od przyjętej metodyki. Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę wynikami, lek ataluren istotnie klinicznie oraz statystycznie opóźnia progresję mierzoną za pomocą 6MWT w czasie 48 tygodni w porównaniu z brakiem leczenia (BSC). Uzyskane wyniki przełożono na efekty zdrowotne w postaci: późniejszej utraty zdolności chodzenia, zmniejszenia ryzyka powikłań oddechowych i ortopedycznych, a także wydłużenie przeżycia.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- leków (atalurenu i kortykosteroidów – w obu grupach),
- przepisania i wydania leków,
- kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- fizjoterapii,
- utraty zdolności chodzenia i jej konsekwencji (wózki inwalidzkie, wspomaganie oddychania, operacja skoliozy).

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, ponieważ zaliczono je do kategorii kosztów wspólnych dla ocenianej technologii medycznej oraz komparatora (uznano je za nieróżniące).

Koszty atalurenu

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Translarna będzie finansowany w odrębnej grupie limitowej. W zależności od uwzględnienia zaproponowanej umowy RSS, przedstawiono następujące ceny leków:

Tabela 29. Charakterystyka kosztowa atalurenu uwzględniona w analizie (jedno opakowanie leku zawiera 30 saszetek)

Substancja	Ilość mg w saszetce	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Koszt NFZ/mg (PLN)
bez RSS						
Ataluren	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
z RSS						
Ataluren	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

Koszty kortykosteroidów

W analizie uwzględniono prednizon stosowany w dawce 0,75 mg/kg masy ciała, ponieważ został wskazany przez ekspertów jako lek stosowany w populacji docelowej oraz był stosowany w badaniu klinicznym. Ponieważ kortykosteroidy nie są refundowane w analizowanym wskazaniu, przeciętną cenę tych leków oszacowano wybierając leki o największym stosunku zawartości substancji do ceny, natomiast udziały w rynku określono jako proporcjonalne do stosunku zawartości substancji do ceny.

Tabela 30. Koszt kortykosteroidów

Substancja czynna	Koszt NFZ na kwartał w przeliczeniu na kilogram masy ciała	Koszt pacjenta na kwartał w przeliczeniu na kilogram masy ciała
Kortykosteroidy	0,00 zł	6,77 zł

Koszty monitorowania

Ze względu na złożony proces monitorowania i szeroki zakres diagnostyki, w analizie wnioskodawcy przyjęto, że chorzy będą wymagali hospitalizacji 2 razy w roku. Hospitalizacja ta może być rozliczana w ramach JGP A32 Choroby mięśni wycenionego na podstawie Zarządzenia NFZ 81/2014/DSOZ na 60 punktów rozliczeniowych.

Tabela 31. Koszt monitorowania

Kod JGP	Wartość punktowa	Liczba hospitalizacji na rok	Koszt świadczenia na cykl (PLN)
A32 Choroby mięśni 5.51.01.0001032	60	2	1 560,00

W analizie przyjęto, że monitorowanie chorego w programie lekowym nie będzie różnić się od monitorowania pacjenta poza programem, w związku z tym przyjęto jednakową wycenę kosztów. Uwzględniono natomiast jednorazowy koszt związany z kwalifikacją do programu tj. koszt decyzji podejmowanej przez Zespół koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych.

Tabela 32. Koszt włączenia do programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia roczny (PLN)
5.08.07.0000007	kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkowych	6,25	325,00

Koszty fizjoterapii

Oszacowań kosztów związanych z fizjoterapią dokonano na podstawie Zarządzenia NFZ 80/2013/DSOZ oraz Informatora o umowach NFZ. W analizie przyjęto, że pacjent będzie odbywał jedną sesję fizjoterapii w tygodniu.

Tabela 33. Koszt fizjoterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia na cykl (PLN)
5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem	25	339,35

Koszty utraty zdolności chodzenia

Do kosztów utraty zdolności chodzenia zaliczono koszty wózka inwalidzkiego (uwzględniono dofinansowanie zakupu wózka), koszty wspomaganie oddychania (wentylacja mechaniczna w warunkach domowych i na oddziale) oraz koszty operacji skoliozy.

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne (ATA i BSC) zestawiono w poniższej tabeli:

Tabela 34. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Koszt na cykl 3-miesięczny [zł]
Ataluren	■ (koszt za saszetkę 125 mg)
Kortykosteroidy	6,77 (koszt po stronie pacjenta)
Monitorowanie	1 560,00
Fizjoterapia	339,35
Wózki inwalidzkie	271,88
Operacja skoliozy	14 040,00 (1 zabieg)

Parametr	Koszt na cykl 3-miesięczny [zł]
Wspomaganie oddychania	15 046,53 (warunki domowe) 18 993,00 (oddział szpitalny)

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu określono na podstawie danych literaturowych (publikacja Landfeldt 2014).

Tabela 35. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

Stan zdrowia	Jakość życia		Spadek użyteczności opiekuna	Łączna jakość życia	
	ATA	BSC		ATA	BSC
Chodzący	0,66	0,66	0	0,66	0,66
Niechodzący	0,25	0,12	0,33	-0,08	-0,21
Niechodzący wymagający wspomagania oddechowego	0,25	0,12	0,33	-0,08	-0,21
Niechodzący ze skoliozą	-0,05	-0,18	0,33	-0,38	-0,51
Niechodzący wymagający wspomagania oddechowego i ze skoliozą	-0,05	-0,18	0,33	-0,38	-0,51

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Perspektywa NFZ

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	ATA	BSC	ATA	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	4 164 760		4 008 213	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie atalurenu w miejsce wyłącznego leczenia objawowego kortykosteroidami jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ATA vs BSC wyniósł 4 164 760 zł/QALY bez RSS i 4 008 213 zł/QALY z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji który wynosi aktualnie 130 002 zł.

Perspektywa wspólna**Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna**

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	ATA	BSC	ATA	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	4 167 394		4 010 846	

Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od wyników uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego i również wskazują na większe efekty zdrowotne i większe koszty związane z zastosowaniem preparatu Translarna.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio dla opakowań 125, 250 i 1000 mg:

- 947,96 zł, 1 895,91 zł i 7 583,66 zł z uwzględnieniem RSS oraz 418,86 zł, 837,71 zł, 3 350,85 bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ
- 939,06 zł, 1 878,11 zł, 7 512,45 zł z uwzględnieniem RSS oraz 409,96 zł, 819,91 zł, 3 279,65 zł bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości cen progowych są znacznie niższe od wnioskowanych cen zbytu netto tj. odpowiednio dla opakowań 125, 250 i 1000 mg.

Tabela 38. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) dla preparatu Translarna [zł]

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Translarna 125 mg	418,86	947,96	409,96	939,06
Translarna 250 mg	837,71	1895,91	819,91	1878,11
Translarna 1000 mg	3350,85	7583,66	3279,65	7512,45

Komentarz analityków Agencji:

W związku z brakiem technologii opcjonalnej refundowanej ze środków publicznych w danym wskazaniu **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmian następujących parametrów modelu: stopa dyskonta, stosowanie sterydów, rozkład czasu do utraty zdolności chodzenia, dane do oszacowania spadku wyniku w teście 6MWD, możliwość wystąpienia skoliozy po zakończeniu dojrzewania, czas do skoliozy, czas do stanu wymagającego wspomaganie

¹ Analizy wnioskodawcy zostały przygotowane dla progę użyteczności aktualnego na dzień złożenia wniosku, wynoszącego 125 955 zł

oddechowego, ryzyko względne zgonu dla atalurenu, dane do oszacowania śmiertelności, rozkład śmiertelności, obniżka użyteczności opiekunów, dofinansowanie Powiatowego Centrum Pomocy Rodzinie (PCPR), dawkowanie kortykosteroidów, roczny koszt monitorowania, koszt wentylacji, śmiertelność związana z wiekiem, refundacja kortykosteroidów i masa ciała.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma zmiana parametrów: stopa dyskonta wyników zdrowotnych 5% zamiast wartości 3,5% (wzrost ICUR o 42%), możliwość wystąpienia skoliozy po zakończeniu okresu dojrzewania (wzrost ICUR o 16%), ryzyko względne zgonu dla atalurenu - wartość 0,255 zamiast 0,67 (wzrost ICUR o 6%). Wartość ICUR w tych przypadkach wahała się od około 4,4 mln PLN/QALY do około 5,9 mln PLN/QALY. Wpływ pozostałych parametrów na wzrost wartości współczynnika ICUR został określony na mniej niż 5%. Z kolei z największym spadkiem wartości ICUR (ok 14,6%) wiązało się testowanie parametru stosowanie sterydów - zastosowanie zmiany z wariantu „codziennie” do wariantu „z przerwami”.

Należy podkreślić, że większość z parametrów, które w największym stopniu wpływały na wyniki przedłożonej analizy wrażliwości określono w oparciu o założenia własne, co istotnie wiąże się z niepewnością oszacowań oraz ograniczeniem możliwości wnioskowania z analizy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór nie jest spójny z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego w analizie klinicznej (ataluren porównano z placebo, gdyż glikokortykosteroidy były stosowane w obydwu ramionach).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Odnalezione badania w przeglądzie systematycznym dotyczyły porównania ATA z PLC, a GKS stosowane były jako opcja dodatkowa w każdej z grup. W porównaniu ATA z PLC wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie testu 6MWD w zależności od przyjętego testu statystycznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy z uwagi na uwzględniony w AE punkt końcowy tj. czas przeżycia całkowitego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przeгляд został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- „Zdolność chodzenia zdefiniowano jako wynik testu 6MWD > 0 m;
- Proces chorobowy zasymulowano uwzględniając 6 stanów;
- Dane z badania obejmującego 48 tygodni ekstrapolowano w celu oszacowania czasu utraty zdolności chodzenia za pomocą modelu liniowego;
- Dane dotyczące masy ciała pacjentów przyjęto na podstawie danych brytyjskich;
- Czas do utraty zdolności chodzenia z publikacji Ricotti 2013 odpowiada danym uwzględnionym w modelu dla ramienia BSC. (W badaniu Ricotti 2013 mediana wieku utraty zdolności chodzenia wyniosła 14 lat w grupie chorych stosujących codziennie sterydy. W badaniu 007, 74% chorych stosowało codziennie sterydy. Ekstrapolowane dane z badania 007 dla ramienia placebo prowadzą do wniosków, że chorzy tracą zdolność chodzenia w czasie 6 lat od baseline'u. Wiek w baseline wynosił w przybliżeniu 8 lat, co wskazuje na wiek utraty zdolności chodzenia wynoszący 14 lat.);
- W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych;
- Nie uwzględniono innych przyczyn dyskontynuacji leczenia, z wyjątkiem utraty zdolności chodzenia;
- Przestrzeganie leczenia w modelu wyniosło 100%;
- Założono, że ataluren opóźnia występowanie zgonów;
- Koszt operacji występuje w momencie diagnozy skoliozy."

Ograniczenia AE zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W AE dokonano oszacowań przy wykorzystaniu danych pochodzących z badania, w którym wykazano poprawę wyniku testu 6MWD w ciągu 48 tygodni u chorych stosujących ataluren w porównaniu do grupy kontrolnej jedynie w przypadku podgrupy pacjentów i w zależności od zastosowanych testów statystycznych. Oszacowanie, że stosowanie atalurenu opóźni czas utraty zdolności chodzenia u chorego o ok. 12,2 lata zostało wskazane na podstawie ekstrapolacji liniowej wyników przeprowadzonego testu (wg oszacowań wykonanych w ramach analizy wrażliwości uzyskano czas opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia równy 7,1 lat oraz 8,1 lat). Dodatkowo przyjęto, że wydłużenie czasu chodzenia zmniejszy ryzyko powikłań oddechowych i ortopedycznych, a także wydłuży przeżycie. Założenie utrzymywania się efektów zdrowotnych niezmiennie w czasie przez tak długi okres a także ich wpływ na wydłużenie przeżycia i oszacowania z tym związane wiążą się z dużą niepewnością.
- Oszacowania liczby osób dożywających tak długiego czasu w przedstawionym modelu (horyzont czasowy wynosi 50 lat) mogą budzić wątpliwości z uwagi na krótki okres obserwacji w przedstawionych w AKL badaniach oraz brak danych dotyczących długofalowej obserwacji pacjentów z DMD. Dane literaturowe wskazują, że większość chorych z DMD umiera około 20 roku życia, z kolei według Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych w tej chwili przy odpowiednim leczeniu chorzy mogą dożyć maksymalnie do 30-40 r.ż.; stąd w ocenie Agencji założenia modelu w niewielkim stopniu odzwierciedlają stan rzeczywistości;
- Ze względu na brak wszystkich niezbędnych do przeprowadzenia AE danych konieczna była ich ekstrapolacja, co wiąże się ze zmniejszeniem wiarygodności oszacowań.
- W analizie przyjęto, że monitorowanie chorego w programie lekowym nie będzie różnić się od monitorowania pacjenta poza programem, w związku z tym przyjęto jednakową wycenę kosztów. W ocenie analityków Agencji koszty w programie lekowym będą wyższe niż ponoszone obecnie, ponieważ w programie będzie wymagana ciągłość monitorowania i przeprowadzania badań, z drugiej strony badania zapisane w programie nie są zbyt kosztochłonne.
- Nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości (zgodnie z wytycznymi HTA 2016).
- W analizie uwzględniono spadek użyteczności opiekunów. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono analizy z perspektywy społecznej, istnieje wątpliwość czy takie postępowanie jest właściwe.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe. Z uwagi na brak innych, dostępnych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a terapii zapobiegających utracie dystrofin, jako komparator wybrano wyłącznie leczenie objawowe obejmujące

kortykosteroidy (BSC). Wybór ten jest zgodny z pozostałymi przedstawionymi przez wnioskodawcę analizami. Podczas prowadzonej weryfikacji nie zidentyfikowano występowania błędów strukturalnych przedstawionego modelu ekonomicznego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna ocenianej interwencji została oszacowana na podstawie wyników badania Badania 007 oraz Badania 020 (nieopublikowane, dostępne wyniki pochodzą wyłącznie z abstraktów konferencyjnych). Różnice istotne statystycznie między grupą ATA i BSC uzyskano jedynie w części przypadków, głównie dzięki zastosowaniu różnych metod statystycznych). Dodatkowo w zakresie części danych wejściowych do modelu brakuje danych odnoszących się do populacji polskiej (ryzyko zgonu zależne od wieku oraz masa ciała pacjentów zostały określone na podstawie danych brytyjskich). Wątpliwości może budzić również krótki okres obserwacji przedstawionych w analizie klinicznej badań, co wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników uzyskanych dla ocenianych punktów końcowych. W modelu przyjęto również, że ataluren opóźnia występowanie zgonów, wnioskowanie to oparto na założeniu, że opóźnienie utraty zdolności chodzenia przełoży się na jednoczesne wydłużenie życia pacjenta.

W analizie podstawowej uwzględniono także spadek użyteczności opiekunów, pomimo tego, iż nie przeprowadzono analizy z perspektywy społecznej.

W zakresie analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma zmiana parametrów: stopa dyskonta wyników zdrowotnych 5% zamiast wartości 3,5% (wzrost ICUR o 42%), możliwość wystąpienia skoliozy po zakończeniu okresu dojrzewania (wzrost ICUR o 16%), ryzyko względne zgonu dla atalurenu - wartość 0,255 zamiast 0,67 (wzrost ICUR o 6%). Wartość ICUR w tych przypadkach wahała się od około 4,4 mln PLN/QALY do około 5,9 mln PLN/QALY. Wpływ pozostałych parametrów na wzrost wartości współczynnika ICUR został określony na mniej niż 5%. Z kolei z największym spadkiem wartości ICUR (ok 14,6%) wiązało się testowanie parametru stosowanie sterydów - zastosowanie zmiany z wariantu „codziennie” do wariantu „z przerwami”.

W raporcie NICE 2016 podkreślono, że brak jest dostępnych długoterminowych obserwacji dotyczących chorych z DMD. Autorzy raportu sami uznali również za mało prawdopodobne klinicznie niezmiennie w czasie utrzymywanie się korzyści z leczenia atalurenem w stosunku do leczenia podtrzymującego.

Należy także zauważyć, że

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w przedstawionym modelu. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na nowe obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 (Monitor Polski z 2016 r. poz. 1030) zdecydowano się na aktualizację przedmiotowej analizy progowej względem obecnie obowiązującego progu opłacalności¹. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej:

¹ 130 002 zł

Tabela 40. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) dla preparatu Translarna [zł]

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Translarna 125 mg	432,53	961,64	423,63	952,73
Translarna 250 mg	865,07	1923,27	847,27	1905,47
Translarna 1000 mg	3460,28	7693,08	3389,07	7621,88

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości aktualnego na dzień 18.11.2016 r. progu o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio dla opakowań 125, 250 i 1000 mg:

- 961,64 zł, 1 923,27 zł i 7 693,08 zł z uwzględnieniem RSS oraz 432,53 zł, 865,07 zł, 3 460,28 bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ
- 952,73 zł, 1 905,47 zł, 7 621,88 zł z uwzględnieniem RSS oraz 423,63 zł, 847,27 zł, 3 389,07 zł bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej.

Ceny te są znacznie niższe niż wnioskowane.

Pomimo wątpliwości odnośnie części założeń (horyzont czasowy analizy, masa ciała pacjentów, zasadność uwzględnienia spadku użyteczności opiekunów) analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych, gdyż nie zmieniałyby one wnioskowania z analizy.

5.4. Komentarz Agencji

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na DMD substancji leczniczej ataluren wpływa korzystnie na poprawę jakości życia i pozwala na uzyskanie 6,657 roku życia w pełnym zdrowiu (wynik inkrementalny w jednostkach QALY). Warto przy tym zauważyć, że wyniki dotyczące jakości życia chorych mierzone w badaniu klinicznym 007 bezpośrednio porównującym ATA z PLC nie wykazały istotnych statystycznie różnic między tymi interwencjami, jak również jakość życia w grupie ATA nie uległa istotnej klinicznie poprawie. Koszt zastosowania wnioskowanej technologii jest jednak wyższy niż koszt komparatora zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej: płatnika i pacjenta. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wskazuje, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną wynosi ok 4,2 mln zł bez RSS oraz ok. 4,0 mln zł z uwzględnieniem RSS. Ponadto wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są znacznie wyższe niż wartości progowe.

W zakresie założeń i danych wejściowych do modelu największe wątpliwości może budzić konieczność ekstrapolacji wyników pochodzących z badania Badania 007 i 020. Dane z przytoczonych w analizie badań obejmują znacznie krótszy horyzont czasowy niż zastosowany w analizie (48 tyg. vs. horyzont dożywności – 50 letni). Założenie, że czas utraty zdolności chodzenia u chorego wydłuży się o ok. 12,2 lat może okazać się dalekie od rzeczywistego czasu wystąpienia u tych pacjentów trudności motorycznych. W zakresie porównań ATA i BSC trudno było uzyskać istotny statystycznie wynik, co dodatkowo ogranicza jednoznaczne wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej terapii. W związku z powyższym ekstrapolację wyników z badania w modelu należy uznać za mało wiarygodną, a wyniki uzyskane w analizie ekonomicznej odzwierciedlają optymistyczny scenariusz przyjętych założeń. W opinii ekspertów ataluren opóźnia wystąpienie trwałej utraty zdolności chodzenia (prof. dr hab. Danuta Ryglewicz), o prawdopodobnie około 2 lata według dr n. med. Barbary Ujmy-Czapskiej, także według dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej wpływa na wydłużenie okresu chodzenia, chociaż „na aktualnym etapie badań brak jednoznacznych odpowiedzi o ile lat wydłuża czas samodzielnego poruszania się”. Według ekspertów ataluren wpływa także na wydłużenie czasu przeżycia (prof. dr hab. Danuta Ryglewicz) poprzez poprawę funkcjonowania dziecka (dr hab. n. med. Krystyna Szymańska) oraz mniejszą liczbą infekcji, poprawą funkcjonowania krążenia, zmniejszeniem wagi, poprawą nastroju w związku z samodzielnym poruszaniem się (dr n. med. Barbara Ujma-Czapska), aczkolwiek eksperci nie wskazali o ile lat.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych atalurenu (Translarna®) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, finansowanego w wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 marca 2017 do 28 lutego 2019.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych z populacji docelowej stosowane jest leczenie objawowe w postaci kortykosteroidów, które nie są refundowane. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana z budżetu płatnika publicznego w leczeniu chorych na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej. W scenariuszu nowym w populacji docelowej także założono stosowanie leczenia objawowego w postaci nierefundowanych kortykosteroidów.

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w pierwszym roku refundacji określono na podstawie średniej arytmetycznej z udziałów określonych przez ekspertów—klinikistów¹ uzyskanych z przeprowadzonej ankiety. W scenariuszu istniejącym udział rynkowy atalurenu wynosi 0%, gdyż jest to lek nierefundowany. Z faktu, że ataluren jest lekiem innowacyjnym, szacuje się, że przejmie on udziały od technologii obecnie stosowanej w 100% już w pierwszym roku refundacji. W analizie przyjęto, że udział atalurenu w rynku nie spadnie w kolejnym roku refundacji.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością. Testowano zmianę następujących parametrów:

- wiek utraty zdolności chodzenia;
- dawkowanie kortykosteroidów;
- koszt monitorowania (roczny);
- masa ciała;
- refundacja kortykosteroidów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa obejmuje pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat. Wielkość populacji określono na podstawie danych literaturowych, GUS i opinii ekspertów klinicznych. Ponadto posłużono się kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z programu lekowego Przyjęto, że wielkość populacji będzie stała w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (2 lata).

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków (atalurenu i kortykosteroidów – prednizonu – brak refundacji NFZ);
- koszty kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt fizjoterapii;
- koszt wydania i przepisania leków.

Z uwagi na krótki horyzont czasowy uwzględniony w analizie wpływu na budżet, nie uwzględniono kosztu utraty zdolności chodzenia i jej konsekwencji (wózki inwalidzkie, wspomaganie oddychania, operacja skoliozy).

Wycenę kosztów jednostkowych przeprowadzono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ, obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych i Informator o umowach.

Masę ciała chłopców szacowano na podstawie danych brytyjskich. Dawkowanie atalurenu określono na podstawie ChPL.



6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Liczebność populacji

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	wariant minimalny	16	16
	wariant prawdopodobny	28	28
	wariant maksymalny	44	44
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		22*	n.d.

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	28	28

*w ramach badania klinicznego, w tym 14 chorych z mukowiscydozą warunkowaną mutacją nonsensowną.

Wydatki płatnika publicznego

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Translarna (ataluren) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 43,7 mln zł i 54,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Translarna (ataluren) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach analizy AWB wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Translarna. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	43 661 250	54 795 736	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia i oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji zostały wystarczająco opisane i uzasadnione
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał wybrany horyzont czasowy wraz z uzasadnieniem. 2-letni horyzont jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uwzględnione dane są aktualne na dzień złożenia wniosku, jednakże od dnia 25 października 2016 r. dostępne jest nowe Obwieszczenie MZ.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały wystarczająco uzasadnione.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia zostały wystarczająco uzasadnione.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	ND	Na podstawie przekazanych przez NFZ danych nie jest możliwe oszacowanie wielkości populacji
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży (wystarczająca ilość opakowań).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- W analizie uwzględniono masę ciała na podstawie danych brytyjskich dostępnych w modelu;
- Przyjęto, że chory odbywa jedną sesję fizjoterapii w tygodniu;
- Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie średniej arytmetycznej z udziałów określonych przez ekspertów-klinicystów uzyskanych z przeprowadzonej ankiety;
- Wiek utraty chodzenia oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicystów oraz publikacji Kirschner 2013. Założenia dotyczące wieku utraty chodzenia mają wpływ na liczebność populacji docelowej, jednak nie mają wpływu na koszt leczenia atalurem: zgodnie z wnioskami analizy ekonomicznej, przyjęto, że ataluren przedłuża czas do utraty zdolności chodzenia o ok. 7-12 lat w stosunku do ramienia PLC. W związku z powyższym, w horyzoncie właściwym dla analizy wpływu na budżet nie wystąpi utrata zdolności chodzenia i związane z nią koszty.

Ograniczenia BIA według analityków AOTMiT:

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie z przekazanymi przez ekspertów klinicznych opiniami, w ocenie których populacja docelowa to kilkadziesiąt chłopców rocznie.

Kolejna uwaga dotyczy zakresu wartości min i max dla masy ciała testowanego w ramach analizy wrażliwości, który uwzględniał populację brytyjską a nie polską.

Od 25 października 2016 roku obowiązuje nowe obwieszczenie MZ, które wprowadza jedynie nieznaczne zmiany w zakresie niektórych spośród uwzględnionych w analizie leków, dlatego też odstąpiono od aktualizacji wyników.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, w przypadku zmian poszczególnych parametrów z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne			
	2017		2018	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Perspektywa płatnika publicznego				
Analiza podstawowa		43,7 mln zł		54,8 mln zł
Wariant A1: wiek utraty zdolności chodzenia: 10,2 lat		39,4 mln zł		50,2 mln zł
Wariant A2: wiek utraty zdolności chodzenia: 11,0 lat		47,9 mln zł		59,4 mln zł
Wariant B1: Dawkowanie kortykosteroidów: 0,375 mg/kg m.c.		43,7 mln zł		54,8 mln zł
Wariant C1: Koszt monitorowania (roczny)		43,7 mln zł		54,8 mln zł
Wariant D1: masa ciała: minimalna		41,7 mln zł		52,3 mln zł
Wariant D2: masa ciała: maksymalna		46,5 mln zł		57,7 mln zł
Wariant E1: Refundacja kortykosteroidów: TAK		43,7 mln zł		54,8 mln zł

Zgodnie z przedłożoną AWB wnioskodawcy największy wpływ na wyniki analiz wrażliwości ma: wiek utraty zdolności chodzenia, zarówno wariant minimalny jak i maksymalny. Założenia te powodują spadek / wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 10% w pierwszym roku oraz o ok. 8 - 9% w drugim roku refundacji z perspektywy NFZ.

Pozostałe testowane w analizie wrażliwości parametry mają niewielki wpływ na całkowite wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ (spadek/wzrost wydatków na poziomie 1-5%).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, w związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku refundacji preparatu Translarna przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz odpowiednio o ok. 43,7 mln zł i o ok. 54,8 mln zł bez uwzględnienia zaproponowanego RSS.

Warianty analizy wrażliwości nie wskazują na znaczne rozbieżności wyników oszacowań w przypadku testowania różnych parametrów (różnice wynoszą maksymalnie 10% względem kosztów inkrementalnych otrzymanych w analizie podstawowej).

Analiza wnioskodawcy wydaje się być przeprowadzona prawidłowo. Należy jednak zwrócić uwagę na niepewność oszacowań dotyczących wielkości populacji docelowej.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie z przekazanymi przez ekspertów klinicznych opiniami, w ocenie których populacja docelowa to kilkadziesiąt chłopców rocznie. Należy jednak zauważyć, że w przypadku większej populacji [redacted]

Kolejna niepewność dotyczy zakresu wartości min i max dla masy ciała testowanego w ramach analizy wrażliwości, który uwzględnił dane dla populacji brytyjskiej (a nie polskiej). W analizie nie podano jakie dokładnie

wartości zostały wzięte pod uwagę, stąd nie można ocenić ich poprawności, z kolei wyniki analizy wrażliwości dla tych wariantów wskazują, iż nie różniły się one znacznie od wartości użytej w analizie podstawowej.

Z tego względu należy również zwrócić uwagę na kluczowy fakt, iż koszty refundacji atalurenu rosną wraz z wiekiem pacjenta i jego masą ciała, a co za tym idzie w przypadku refundacji leku u starszych pacjentów koszty płatnika będą znacznie wyższe niż w przypadku młodszych dzieci. W analizie wrażliwości nie testowano wieku leczonych pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że wysokość limitu finansowania każdego leku znajdującego się na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych) będzie jednorazowo obniżana o 17,5% przy przedłużaniu decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup lekowych.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z 2-letnim horyzontem czasowym, przyjętym w przedłożonej AWB. Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 45. Wyniki analizy racjonalizacyjnej (PLN)

Katalog	Oszczędności
Oszczędności w ramach Programu Lekowego	165 162 306,51
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	25 231 147,85
Suma oszczędności	190 393 454,36

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wyniku wdrożenia wyżej opisanego rozwiązania racjonalizacyjnego, płatnik publiczny mógłby w analizowanym horyzoncie czasowym zaoszczędzić ok. 190 mln PLN. Wynik inkrementalny podsumowujący oszacowania AR i BIA przedstawiono w dwóch wariantach z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Tabela 46. Inkrementalny wynik AR oraz BIA [PLN]

Wynik analizy racjonalizacyjnej	190 393 454,36
Wariant z RSS	
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)	
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia	
Wariant bez RSS	
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)	145 395 847,37
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia	44 997 606,99

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wyniku wdrożenia wyżej opisanego rozwiązania racjonalizacyjnego w analizowanym horyzoncie czasowym, płatnik publiczny zaoszczędzi ok. w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz ok. 45,0 mln w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 47. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z uwagami NFZ oraz ekspertów klinicznych

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Uwagi NFZ przekazane w ramach korespondencji z Ministerstwem Zdrowia		
<p>„Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie trwa do momentu: 1) trwałej utraty zdolności chodzenia (tj. utrzymującej się powyżej 6-ciu miesięcy); 2) rezygnacji pacjenta; 3) dyskwalifikacji z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Kryteria wyłączenia: 1. Chorzy niechodzący; 2. Rezygnacja chorego; 3. Dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych; 4. Jednoczesne stosowanie dożylnych aminoglikozydów; 5. Trwała utrata zdolności chodzenia (tj. utrzymująca się powyżej 6-ciu miesięcy).”</p>	-	<p>„Zapis w kolumnie: <i>Świadczeniobiorcy</i>, w punkcie 2. <i>Określenie czasu leczenia w programie</i> ppkt 1), 2), 3) jest powtórzeniem w punkcie 3. <i>Kryteriów wyłączenia</i> ppkt 5., 2., 3.”</p>
Uwagi ekspertów, których opinie zostały wyrażone w ramach korespondencji z Ministerstwem Zdrowia		
[REDACTED]		
<p>„Kryteria kwalifikacji: 1) Chodzący chorzy w wieku od 5 lat z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD). Pacjenci z DMD bez mutacji nonsensownej nie powinni otrzymywać atalurenu.”</p>	-	<p>„Zaproponowane w projekcie programu lekowego (...) kryteria kwalifikacji są zgodne z aktualnym stanem wiedzy i wynikami dostępnych badań klinicznych. Do programu mogą być kwalifikowani wyłącznie chorzy z DMD spowodowaną mutacją nonsensowną genu dystrofiny chodzący samodzielnie, w wieku powyżej lat 5.”</p>
<p>„Kryteria wyłączenia: 5. Trwała utrata zdolności chodzenia (tj. utrzymująca się powyżej 6-ciu miesięcy).”</p>	-	<p>„Uzasadnione jest określenie trwałej utraty zdolności chodzenia jako utrzymującej się powyżej 6 miesięcy. Pozwoli to uniknąć przedwczesnego wyłączenia z programu chłopców, u których trudności z samodzielnym poruszaniem się mają charakter przejściowy i mogą mieć związek z przebyłym urazem, zabiegiem operacyjnym, infekcją lub inną odwracalną przyczyną.”</p>
<p>„Warunkowe (czasowe) wykluczenie z programu: Jeżeli konieczne jest leczenie dożylnie aminoglikozydami, należy przerwać leczenie atalurenem. Można je wznowić 2 dni po zakończeniu podawania aminoglikozydów.”</p>	-	<p>„Zalecenie warunkowego (czasowego) przerwania leczenia atalurenem w czasie leczenia dożylnie podawanymi aminoglikozydami wynika z obserwacji, że u pacjentów z mukowiscydozą (nmCF) leczonych równocześnie atalurenem i dożylnie aminoglikozydami, dochodziło do podwyższenia stężenia kreatyniny w surowicy. Zjawisko to miało charakter odwracalny, normalizacja następowała po przerwaniu podawania aminoglikozydów.”</p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>„Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu: 2. Monitorowanie leczenia Co 6 miesięcy: 1. Kreatynina w surowicy, azot mocznika we krwi i monitorowanie cystatyny C (...); 2. Ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe w spoczynku u chorych na nmDMD przyjmujących ataluren jednocześnie z kortykosteroidami. Co 12 miesięcy: 1) cholesterol całkowity; 2) LDL; 3) HDL; 4) trójglicerydy.”</p>	-	<p>„Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu zgodne są z danymi dotyczącymi profilu bezpieczeństwa atalurenu. W badaniach klinicznych stwierdzono, że jednoczesne stosowanie glikokortykoidów i atalurenu może powodować u niektórych pacjentów nadciśnienie tętnicze, stąd konieczność monitorowania wartości ciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów co 6 miesięcy. Obserwowane u niektórych zwiększone stężenie trójglicerydów i cholesterolu nakazuje monitorowanie lipidogramu raz na rok, ew. częściej zależnie od stanu pacjenta. Uzasadnione jest również włączenie do panelu badań diagnostycznych oznaczenia cystatyny C w surowicy. Ocena funkcji nerek przy pomocy tego parametru jest preferowana zarówno u dzieci jak i pacjentów z małą masą mięśni szkieletowych, a więc w tej grupie, w której podawany ma być ataluren.”</p>
Podsumowanie		<p>„Oceniany projekt programu lekowego (...) uwzględnia niezbędne kryteria włączenia i wyłączenia zgodne z aktualnie dostępną wiedzą nt. atalurenu. Schemat dawkowania jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zaproponowane badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu zgodnie z aktualną wiedzą pozwalają w racjonalny sposób monitorować bezpieczeństwo leczenia.”</p>

Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Translarna i uwzględniają mechanizm działania leku (wyłączenie z leczenia pacjentów z DMD bez mutacji nonsensownej). Czas leczenia w programie oraz dawkowanie leku zostało jasno sprecyzowane, uwzględniono również sytuację warunkowego, czasowego wykluczenia pacjenta z leczenia. Ponadto żaden z zapytanych przez Agencję ekspertów klinicznych (4 odpowiedzi) nie zgłosił uwag do zapisów przedłożonego programu lekowego, zarówno w zakresie opisanych kryteriów włączenia/wykluczenia, jak i wskazanych badań diagnostycznych.

Kryteria włączenia pacjentów do badania 007 uwzględniały pomiar stężenia kinazy kreatynowej w surowicy krwi, natomiast w kryteriach kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach zaproponowanego programu lekowego nie odniesiono się do potrzeby oceny tego parametru, a jest to istotny parametr oceniający stan mięśni.

W programie lekowym zawarte są badania, które należy wykonać przy kwalifikacji do leczenia, aczkolwiek badanie genetyczne potwierdzające mutację nonsensowną genu dystrofiny pacjent będzie zmuszony wykonać oddzielnie. Tym samym koszt tego badania ponoszony będzie prawdopodobnie przez zakład opieki zdrowotnej, bądź z budżetu własnego pacjenta.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 15.11.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych atalurenu stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD):

- Australia:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.pbs.gov.au>;
 - Australia – Medical Services Advisory Committee (MSAC), <http://www.msac.gov.au>;
- Francja: Haute Autorité de Santé (HAS), <http://www.has-sante.fr/>;
- Kanada:
 - Ontario-Ministry of Health and Long-Term Care, <http://www.health.gov.on.ca/en>;
 - Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH), <https://www.cadth.ca/>;
- Nowa Zelandia: Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz>;
- Wielka Brytania:
 - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance>;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk>;
 - Department of Health, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>;
 - Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group (GMMM–NTS), <http://gmmmg.nhs.uk/>;
 - Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRACK), <http://centreforoptimisation.co.uk/mtrack/>;
 - NHS - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia: National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland, <http://www.ncpe.ie>;
- Holandia: Zorginstituut Nederland (ZN), <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy:
 - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) – <https://www.g-ba.de/>
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.11.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Translarna i ataluren. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, jedną rekomendację pozytywną warunkową i dwie rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej wydanej przez HAS zwrócono uwagę na umiarkowane korzyści ze stosowania preparatu Translarna we wnioskowanym wskazaniu, jednak zauważono, że nie występuje klinicznie istotna alternatywa terapeutyczna. NICE z 2016 r. z kolei również pozytywnie zarekomendowało finansowanie atalurenu ze środków publicznych, jednak pod warunkiem obniżenia przez producenta ceny leku. W rekomendacjach negatywnych NCPE z Irlandii i SMC z Wielkiej Brytanii z 2016 r. zwraca się uwagę głównie na brak efektywności kosztowej terapii oraz na niewystarczająco poprawne przygotowanie analizy ekonomicznej przez wnioskodawcę. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Dodatkowo odnaleziono informację, że 21.05.2015 roku, uchwałą niemieckiego G-BA stosowanie atalurenu oceniono na poziomie trzecim w skali oceny G-BA. Oznacza to, że skuteczność działania leku została udowodniona, ale zakres wartości dodanej z jego stosowania był niewielki (GB-A 2015, IQWiG 2015).

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla atalurenu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.	Rekomendacja pozytywna warunkowa dla finansowania atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną u osób chodzących powyżej 5 roku życia. <u>Uzasadnienie:</u> NICE zarekomendowała finansowanie atalurenu we wskazanej populacji, pod warunkiem obniżenia ceny. NICE zwróciło się do wnioskodawcy o przedstawienie wyników nieopublikowanego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego porównującego ataluren z placebo. Do badania włączono pacjentów w wieku powyżej 7 roku życia, z wynikiem początkowym 6MWT stanowiącym $\leq 80\%$ wartości należytnej, wynoszącym ≥ 150 metrów oraz chorych stosujących GKS. W rekomendacji zwrócono uwagę na to, że powyższe badanie nie przyniosło oczekiwanego potwierdzenia skuteczności atalurenu w nmDMD. w związku z czym długotrwałe korzyści kliniczne stosowania atalurenu uznano za niepewne, przez co refundacja jest możliwa tylko po udzieleniu przez producenta rabatu na preparat Translarna.
SMC 2016 (Szkocja)	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.	Rekomendacja negatywna dla finansowania atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną u osób chodzących powyżej 5 roku życia. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii SMC uzasadnienie wnioskodawcy o stosunku kosztów terapii do płynących z niej korzyści było niewystarczające. Dodatkowo w rekomendacji zwrócono uwagę na niewystarczająco poprawne wykonania analizy ekonomicznej, by uzyskać aprobatę. W rekomendacji zwrócono uwagę na dane z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego fazy IIb, porównującego ataluren z placebo. W analizie ITT powyższego badania bezwzględna różnica odległości pokonanej przez chorego w czasie 6 minut w porównaniu z wartością początkową po 48 tygodniach leczenia atalurenem w dawce 40 mg/kg/dzień w stosunku do placebo wyniosła 30 metrów. Odległość 30 metrów Europejska Agencja Leków uznała za odległość istotną klinicznie.
NCPE 2016 (Irlandia)	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.	Rekomendacja negatywna dla finansowania atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną u osób chodzących powyżej 5 roku życia. <u>Uzasadnienie:</u> Analiza przez NCPE wniosku refundacyjnego wnioskodawcy wykazała nieefektywność kosztową atalurenu w nmDMD. W rekomendacji zwrócono uwagę na dane z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego fazy IIb, porównującego ataluren z placebo. W analizie cITT powyższego badania bezwzględna różnica odległości pokonanej przez chorego w czasie 6 minut w porównaniu z wartością początkową po 48 tygodniach leczenia atalurenem w dawce 40 mg/kg/dzień w stosunku do placebo wyniosła 31,7 metra. Odległość 30 metrów Europejska Agencja Leków uznała za odległość istotną klinicznie.
HAS 2015 (Francja)	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.	Rekomendacja pozytywna dla finansowania atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną u osób chodzących powyżej 5 roku życia. HAS zarekomendowała umieszczenie atalurenu na liście leków refundowanych w ramach ubezpieczenia zdrowotnego oraz na liście leków specjalistycznych zatwierdzonych do stosowania w lecznictwie zamkniętym. Poziom refundacji: 30%. <u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem HAS korzyści ze stosowania preparatu Translarna we wnioskowanym wskazaniu są umiarkowane, jednak nie występuje klinicznie istotna alternatywa terapeutyczna. HAS planuje przeprowadzić ponowną ocenę atalurenu w analizowanym wskazaniu w ciągu roku z uwzględnieniem wyników trwającego obecnie badania III fazy. HAS zamierza uzyskać od wnioskodawcy dane na temat czasu jaki upływa do utraty zdolności chodzenia i konieczności wprowadzenia wentylacji wspomaganej.

6MWT – sześciominutowy test chodzenia; **cITT** – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **GKS** – gl kortykosteroidy; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **nmDMD** - dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny; **SMC** – Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wnioskodawca przedstawił zestawienie dotyczące refundacji leku Translarna w krajach członkowskich UE i EFTA.

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Zgodnie z CHPL	Nie
Belgia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Bułgaria	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Chorwacja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Cypr	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Czechy	100%	Zgodnie z CHPL	Nie
Dania	100%	Zgodnie z CHPL	Nie
Estonia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Finlandia	100%	Zgodnie z CHPL	Nie
Francja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Grecja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Hiszpania	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Holandia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Irlandia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Islandia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Liechtenstein	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Litwa	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Luksemburg	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Łotwa	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Malta	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Niemcy	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Norwegia	100%	Zgodnie z CHPL	Nie
Portugalia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Rumunia	100%	Zgodnie z CHPL	Nie
Słowacja	100%	Zgodnie z CHPL	Nie
Słowenia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Szwajcaria	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Szwecja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	100%	Zgodnie z CHPL	Nie
Wielka Brytania	100%	Zgodnie z CHPL	Tak
Włochy	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Translarna jest obecnie refundowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austrii, Czechach, Danii, Finlandii, Norwegii, Rumunii, Słowacji, na Węgrzech oraz w Wielkiej Brytanii. W pozostałych krajach wnioskowany produkt leczniczy jest niedostępny. Spośród 5 krajów o PKB zbliżonym do Polski (Chorwacja, Grecja, Litwa, Łotwa, Węgry), wnioskowana technologia medyczna jest dostępna i refundowana jedynie na Węgrzech. We wszystkich krajach finansujących produkt leczniczy Translarna ze środków publicznych refundacja wynosi 100% i jest ograniczona do wskazań zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane jedynie w Wielkiej Brytanii.

Z danych przekazanych przez wnioskodawcę, dotyczących warunków objęcia refundacją w innych krajach UE i EFTA wynika, iż proponowane ceny zbytu netto, wynoszące odpowiednio ████████ zł, ████████ zł oraz ████████ zł dla kolejnych dawek leku (125 mg, 250 mg oraz 1 000 mg) są niższe jedynie od maksymalnych cen zbytu netto w Finlandii i na Węgrzech (a w przypadku dawek 125 mg oraz 250 mg także w Wielkiej Brytanii), natomiast w porównaniu do pozostałych państw, cena proponowana przez wnioskodawcę jest wyższa.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano trzy opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania preparatu Translarna. Wszyscy eksperci kliniczni zwracają uwagę na fakt, iż produkt leczniczy Translarna powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ jest to pierwszy lek o potwierdzonej skuteczności klinicznej w terapii pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a. Zdaniem ekspertów Translarna hamuje proces chorobowy i umożliwia wydłużenie czasu prawidłowego funkcjonowania, a także może przyczynić się do zatrzymania, a nawet „odwrócenia” zamiany kodonu terminalnego na kodon determinujący. Eksperti kliniczni nie mają żadnych argumentów przeciwko finansowaniu leku Translarna ze środków publicznych. Dr n. med. Barbara Ujma-Czapska podkreśla, że dotychczasowe leczenie skupia się głównie na rehabilitacji i redukcji stanu zapalnego przy pomocy sterydów, natomiast żadna dotychczasowa próba leczenia farmakologicznego dystrofii typu Duchenne'a nie przyniosła zadowalających efektów. Według wydanej opinii, ani leczenie glikokortykosterydami, ani przeszczepy mezoangioblastów czy też komórek macierzystych nie przynoszą korzyści klinicznych. Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz zaznaczyła, że Translarna jest pierwszym lekiem, którego skuteczność w leczeniu chorych z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a spowodowaną przez mutację nonsensowną, została potwierdzona w wielośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym. Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska stwierdziła, że choroba ma charakter postępujący o złym rokowaniu, a Translarna jest jedynym lekiem, który może spowolnić proces postępowania choroby.

Tabela 50. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie	„Zdecydowanie tak. Produkt Translarna jest pierwszym lekiem, który ma potwierdzone w badaniach klinicznych skuteczne efekty terapii, u pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a spowodowaną przez określoną wadę genetyczną, tzw. mutację nonsensowną.”	„Nie ma powodów, żeby lek nie był finansowany.”	„Translarna jest pierwszym lekiem, którego skuteczność w leczeniu chorych z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a spowodowaną przez określoną wadę genetyczną, tzw. mutację nonsensowną, została potwierdzona w wielośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek może być stosowany u pacjentów powyżej 5 r.ż., którzy są w stanie chodzić. Lek powinien być refundowany.”
Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie	„Tak, lek ten hamuje proces chorobowy umożliwiając chłopcom przedłużenie prawidłowego funkcjonowania.”	Brak	„Choroba ma charakter postępujący o złym rokowaniu; translarna jest jedynym lekiem mogącym spowolnić proces.”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Dr n. med. Barbara Ujma-Czapska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu</p>	<p>„Ponieważ jest to szansa na zatrzymanie, a nawet „odwrócenie” zamiany kodonu terminalnego na kodon determinujący aminokwas co daje szansę na leczenie choroby.”</p>	<p>Brak</p>	<p>„Leczenie głównie skupia się na rehabilitacji w zakresie motoryki dużej, małej i sprawności mięśni oddechowych, walki z przykurczami, otyłością z nieczynności i jako powikłania terapii sterydowej i infekcjami oraz redukcowania stanu zapalnego przy pomocy sterydów.</p> <p>Żadna z dotychczasowych prób farmakologicznego leczenia dystrofii typu Duchenne'a nie przyniosła zadowalających efektów. Próby leczenia glikokortykosterydami spowalniają proces chorobowy, ale go nie zatrzymują, ponadto są obciążone objawami niepożądanymi takimi jak zaburzenia gospodarki elektrolitowej, wapniowo-fosforowej, tłuszczowej, nadciśnieniem i innymi. Niewielka była skuteczność przeszczepiania mezoangioblastów od dawców zdrowych, przeszczepiania mioblastów i przeszczepy indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych.</p> <p>Dzieci z reguły rozwijają się prawidłowo umysłowo, czasami są niezwykle uzdolnione, większość mogłaby być pracującymi członkami społeczeństwa.</p> <p>Kolejne dzieci w rodzinie obciążone są ryzykiem choroby. Związki rodzinne są obciążone stresem i poczuciem bezradności.”</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Otrzymano jedną opinię Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych, w której przedstawiono argumenty potwierdzające zasadność finansowania produktu leczniczego Translarna ze środków publicznych. Podkreślono, że dystrofia mięśniowa Duchenne'a jest chorobą o bardzo ciężkim przebiegu, która ogranicza samodzielne funkcjonowanie chorych oraz znacząco wpływa na długość ich życia, natomiast ataluren jest jedyną możliwością leczenia przyczynowego. Szczegóły otrzymanej opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 51. Opinie Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

[Redacted Title]	
<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</p>	<p>„Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie o bardzo ciężkim przebiegu, która znacznie ogranicza samodzielne funkcjonowanie i wpływa na długość życia. Pierwsze objawy choroby pojawiają się najczęściej we wczesnym dzieciństwie i nasilają się wraz z wiekiem. W wieku 8-12 lat chorzy tracą zdolność samodzielnego chodzenia a około 20 roku życia wymagają nieinwazyjnego lub inwazyjnego wspomaganie oddychania. Aktualnie przy odpowiedniej terapii chorzy mają szansę dożyć do 30-40 roku życia. Zgodnie z dostępnymi wynikami badań, leczenie atalurem wydłuża istotnie okres przeżycia chorych opóźniając postęp choroby, w konsekwencji poprawia niezależność poruszania i znacznie oddala moment wprowadzenia wspomaganie oddychania. Głównym celem leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a jest wydłużenie zdolności do samodzielnego poruszania się. Utrata tej zdolności prowadzi do coraz mocniejszego upośledzenia takich funkcji jak samodzielna możliwość chodzenia, samodzielne oddychanie oraz wpływa na jakość życia chorych. Ataluren jest jedyną opcją leczenia przyczynowego dystrofii mięśniowej Duchenne'a. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność w hamowaniu progresji DMD również w przypadku chorych w późniejszych stadiach choroby, przy czym zasadne jest stosowanie leku w jak najwcześniejszych stadiach choroby. Zahamowanie postępu choroby przekłada się bezpośrednio na dłuższą zachowaną samodzielność chorego, a jednocześnie na mniejsze obciążenie rodziców chorego. Ataluren oceniano w badaniu klinicznym z udziałem chorych na dystrofię mięśniową Duchenne'a u chłopców z zachowaną zdolnością chodzenia, w którym to ataluren porównano z placebo. Główną miarą skuteczności leczenia leku była zmiana odległości, którą chory osiągnął w czasie testu sześciominutowego marszu. Po 48 tygodniach terapii chorzy przyjmujący ataluren byli w stanie przejść średnio 31,3 metra więcej niż chorzy przyjmujący placebo. Ten korzystny efekt został potwierdzony poprawą wyrażoną w innych punktach końcowych. Ataluren wykazuje korzyści u chłopców cierpiących na dystrofię mięśniową Duchenne'a niezależnie od stopnia nasilenia choroby, przy czym warto podkreślić, że w bardziej zaawansowanych stadiach, efekt ten jest bardziej widoczny. Profil bezpieczeństwa atalurenu jest korzystny.”</p>

[REDACTED]	
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	<i>„Brak uzasadnienia.”</i>
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	<i>„Zgodnie z odpowiedzią udzieloną w pytaniu nr 1 w mojej ocenie ataluren powinien być finansowany w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Podkreślam, że jest to jedyna dotąd zarejestrowana terapia przyczynowa na dystrofię mięśniową Duchenne'a. W badaniu klinicznym potwierdzono skuteczność tej terapii, szczególnie u chorych w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Lek Translarna powinien być finansowany niezależnie od stadium choroby, gdyż przedłuża zdolność do samodzielnego poruszania się, co z kolei przekłada się bezpośrednio na dłużej zachowaną samodzielność oraz zdecydowanie wyższą jakość życia chorych i ich rodzin.”</i>
Objawy oraz konsekwencje choroby najbardziej dotkliwe dla pacjenta	<i>„Ostatecznie choroba prowadzi do zgonu pacjenta z dystrofią mięśniową Duchenne'a w bardzo młodym wieku. W tej chwili przy odpowiednim leczeniu mogą dożyć maksymalnie do 30-40 r.ż. Istnieje realna szansa, że ataluren może przedłużyć okres przeżycia pacjentów i poprawi jakość ich życia. Ataluren może opóźnić utratę zdolności chodzenia, samodzielnego oddychania i może opóźnić powstawanie przykurczów oraz szybko postępującą skoliozę. Należy podkreślić, że chorzy cierpiący na dystrofię mięśniową Duchenne'a czasem stają się całkowicie zależni od swoich rodziców i opiekunów i wymagają praktycznie opieki przez całą dobę.”</i>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.09.2016 r., znak PLA.4600.414.2016.6.ISU (data wpływu do AOTMiT 21.09.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Translarna (ataluren), 125 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276591;
- Translarna (ataluren), 250 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276607;
- Translarna (ataluren), 1000 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276614.

Problem zdrowotny

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD, Duchenne muscular dystrophy) jest najczęściej występującą i najcięższą chorobą nerwowo-mięśniową, której dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X. Choroba jest spowodowana mutacją genu DMD, który koduje dystrofinę – białko niezbędne do prawidłowej czynności struktur błonowych włókna mięśniowego. Dla dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a charakterystyczny jest całkowity brak dystrofiny, co wiąże się z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby.

Dystrofie cechują się zwyrodnieniem i postępującym zanikaniem mięśni. Pierwsze objawy kliniczne dystrofii Duchenne'a występują najczęściej między 2. a 5. r.ż. Obserwuje się wówczas trudności w bieganiu, szybkim chodzeniu oraz wchodzeniu po schodach, a także skłonność do upadków i charakterystyczny objaw Gowersa. W przebiegu choroby dochodzi do symetrycznego zajęcia mięśni. Poza objawami związanymi bezpośrednio z dysfunkcją mięśni szkieletowych, obserwuje się również upośledzenie umysłowe, występujące u ok. połowy chorych, wady zgryzu, wczesną osteoporozę, kardiomiopatię oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Według danych literaturowych częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a wynosi 1/3500-6000 chłopców. Zgony odnotowuje się zwykle u chorych około 20. roku życia. Są one najczęściej spowodowane niewydolnością oddechową oraz niewydolnością serca.

Dotychczas nie ma skutecznego leczenia przyczynowego. Stosowano jedynie leczenie objawowe w postaci fizykoterapii, mającej zapobiegać rozwojowi przykurczy i zniekształceniu kręgosłupa oraz steroidoterapii, która poprawia siłę mięśni i dzięki temu opóźnia postęp choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Translarna (ataluren) we wnioskowanym wskazaniu wskazał nier refundowany przez NFZ glikokortykosteroid – prednizon, aczkolwiek ostatecznie włączył do analizy badania porównujące ataluren z placebo.

Ekspertki kliniczni wskazują, iż Translarna w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie jedyną opcją terapeutyczną dla chorych na dystrofię mięśniową oraz że prawdopodobnie na dłuższy czas zastąpi farmakoterapię za pomocą glikokortykosteroidów, fizjoterapię i opiekę wielospecjalistyczną.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania, z czego w żadnej nie odnaleziono informacji dotyczących wnioskowanej interwencji, a jedynie zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca włączył do analizy podstawowej jedno badanie bezpośrednio porównujące ATA względem PLC (Badanie 007). W ramach analizy dodatkowej włączono do przeglądu nieopublikowane dotąd wyniki badania III fazy (Badanie 020) oraz metaanalizę powyższych badań. Ocena skuteczności leku Translarna względem placebo została przeprowadzona przede wszystkim na podstawie oceny zmiany wyniku 6MWD względem wartości początkowych (główny punkt końcowy w odnalezionych badaniach klinicznych) oraz dodatkowo na podstawie zmiany wyników testów sprawnościowych w funkcji czasu, badań miometrycznych, oceny w skali NSAA, oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, oceny aktywności fizycznej, czasu spędzonego na wózku inwalidzkim oraz ilości przypadkowych upadków.

Dla jednego z istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w przedstawionych badaniach dotyczącego jakości życia wg skali PedSQL, nie wykazano różnic istotnych statystycznie między ATA a stosowaniem placebo. Z kolei wynik dla drugiego punktu końcowego istotnego klinicznie dotyczącego liczby chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się (metaanaliza badania 007 o 020) przeprowadzona metaanaliza nie jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Zmianę wyniku 6MWD, czyli pierwszorzędnego punktu końcowego, oceniano w populacji ITT oraz cITT z użyciem różnych metod statystycznych. Większość wyników dotyczących skuteczności wskazywało na wyższość technologii wnioskowanej nad PLC, jednak w niewielu przypadkach uzyskano istotność statystyczną.

Podstawowym ograniczeniem przedstawionego badania uwzględnionego w analizie w opinii Agencji jest przedstawienie tych samych wyników z różnymi poziomami istotności, które wynikały z przeprowadzenia analiz na różnych populacjach pacjentów z wykorzystaniem różnych metod statystycznych. Wnioskodawca zaprezentował powyższe oszacowania zgodnie ze źródłem, w większości przypadków bez weryfikacji obliczeń.

Wątpliwości analityków Agencji budzi również okres obserwacji badania wynoszący 48 tygodni, który ogranicza możliwość wnioskowania na temat długookresowego wpływu atalurenu na skuteczność leczenia w tym na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie pacjentów czy utratę zdolności chodzenia.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa w Badaniu 007 dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia nie wykazały różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC, jednak w większości przypadków zdarzenia niepożądane obserwowane były częściej w grupie ATA. W Badaniu 020 wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania biegunki oraz zaparc na niekorzyść ATA. W obu analizowanych grupach u prawie wszystkich pacjentów występowały zdarzenia niepożądane (około 88-98%) i najczęściej miały umiarkowany stopień nasilenia (około 50%).

Zgodnie z ChPL Translarna przed rozpoczęciem terapii należy potwierdzić mutację nonsensowną w genie dystofiny. Atalurenu nie należy podawać jednocześnie z dożylnymi aminoglikozydami.

Ponadto w odnalezionym przez wnioskodawcę dokumencie opublikowanym przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee zalecane jest usunięcie z ChPL ostrzeżenia dotyczącego możliwości interakcji z induktorami lub substratami UGT1A9.

Odnaleziono również dane pochodzące z bazy ADR reports, w których łącznie zidentyfikowano 8 zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności ATA vs BSC przyjmując dożywni horyzont czasowy (50 lat). W opinii analityków Agencji, z uwagi na brak refundowanego komparatora, nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy refundacyjnej.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie atalurenu w miejsce wyłącznego leczenia objawowego kortykosteroidami jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ATA vs PLC w perspektywie NFZ wyniósł: 4 164 760 zł/QALY bez RSS oraz 4 008 213 zł/QALY z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, który wynosi aktualnie 130 002 zł. Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od wyników uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskowanie na podstawie otrzymanych wyników jest ograniczone z uwagi na optymistyczną ekstrapolację wyników pochodzących z badania Badania 007 i 020, jak również szereg ograniczeń dotyczących przyjętych przez wnioskodawcę założeń. Dane z przytoczonych w analizie badań obejmują znacznie krótszy horyzont czasowy niż zastosowany w analizie (48 tyg. vs. horyzont dożywni – 50 letni). Założenie, że czas utraty zdolności chodzenia u chorego wydłuży się o ok. 12,2 lat może okazać się dalekie od rzeczywistego czasu wystąpienia u tych pacjentów trudności motorycznych. W opinii ekspertów ataluren opóźnia wystąpienie trwałej utraty zdolności chodzenia (prof. dr hab. Danuta Ryglewicz), o prawdopodobnie około 2 lata według dr n. med. Barbary Ujmy-Czapskiej, także według dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej wpływa na wydłużenie okresu chodzenia, chociaż „na aktualnym etapie badań brak jednoznacznych odpowiedzi o ile lat wydłuża czas samodzielnego poruszania się”. Według ekspertów ataluren wpływa także na wydłużenie czasu przeżycia (prof. dr hab. Danuta Ryglewicz) poprzez poprawę funkcjonowania dziecka (dr hab. n. med. Krystyna Szymańska) oraz mniejszą liczbą infekcji, poprawą funkcjonowania krążenia, zmniejszeniem wagi, poprawą nastroju w związku z samodzielnym poruszaniem się (dr n. med. Barbara Ujma-Czapska), aczkolwiek eksperci nie wskazali o ile lat. W zakresie porównań ATA i PLC przeprowadzonych w analizie klinicznej trudno było uzyskać istotny statystycznie wynik, co dodatkowo ogranicza jednoznaczne wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej terapii. W związku

z powyższym ekstrapolację wyników z badania w modelu należy uznać za mało wiarygodną, a wyniki uzyskane w analizie ekonomicznej odzwierciedlają optymistyczny scenariusz przyjętych założeń.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Translarna w ramach nowej grupy limitowej bez uwzględnienia RSS spowoduje według szacunków wnioskodawcy wzrost wydatków po stronie płatnika publicznego wynoszący ok. 43,7 mln zł i 54,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Translarna spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach analizy wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Translarna.

Należy jednak zwrócić uwagę na niepewność oszacowań dotyczących wielkości populacji docelowej. [redacted]

Analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki ma przyjęty wiek utraty zdolności chodzenia, zarówno wariant minimalny jak i maksymalny. Założenia te powodują spadek / wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 10% w pierwszym roku oraz o ok. 8 - 9% w drugim roku refundacji z perspektywy NFZ. Pozostałe testowane w analizie wrażliwości parametry mają niewielki wpływ na całkowite wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ (spadek/wzrost wydatków na poziomie 1-5%).

Wątpliwości analityków AOTM dotyczą zakresu wartości min i max dla masy ciała testowanego w ramach analizy wrażliwości, który uwzględnił dane dla populacji brytyjskiej (a nie polskiej). W analizie nie podano jakie dokładnie wartości zostały wzięte pod uwagę, stąd nie można ocenić ich poprawności, z kolei wyniki analizy wrażliwości dla tych wariantów wskazują, iż nie różniły się one znacznie od wartości użytej w analizie podstawowej.

Z tego względu należy również zwrócić uwagę na kluczowy fakt, iż koszty refundacji atalurenu rosną wraz z wiekiem pacjenta i jego masą ciała, a co za tym idzie w przypadku refundacji leku u starszych pacjentów koszty płatnika będą znacznie wyższe niż w przypadku młodszych dzieci. W analizie wrażliwości analizy wpływu na budżet nie testowano wieku leczonych pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencja otrzymała opinie przekazane przez ekspertów, którzy nie zgłosili uwag do treści programu lekowego.

Analizy Agencji zwrócili uwagę na fakt, iż w programie lekowym zawarte są badania, które należy wykonać przy kwalifikacji do leczenia, aczkolwiek badanie genetyczne potwierdzające mutację nonsensowną genu dystrofiny pacjent będzie zmuszony wykonać oddzielnie. Tym samym koszt tego badania ponoszony będzie prawdopodobnie przez zakład opieki zdrowotnej, bądź z budżetu własnego pacjenta.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, jedną rekomendację pozytywną warunkową i dwie rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na umiarkowane korzyści ze stosowania preparatu Translarna we wnioskowanym wskazaniu, jednak zauważono, że nie występuje klinicznie istotna alternatywa terapeutyczna. W rekomendacji pozytywnej warunkowej zarekomendowano finansowanie atalurenu ze środków publicznych, jednak pod warunkiem obniżenia przez producenta ceny leku. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę głównie na brak efektywności kosztowej terapii oraz na niewystarczająco poprawne przygotowanie analizy ekonomicznej przez wnioskodawcę.

13. Źródła

Publikacje

Bushby 2014	Bushby K., Finkel R., Wong B. i in., Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy, <i>Muscle and Nerve</i> . 50 (4) (pp 477-487), 2014.
Campbell 2016	Campbell C., Shieh P., Sejersen T. i in., Safety and Tolerability of Ataluren in a Phase 3 Study of Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy [#P08-150], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016.
EMA 2014	European Medicines Agency, Translarna (ataluren). Procedure No. EMEA/H/C/002720, 2014.
Evidence Summary Document	PTC Therapeutics, Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document, 24.12.2015.
Goemans 2016	Goemans N., Campbell C., McDonald C. i in., ACT DMD: Effect of Ataluren on Timed Function Tests (TFTs) in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy [#P08-147], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016.
Haas 2015	Haas M., Vlcek V., Balabanov P. i in., European medicines agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. <i>Neuromuscular Disorders</i> . 25 (1) (pp 5-13), 2015.
Kirschner 2016	Kirschner J., Luo X., Elfring G. i in., Results of North Star Ambulatory Assessments (NSAA) in the Phase 3 Ataluren Confirmatory Trial in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (ACT DMD) [#P08-151], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016.
Landfeldt 2014	Landfeldt i in., The burden of Duchenne muscular dystrophy: an international, cross-sectional study, <i>Neurology</i> , 2014, 5;83(6):529-36.
McDonald 2016	McDonald C., Sweeney H., Luo X. i in., Use of the Six Minute Walk Distance (6MWD) Across Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Studies [#P08-149], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016.
McDonald 2016a	McDonald C., Tulinius M., Finkel R. i in., Ataluren: An Overview of Clinical Trial Results in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy [#P08-148], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016.
NICE 2016	National Institute for Health and Clinical Excellence, Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-duchennemusculardystrophy/documents
Quinlivan 2016	Quinlivan R., Lu X., Elfring G. i in., Ataluren Confirmatory Trial in DMD: Effect of Ataluren on Activities of Daily Living in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy [#P08-146], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016.
Ricotti 2013	Ricotti V. i in., Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy, <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> , 2013, 84 (6): 698–705.
Varni 2003	Varni J., Burwinkle T., Seid M., Skarr D., The PedsQLy 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity, <i>Ambulatory Pediatrics</i> 2003;3:329 341.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN 2016	Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> . 2016 Feb 2;86(5):465-72.
AAP 2005	American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery, Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. <i>Pediatrics</i> . 2005; 116: 1569-1573
BTC 2012	Hull J., Aniapravan R., Chan E. i in., British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. <i>Thorax</i> . 2012; 67 (suppl 1): 1-40
BTS 2012	Hull J., Aniapravan R., Chan E. i in., British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. <i>Thorax</i> . 2012; 67 (suppl 1): 1-40
CDC 2010	Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management

ENMC 2010	Quinlivan R., Lu X., Elfring G. i in., Ataluren Confirmatory Trial in DMD: Effect of Ataluren on Activities of Daily Living in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy [#P08-146], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016.
GB-A 2015	Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren, 2015
Gloss 2016	Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> . 2016 Feb 2;86(5):465-72.
HAS 2015	Haute Autorité de Santé, <i>TRANSLARNA 125</i> , granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 591 4 1), <i>TRANSLARNA 250</i> , granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 592 0 2), <i>TRANSLARNA 1000 mg</i> , granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 593 7 0), 21.01.2015
IQWiG 2015	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, 2015
Manzur 2008	Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2008;(1):CD003725.
NCPE 2016	Cost-effectiveness of Ataluren (Transarna™) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophy gene in ambulatory patients aged 5 years and older, 2016
NICE 2016	National Institute For Health And Care Excellence, Final evaluation determination, Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene, kwiecień 2016
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, Ataluren 125mg, 250mg, 1,000mg granules for oral suspension (Translarna®) SMC No. (1131/16), 11.04.2016

Pozostałe publikacje

Bradley 2006	Bradley J.R., Johnson D.R., Pober B.R., <i>Genetyka medyczna</i> , Wyd. 1, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006:128-129.
ChPL Translarna	Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna (14.01.2016).
Griggs 2013	Griggs R., Herr B., Reha A. i in., Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice, <i>Muscle Nerve</i> . 2013 Jul;48(1):27-31.
Hay 2011	Hay W.W.Jr, Levin M.J., Sondheimer J.M., Deterding R.R., <i>Pediatrics. Diagnostyka i leczenie.</i> , Tom II, Wyd. 1, Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2011:786-792.
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 (<i>Monitor Polski</i> z 2016 r. poz. 1030)
Raport AOTM-DS-431-4/2013	Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.
Szczeklik 2012	Praca zbiorowa pod redakcją Gajewski P., <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych</i> , Kraków, Medycyna Praktyczna; 2012: 2092-2093.
Szmidt-Sałkowska 2006	Szmidt-Sałkowska E., Dorobek M., <i>Dystrofinopatie</i> , Wydawnictwo Via Medica, <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2006, tom 2, 3, 118–124.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
Zarządzenia NFZ 80/2013/DSOZ	Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza
Zarządzenia NFZ 81/2014/DSOZ	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna (wersja 1.0) dla leku Translarna (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, [REDACTED], MAHTA, Warszawa, 2016 r.
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna (wersja 1.0) dla leku Translarna (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, [REDACTED], MAHTA, Warszawa, 2016 r.
- Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (wersja 1.0) dla leku dla leku Translarna (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, [REDACTED], MAHTA, Warszawa, 2016 r.
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna (wersja 1.0) dla leku Translarna (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, [REDACTED], MAHTA, Warszawa, 2016 r.
- Zał. 5. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna (wersja 1.1) dla leku Translarna (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, [REDACTED], MAHTA, Warszawa, 2016 r.
- Zał. 6. Analiza ekonomiczna (wersja 1.1) dla leku Translarna (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, [REDACTED], MAHTA, Warszawa, 2016 r.
- Zał. 7. Analiza racjonalizacyjna (wersja 1.1) dla leku Translarna (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, [REDACTED], MAHTA, Warszawa, 2016 r.