



IGNORANTIA NOCET

Translarna[®] (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
PTC Therapeutics International Limited

Warszawa, 17.07.2019

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000.00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 17 lipca 2019 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie AOTMiT OT.4331.19.2019.AKP.8. Pierwotnie analiza została zakończona 21 lutego 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości; ⊕ Kontrola merytoryczna;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊕ Opracowywanie wyników i wniosków ⊕ Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊕ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Kontrola obliczeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy PTC Therapeutics International Limited, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy	22
2. Metodyka	22
3. Przegląd systematyczny	25
3.1. Źródła danych	25
3.2. Selekcja odnalezionych badań	26
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	26
3.3.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	27
3.3.3. Badania włączone	28
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne	30
3.4.1. Strategia wyszukiwania	30
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	30
3.4.3. Badania włączone	33
3.5. Ocena jakości badań	37
3.6. Włączone badanie pierwotne	37
3.6.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy podstawowej	37
3.6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy dodatkowej	43
3.6.3. Punkty końcowe	43
3.6.3.1. Znaczenie i ocena pierwszorzędowego punktu końcowego 6MWT	53
3.6.4. Ocena homogeniczności	57
3.6.5. Ekstrakcja danych	59
3.6.6. Ocena jakości informacji	61

3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	62
3.8. Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat	66
3.8.1. Wyniki uzyskane w czasie 6MWT	67
3.8.1.1. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT (przedstawiona w metrach) ...	67
3.8.1.2. Zmiana 6MWD (przedstawiona jako procent wartości należnej)	74
3.8.2. Odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD	74
3.8.3. Czas do progresji (pogorszenia wyniku) 6MWD	75
3.8.4. Jakość życia związana ze zdrowiem	76
3.8.4.1. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego	76
3.8.4.2. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne	77
3.8.4.3. Zmiana wyniku według kwestionariusza PODCI	79
3.8.5. Testy sprawnościowe na czas	79
3.8.6. Zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach	85
3.8.6.1. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach	85
3.8.6.2. Czas do utraty zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach	85
3.8.7. Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się	86
3.8.8. Aktywność fizyczna	88
3.8.9. Ocena aktywności według kwestionariusza NSAA	88
3.8.9.1. Zmiana całkowitego wyniku według kwestionariusza NSAA	88
3.8.9.2. Procentowa utrata zdolności do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA	89
3.8.9.3. Odsetek chorych, którzy utracili do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA	90
3.8.10. Czas spędzony na wózku inwalidzkim	91
3.8.11. Przypadkowe upadki	92

3.8.12. Badania miometryczne	92
3.8.12.1. Siła mięśniowa	92
3.9. Ocena skuteczności atalurenu u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat na podstawie Badania 030.....	94
3.9.1. Testy sprawnościowe na czas	95
3.9.2. Ocena aktywności według kwestionariusza NSAA	98
3.9.3. Smakowitość	100
3.10. Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu na podstawie Badania 019	101
3.10.1. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT (przedstawiona w metrach).....	101
3.10.2. Testy sprawnościowe na czas.....	102
3.10.3. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się	102
3.10.4. Ocena aktywności według kwestionariusza NSAA	103
3.11. Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu na podstawie rejestru STRIDE ...	103
3.11.1. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT (przedstawiona w metrach).....	104
3.11.2. Testy sprawnościowe na czas.....	105
3.11.3. Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się	106
3.11.4. Zachowanie zdolności do samodzielnego poruszania się.....	107
3.12. Ocena bezpieczeństwa atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat	108
3.12.1. Zgony.....	109
3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie leczenia.....	109
3.12.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	110
3.12.4. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia	110
3.12.5. Zdarzenia niepożądane według stopnia nasilenia powstałe w czasie leczenia	112

3.12.6. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia według prawdopodobieństwa związku z leczeniem	113
3.12.7. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	114
3.12.8. Stężenie cholesterolu i trójglicerydów.....	122
3.12.9. Ciśnienie tętnicze krwi.....	122
3.13. Ocena bezpieczeństwa atalurenu u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat na podstawie Badania 030.....	123
3.14. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu na podstawie Badania 019	126
3.15. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu na podstawie rejestru STRIDE 128	
3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	128
3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	129
3.17.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu PRAC.....	130
3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	130
3.17.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	130
3.17.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	131
3.17.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	134
3.17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	135
4. Analiza dodatkowa.....	136
4.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu na podstawie badania dawki	136
4.1.1. Ocena skuteczności	136
4.1.2. Ocena bezpieczeństwa	137
4.2. Oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurenem.....	138
4.2.1. Oczekiwania i nadzieje związane z badaniem	139
4.2.2. Motywy i podejmowanie decyzji dot. udziału w badaniu.....	140
4.2.3. Presja związana z chorobą postępującą.....	141

4.2.4. Postrzeganie korzyści płynących z leczenia	142
4.2.5. Reakcje na zakończenie badania	142
4.2.6. Chęć uczestnictwa w kolejnym badaniu.....	143
4.2.7. Ograniczenia badania.....	143
5. Ograniczenia	144
6. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	147
7. Dyskusja	158
Wpływ DMD na chorych oraz ich rodziny	165
8. Załączniki.....	169
8.1. Wykresy z wynikami do oceny skuteczności atalurenu.....	169
8.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne.....	175
8.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	178
8.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	178
8.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy podstawowej.....	180
8.5.1. Badanie 007	180
8.5.2. Badanie 020	183
8.5.3. Badanie 030	186
8.5.4. Badanie 019	189
8.5.5. STRIDE	191
8.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy dodatkowej	193
8.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	194
8.8. Skale oceny jakości badań.....	199
8.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	202
8.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	203
9. Spis tabel.....	205

10. Spis rysunków.....	210
11. Bibliografia	212

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWD	ang. <i>the 6-minute walk distance</i> – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia
6MWT	ang. <i>the 6-minute walk test</i> – sześciominutowy test chodzenia
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADP	ang. <i>ambulatory decline phase</i> – faza pogorszenia funkcji poruszania się
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ANCOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATA	ataluren
BMD	ang. <i>Becker Muscular Dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Beckera
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CINRG	ang. <i>Cooperative International Neuromuscular Research Group</i> – międzynarodowa grupa badawcza ds. chorób nerwowo-mięśniowych
cITT	ang. <i>corrected intention-to-treat</i> – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DBMD	ang. <i>Duchenne/Becker Muscular Dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera
DMD	ang. <i>Duchenne Muscular Dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Duchenne'a
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESD	ang. <i>Evidence Summary Document</i> – dokument dostarczony przez Zamawiającego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR/IWR	ang. <i>interactive voice response/interactive web response</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej/odpowiedzi internetowej
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LOCF	ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> – ostatnia dokonana obserwacja
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMRM	ang. <i>mixed-effects model for repeated measures</i> – model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
nmDMD	ang. <i>nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NSAA	ang. <i>The North Star Ambulatory Assessment</i> – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się
OAT	ang. <i>organic anion transporting</i> - organiczny anion transportujący
OATP1B3	ang. <i>organic anion-transporting polypeptide</i> – polipeptyd transportujący aniony organiczne typu 1B3
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny bezpieczeństwa
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PODCI	ang. <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> – narzędzie służące do oceny jakości życia u dzieci
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SAG	ang. <i>Scientific Advisory Group</i> – naukowa grupy doradcza
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TFT	ang. <i>timed function test</i> – testy sprawnościowe w funkcji czasu

Skrót	Rozwinięcie
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Translarna® (ataluren, ATA) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD, ang. *nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*) u chorych chodzących w wieku od 2 lat wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono 2 randomizowane badania kliniczne porównujące ATA i placebo (PLC) u chorych na nmDMD powyżej 5 r.ż., tj. *Badanie 007* (publikacja *Bushby 2014* i *Haas 2015*) oraz *Badanie 020* (publikacja *McDonald 2017*). Na podstawie przeszukiwania baz dodatkowych włączono publikację *EMA 2014* z dodatkowymi wynikami do *Badania 007*. Od Zamawiającego otrzymano dane uzupełniające do obu wskazanych badań (publikacja *Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document 2015* oraz poster *Goemans 2016* z wynikami metaanalizy tych badań.

Odnaleziono również jednoramienne *Badanie 030* (publikacje *EMA 2019* i *EMA 2018*), w którym udział wzięli chorzy od 2 do 5 r.ż. (ATA vs naturalny przebieg choroby na podstawie danych historycznych, dane dla 28 tyg.) oraz 1 abstrakt konferencyjny *Tian 2018*, który wykorzystano wyłącznie do opisu metodyki badania. Od Zamawiającego otrzymano poster do tego abstraktu konferencyjnego, na podstawie którego przedstawiono część wyników dla ATA po 52 tyg. leczenia. Dodatkowo do opisu metodyki badania wykorzystano rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health.

Zidentyfikowano także *Badanie 019* (abstrakty konferencyjne *Campbell 2016* i *Mercuri 2016*), w którym udział wzięli chorzy na nmDMD (chodzący i niechodzący) uczestniczący uprzednio w badaniach nad ATA. Badanie to zaprojektowano jako długoterminowe, otwarte badanie jednoramienne. Dodatkowo do opisu metodyki wykorzystano rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health.

Ponadto w czasie przeglądu zidentyfikowano abstrakty konferencyjne (*Delage 2019*, *Delage 2019a*, *Muntoni 2019¹*, *Muntoni 2019a*) do rejestru *STRIDE* oceniającego ataluren w leczeniu chorych na nmDM. Od Zamawiającego otrzymano dodatkowe wyniki pochodzące z rejestru *STRIDE* (*DZ 2019*). Dodatkowo do opisu metodyki badania wykorzystano rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health (NCT02369731).

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, włączono *Charakterystykę Produktu Leczniczego Translarna®*, 1 dokument wydany w 2016 r. przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii oraz doniesienia dla ATA z bazy ADRReports² i WHO UMC³. Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Homogeniczność badań, dla których przedstawiono metaanalizę, tj. *Badania 007* oraz *Badania 020*, była wysoka pod względem metodyki, ocenianych punktów końcowych oraz populacji

Ocena skuteczności ATA w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat (badania randomizowane)

Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT⁴ (przedstawiona w metrach) – pierwszorzędowy punkt końcowy

W *Badaniu 007* odległość pokonaną w czasie 6MWT oceniano w populacji ITT⁵ oraz w populacji cITT⁶, uznanej przez EMA za słusznie wyodrębnioną. W każdej z nich zastosowano kilka różnych metod statystycznych, zgodnie z którymi dla części wykazano między grupą ATA a PLC różnicę istotną statystycznie (lub różnica była na granicy istotności

¹ abstrakt wykorzystano wyłącznie do opisu metodyki rejestru

² ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

³ WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)

⁴ ang. *the 6-minute walk test* – sześciominutowy test chodzenia

⁵ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

⁶ ang. *corrected intention-to-treat* – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

statystycznej). Natomiast **różnica istotna klinicznie** między grupami została wykazana w każdej z populacji, bez względu na przyjętą metodykę. ATA istotnie klinicznie (oraz statystycznie) opóźniał progresję mierzoną za pomocą 6MWT w czasie 48 tygodni, w porównaniu z brakiem leczenia.

Różnica między grupą ATA a PLC w odległości pokonanej w czasie 6MWT była bardziej widoczna w podgrupach wyodrębnionych w *Badaniu 007*. Odnotowano różnice istotne statystycznie i **klinicznie**. ATA wykazuje korzyści u chorych niezależnie od stopnia nasilenia choroby, przy czym w bardziej zaawansowanych stadiach, efekt ten jest bardziej widoczny, ze względu na pogłębiającą się progresję. Zgodnie z opinią EMA stosowanie ATA w mniej zaawansowanych stadiach choroby jest równie zasadne.

Wyniki z *Badania 020* można uznać za zbliżone do wyników z *Badania 007* – mimo że w populacji ITT nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dla 6MWD⁷, to przewaga ATA nad PLC była **istotna klinicznie**. **Istotne klinicznie** i statystycznie różnice obserwowano w wyodrębnionych podgrupach.



Drugorzędowe punkty końcowe

W *Badaniu 007* zmianę 6MWD przedstawiono również jako procent wartości należnej, a różnica między grupami dla tego punktu końcowego znajdowała się na granicy istotności statystycznej na korzyść grupy badanej. Istotnie statystycznie mniej chorych doświadczyło utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku 6MWD w grupie ATA niż w grupie PLC. Na podstawie niskiej wartości NNT⁸ można wnioskować o dużej sile interwencji. Jednocześnie obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego. W *Badaniu 020* u chorych leczonych ATA ryzyko wystąpienia 10-% pogorszenia wyniku zmniejszyło się o 25%, ale nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

⁷ ang. *the 6-minute walk distance* – dystans pokonany w czasie 6 minutowego testu chodzenia

⁸ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

W *Badaniu 020* poprawa lub stabilizacja w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego w każdej podkategorii wskazywały na przewagę ATA nad PLC. W grupie PLC u większego odsetka chorych nastąpiło pogorszenie ocenianych podkategorii funkcjonowania fizycznego. W obu przypadkach nie odnotowano znamienych statystycznie różnic. Istotne statystycznie różnice na korzyść ATA wystąpiły w przypadku poprawy/stabilizacji oraz pogorszenia w zakresie energii. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dla zmiany wyniku według kwestionariusza PODCI⁹.

W *Badaniu 007* leczenie ATA przyczyniło się do mniejszego wydłużenia czasu potrzebnego do wejścia na 4 stopnie, zejścia z 4 stopni oraz przejścia 10 metrów w porównaniu z PLC. Różnice między grupami **były istotne klinicznie** i znajdowały się na progu istotności statystycznej. Czas potrzebny na zmianę pozycji z leżącej na stojącą nie różnił się istotnie statystycznie między grupami, ponieważ możliwość wykazania jakiegokolwiek efektu leczenia za pomocą tego testu była ograniczona (przed rozpoczęciem leczenia 23% chorych nie wykonało ocenianego ruchu w czasie założonych 30 sekund).

W *Badaniu 020* w populacji ITT oraz w [REDAKTOWANO] **odnotowano istotną** statystycznie różnicę kombinacji liniowej złożonego wyniku punktu końcowego TTF między grupami na korzyść ATA. We wskazanych grupach odnotowano **istotną klinicznie** i statystycznie różnicę między grupami ATA i PLC dla czasu potrzebnego na zejście po 4 stopniach. Różnica we wspomnianej podgrupie, wskazująca na przewagę ATA, była istotna statystycznie i **klinicznie** dla wejścia po 4 stopniach. W populacji ITT czas potrzebny na wejście po 4 stopniach był krótszy w grupie ATA niż PLC, ale nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Czas potrzebny na przebycie 10 metrów w populacji ITT był krótszy w grupie ATA niż w grupie PLC, jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W podgrupie 6MWD ≥ 300 m <400 różnica była **istotna klinicznie** na korzyść ATA.

Zgodnie z wynikiem metaanalizy *Badania 007* i *Badania 020* w podgrupie ADP¹⁰ oraz w grupie z początkowym wynikiem 6MWD ≥ 300 m do <400 m różnice między grupą ATA i PLC w wynikach wszystkich testów sprawnościowych na czas były istotna statystycznie. Niemal we

⁹ ang. *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument* – narzędzie służące do oceny jakości życia u dzieci

¹⁰ ang. *ambulatory decline phase* – faza pogorszenia funkcji poruszania się

wszystkich przypadkach różnica ta była również **istotna klinicznie** (z wyjątkiem wyniku 10-metrowego biegu/marszu w grupie ADP znajdującego się **na granicy istotności klinicznej**).

W *Badaniu 020* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odsetku chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach, jednak chorzy leczeni ATA częściej utrzymywali zdolność do wejścia/zejścia po 4 stopniach niż chorzy w grupie PLC. Czas do utraty zdolności do wejścia/zejścia po 4 stopniach nie różnił się istotnie statystycznie między grupami, mimo że wartość parametru HR wskazywała na korzyść ATA (w obu przypadkach ryzyko utraty wspomnianych zdolności zmniejszyło się o ok. 50%).

W *Badaniu 007* oraz w *Badaniu 020* chorzy z grupy ATA rzadziej tracili zdolności samodzielnego poruszania się w porównaniu z grupą PLC, jednak w populacji ITT i w podgrupach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W obu badaniach chorzy z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 400 m w grupie ATA i grupie PLC zachowali zdolność do samodzielnego poruszania się. [REDACTED]

W *Badaniu 007* wykazano pozytywny trend na korzyść ATA dla zmiany długości czasu spędzonego na aktywności (niezależnie od stopnia).

W *Badaniu 020* dla zmiany całkowitego wyniku po przekształceniu liniowym wg kwestionariusza NSAA¹¹ znamiennej statystycznie różnicę między grupami obserwowano u chorych z wynikiem początkowym 6MWD od ≥ 300 m do < 400 m. Poprawę odnotowano także w populacji ITT (bez istotnej statystycznie różnicy). Zbliżone wnioski można wyciągnąć w ocenie zmiany wyniku całkowitego wg kwestionariusza NSAA. W *Badaniu 020* przedstawiono procentową utratę zdolności do wykonywania aktywności wg kwestionariusza NSAA. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ATA. Redukcja ryzyka utraty zdolności do wykonywania aktywności wg kwestionariusza NSAA wyniosła 31% w populacji ITT i 46% w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 300 m < 400 m.

¹¹ ang. *The North Star Ambulatory Assessment* – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się

W *Badaniu 020* utratę zdolności do wykonywania czynności ocenianych kwestionariuszem NSAA (z wyjątkiem podnoszenia głowy i stania na lewej nodze) obserwowano u niższego odsetka chorych w grupie ATA niż w grupie PLC. Dla żadnej z 17 ocenianych aktywności wg kwestionariusza NSAA nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W *Badaniu 007* średni odsetek dni spędzonych na wózku inwalidzkim wzrósł znacznie bardziej w grupie PLC niż w grupie ATA (odpowiednio 11,5% do 4%). W grupie leczonej ATA przypadkowe upadki występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PLC.

W populacji ITT różnice w badaniach miometrycznych między grupą ATA a PLC były niewielkie, co wskazuje na ich nieznaczne pogorszenie w czasie 48 tyg. Wskazały one na mniejszy stopień pogorszenia siły mięśni u chorych w grupie ATA.

Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat (badanie jednoramienne + dane dla grupy historycznej)

W *Badaniu 030* dla każdego z ocenianych wyników testów sprawnościowych na czas odnotowano poprawę wyników. Najbardziej wyraźna przewaga ATA nad brakiem aktywnego leczenia (grupa CINRG¹²) obserwowana była dla czasu potrzebnego na wstanie z pozycji leżącej. **Wynik ten można uznać za istotny klinicznie**, podobnie jak wynik dla porównania z wartością początkową odnośnie czasu potrzebnego na wejście po 4 stopniach.

W grupie CINRG wynik 8-składowego kwestionariusza NSAA po 28 tyg. nie zmienił się w porównaniu z wartością początkową, z kolei u chorych w *Badaniu 030* poprawił się o 1,5 pkt, co według autorów publikacji, jest dowodem na uzyskiwaną korzyść kliniczną. Wynik 3-składowego kwestionariusza NSAA po 28 tyg. wzrósł 0,09 pkt w grupie CINRG, a w *Badaniu 030* w tym samym okresie wynik ten wzrósł 0,5 pkt. W grupie CINRG całkowity wynik NSAA uległ niewielkiej poprawie w porównaniu z wartością początkową, a w *Badaniu 030* zmiana wyniosła 3,4 pkt od wartości początkowej. Autorzy publikacji oceniają różnicę między grupami jako znaczną. W grupie CINRG poprawa całkowitego wyniku po przekształceniu liniowym wg kwestionariusza NSAA w 28. tyg. była znacznie większa w grupie ATA niż w CINRG (8,2 pkt vs 0,40 pkt). Również w wynikach częściowych wg kwestionariusza NSAA obserwowano korzyść kliniczną (oraz potencjalnie istotnie kliniczną poprawę) związaną z leczeniem ATA.

¹² ang. *Cooperative International Neuromuscular Research Group* – międzynarodowa grupa badawcza ds. chorób nerwowo-mięśniowych

Ocena skuteczności atalurenu u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat (badanie jednoramienne)

W 52. tyg. odnotowano poprawę w wyniku o 23% w czasie potrzebnym na wejście po 4 stopniach oraz istotną statystycznie poprawę (o 24%) w czasie potrzebnym na zejście po 4 stopniach. Istotnemu statystycznie skróceniu uległ również czas potrzebny na 10-metrowy marsz lub bieg, tj. o 14,5%. Skrócił się również (o 21%) czas potrzebny na wstanie z pozycji leżącej. Wyniki te (oprócz 10-metrowego marszu lub biegu) w porównaniu z wartościami początkowymi uznano za **istotne klinicznie**. Całkowity wynik wg kwestionariusza NSAA po 52 tyg. leczenia poprawił się istotnie statystycznie w porównaniu z wartością początkową o 37%. Wynik 8-składowego kwestionariusza NSAA po 52 tyg. leczenia również uległ istotnej statystycznie poprawie (o 23%). Dla 3-składowego kwestionariusza NSAA obserwowano poprawę wynoszącą 6%.

Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu (badanie jednoramienne)

Po pierwszych 48 tyg. zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT wyniosła 41 m w porównaniu z wartością początkową. Zmiana czasu potrzebnego na wstanie z pozycji leżącej wyniosła średnio 3,3 s (11,4 s na początku badania), a zmiana czasu potrzebnego na pokonanie 10 m 1,6 s (8,4 s na początku badania). Wyniki te są spójne z wynikami badań z grupą kontrolną.

Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się w czasie pierwszych 48 tyg. badania wyniósł zaledwie 2%. Wynik według kwestionariusza NSAA w porównaniu z wartościami początkowymi (19,1 pkt) zmniejszył się o 2,9 pkt. Wyniki te są korzystniejsze niż wyniki w populacjach ITT leczonych ATA w badaniach z grupą kontrolną.

Szczególnie istotny jest fakt, że chorzy, którzy wzięli udział w badaniu byli już uprzednio leczeni atalurenem, a zatem potencjalnie byli starsi i w wyższym stadium zaawansowania choroby – to z kolei sugeruje, że ataluren jest skuteczny w spowalnianiu progresji choroby również u tych chorych.

Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu (rejestr + dane dla grupy historycznej)

Mediana wieku (14,5 r.ż.), w którym chorzy leczeni ATA tracili zdolność do samodzielnego poruszania się, była wyższa w porównaniu z medianą uzyskaną przez chorych nieleczonych ATA (11,0 r.ż.). Według doniesień z literatury zwykle zdolność ta zostaje utracona między 8. a 12 r.ż. [Moxley 2010], co oznacza, że terapia ATA znacznie przyczynia się do wydłużenia

tego czasu. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ATA. Co więcej, znacznie niższy odsetek chorych stosujących ATA utracił zdolność do samodzielnego poruszania się w porównaniu z chorymi nieleczonymi ATA z rejestru *CINRG*, tj. odpowiednio 19% vs 59% chorych.

Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu (rejestr)

Po 48 tyg. leczenia ATA odległość przebyta w czasie 6MWT skróciła się o 35 metrów w porównaniu z wartością początkową. Jest to korzystniejszy wynik niż wynik z eksperymentalnego *Badania 020*. Średnie wydłużenie czasu potrzebnego na wejście po 4 stopniach wyniosło 1,2 sekundy, czasu potrzebnego na zejście po 4 stopniach wyniosło 0,5 sekundy, czasu potrzebnego na pokonanie 10 metrów wyniosło 1,6 sekundy, a czasu potrzebnego na wstanie z pozycji leżącej wyniosło 2,9 sekundy (w porównaniu z wartościami początkowymi). Wyniki te każdorazowo są korzystniejsze w zestawieniu z wynikami z eksperymentalnego *Badania 020*. Średnia wieku chorych w chwili utraty zdolności do samodzielnego poruszania się wynosiła 15,5 r.ż. Dodatkowo połowa chorych ocenianych w ramach rejestru *STRIDE* miała zachowaną zdolność do samodzielnego poruszania się w wieku 16,5 lat. Zwykle zdolność ta zostaje utracona między 8. a 12 r.ż. [Moxley 2010], co oznacza, że leczenie ATA znacznie przyczynia się do wydłużenia tego czasu.

Ocena bezpieczeństwa ATA w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat (badania randomizowane)

W *Badaniu 007* w żadnej z grup nie odnotowano zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem w *Badaniu 020* odnotowano tylko w grupie PLC – u 1 chorego. Nie odnotowano różnic między grupą ATA a grupą PLC w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych w *Badaniu 007* i w *Badaniu 020* (w grupie ATA zdarzenia te odnotowano w obu badaniach u 3,5% chorych). W *Badaniu 020* zarówno w grupie ATA, jak i w grupie PLC do najczęstszych zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, tj. u odpowiednio 3,5% i 6,1%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do żadnego ze zdarzeń.

Większość zdarzeń niepożądanych w *Badaniu 007* w grupie ATA wystąpiło w umiarkowanym stopniu nasilenia (54%), a w *Badaniu 020* większość zdarzeń niepożądanych w grupie ATA miała łagodne nasilenie (53% chorych). W *Badaniu 007* w grupie ATA wśród zdarzeń niepożądanych najwięcej (44%) określono jako zdarzenia o możliwym związku z leczeniem.

W *Badaniu 020* w grupie ATA wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej (38% chorych) określono jako zdarzenia niezwiązane z leczeniem. Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic między grupą ATA a PLC dla żadnej z kategorii zdarzeń przedstawionych według prawdopodobieństwa związku z leczeniem oraz w zależności od stopnia nasilenia.

W *Badaniu 007* zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem wystąpiły niemal u wszystkich chorych w obu grupach. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami dla żadnej z kategorii ocenianych zdarzeń. W *Badaniu 020* w grupie ATA zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u prawie 90% chorych. W grupie PLC zdarzenia te wystąpiły u podobnego odsetka chorych, tj. u 88% (brak istotnych statystycznie różnic między grupami). W przypadku poszczególnych zdarzeń w większości przypadków nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami, z wyjątkiem biegunki i krwimoczu, które obserwowano częściej w grupie ATA oraz zaparć, które występowały częściej w grupie PLC. W obu badaniach do najczęstszych kategorii zdarzeń w obu grupach zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Średnie stężenie cholesterolu i trójglicerydów znajdowało się w górnym zakresie normy już na początku badania, a w czasie leczenia wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, szczególnie u chorych leczonych kortykosteroidami. Jednak wyłącznie dla zmiany stężenia cholesterolu odnotowano istotną statystycznie zmianę na niekorzyść ATA (w grupie leczonej jednocześnie kortykosteroidami). Ciśnienie tętnicze krwi podczas leczenia wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, ale nie odnotowano znamienych statystycznie różnic.

Ocena bezpieczeństwa atalurenu u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat (badanie jednoramienne)

Działania niepożądane wystąpiły u 36% chorych. Określono, że w zdecydowanej większości miały łagodny stopień nasilenia. Zdarzenia o ciężkim nasileniu odnotowano u 7%, o umiarkowanym nasileniu u 57%, a o łagodnym nasileniu u 36%. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u wszystkich chorych, jednak u żadnego chorego nie wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane. Do najczęstszych zdarzeń zaliczono gorączkę (43%), zakażenie ucha (36%), zapalenie nosogardzieli i wymioty (oba zdarzenia u 29%). Dostępne dane z *Badania 030* potwierdzają znany już profil bezpieczeństwa atalurenu. Profil bezpieczeństwa atalurenu prawdopodobnie jest zbliżony w populacji chorych od 2 do 5 r.ż. i chorych po 5 r.ż.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu (badanie jednoramienne)

W czasie pierwszych 48 tyg. badania ciężkie działania niepożądane odnotowano u 2% chorych, a działania niepożądane u 26%. Zdarzenia niepożądane obserwowano u 84%, z czego najczęstszymi, podobnie jak w przypadku badań randomizowanych, były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (38%) i zaburzenia żołądka i jelit (36%).

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu (rejestr)

Długoterminową ocenę bezpieczeństwa (co najmniej 5 lat) przeprowadzono na podstawie wyników międzynarodowego rejestru *STRIDE*. Uznano je za spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa atalurenu.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Translarna® oceniono jako pozytywny.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa głównie wskazywano na możliwość nefrotoksyczności wywołanej aminoglikozydami. Przypadki pogorszenia czynności nerek podczas jednoczesnego stosowania ATA i dożylnych aminoglikozydów obserwowano jednak wyłącznie u chorych na mukowiscydozę warunkowaną przez mutację nonsensowną. Stosunek korzyści do ryzyka atalurenu oceniono jako korzystny.

WNIOSKI

U chłopców chorych na DMD obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u ich zdrowych rówieśników. Większość chłopców chorych na DMD jest całkowicie zależna od opiekunów, mimo że część pozostaje stosunkowo sprawna nawet do wczesnego wieku dojrzałości. W tym okresie następuje jednak narastanie objawów choroby zmuszające chorych do pozostania zależnymi od innych. Ciężar obarczający rodziców związany z opieką nad chłopcami chorymi na DMD jest znaczny. Rodzice chorych dzieci oceniają, że ciężar ten odczuwalny jest już od wczesnego dzieciństwa, jednak najpoważniejszego obciążenia emocjonalnego doświadczają dopiero w okresie utraty samodzielnego poruszania się chłopców

Bezpośrednią korzyścią kliniczną z leczenia ATA jest spowolnienie procesu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. To z kolei przekłada się na inne korzyści kliniczne (np. wydłużenie czasu do konieczności wspomaganego oddychania, mniejsze obciążenie dla opiekunów chorego). Należy podkreślić, że obecnie nie istnieje inna metoda leczenia

przyczynowego nmDMD – jedyną opcją dostępną obecnie jest ATA. Trudności w wykazaniu istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do części punktów końcowych nie powinny umniejszać korzystnego wpływu ATA na chorych na nmDMD, tym bardziej, że wielokrotnie wykazano, że wpływ ten był istotny klinicznie. Ponadto warto wspomnieć, że trudności te związane były m.in. z nie do końca poznanym naturalnym przebiegiem choroby w czasie projektowania *Badania 007*, co przyczyniło się do niedoszacowania mocy analizy statystycznej.

Warto wskazać, że w analizie wykorzystano dane z rejestru *STRIDE*, oceniającego rzeczywistą praktykę kliniczną. Wyniki rejestrów mają wysoką wartość, ponieważ pokazują faktyczną skuteczność i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej, niezakłóconą metodyką badań eksperymentalnych (częstsze wizyty lekarskie, badania diagnostyczne). Zgodnie z wynikami z rejestru *STRIDE* należy wnioskować o wysokiej skuteczności atalurenu, potwierdzonej nie tylko w badaniach klinicznych, ale także w praktyce oraz o jego korzystnym profilu bezpieczeństwa. Co więcej, wskazuje się, że wyniki z rejestru *STRIDE* są korzystniejsze niż te uzyskane w badaniach eksperymentalnych, mimo że w rejestrze oceniano starszych chorych, a dodatkowo w znacznie dłuższym okresie obserwacji. Pokazuje to, że na przestrzeni lat chorzy na nmDMD odnoszą znaczną korzyść z terapii, niezależnie od postępującego charakteru choroby.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono tym samym, iż zasadnym jest stosowanie ATA w praktyce klinicznej, gdyż jest on skuteczną, a zarazem jedyną metodą leczenia przyczynowego chorych na nmDMD. Profil bezpieczeństwa ATA należy ocenić jako korzystny.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań] celem analizy klinicznej dla leku Translarna® (ataluren, ATA) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD, ang. *nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*) u chorych chodzących w wieku od 2 lat jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;

- ⊗ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [Wytyczne AOTMiT] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;

-
- ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali) i FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [APD 2019], stanowiącej swoisty protokół dla niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa atalurenu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC, FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

¹³ Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (DMD, ang. *Duchenne Muscular Dystrophy* – dystrofia mięśniowa Duchenne'a) oraz interwencji badanej (ataluren). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹⁴). Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowo kluczowe (ang. *key word*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu. W każdej z baz wykorzystano identyczne zapytania.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH¹⁵) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

¹⁴ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

¹⁵ system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.4.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁶ z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, chodzący, w wieku od 2 lat.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. mutacja inna niż nonsensowna
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). Komentarz: dodatkowo dozwolone jest stosowanie leczenia objawowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje pełnotekstowe.	Abstrakty konferencyjne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

¹⁶ przeglądy spełniające kryteria Cook [Cook 1997]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 303 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

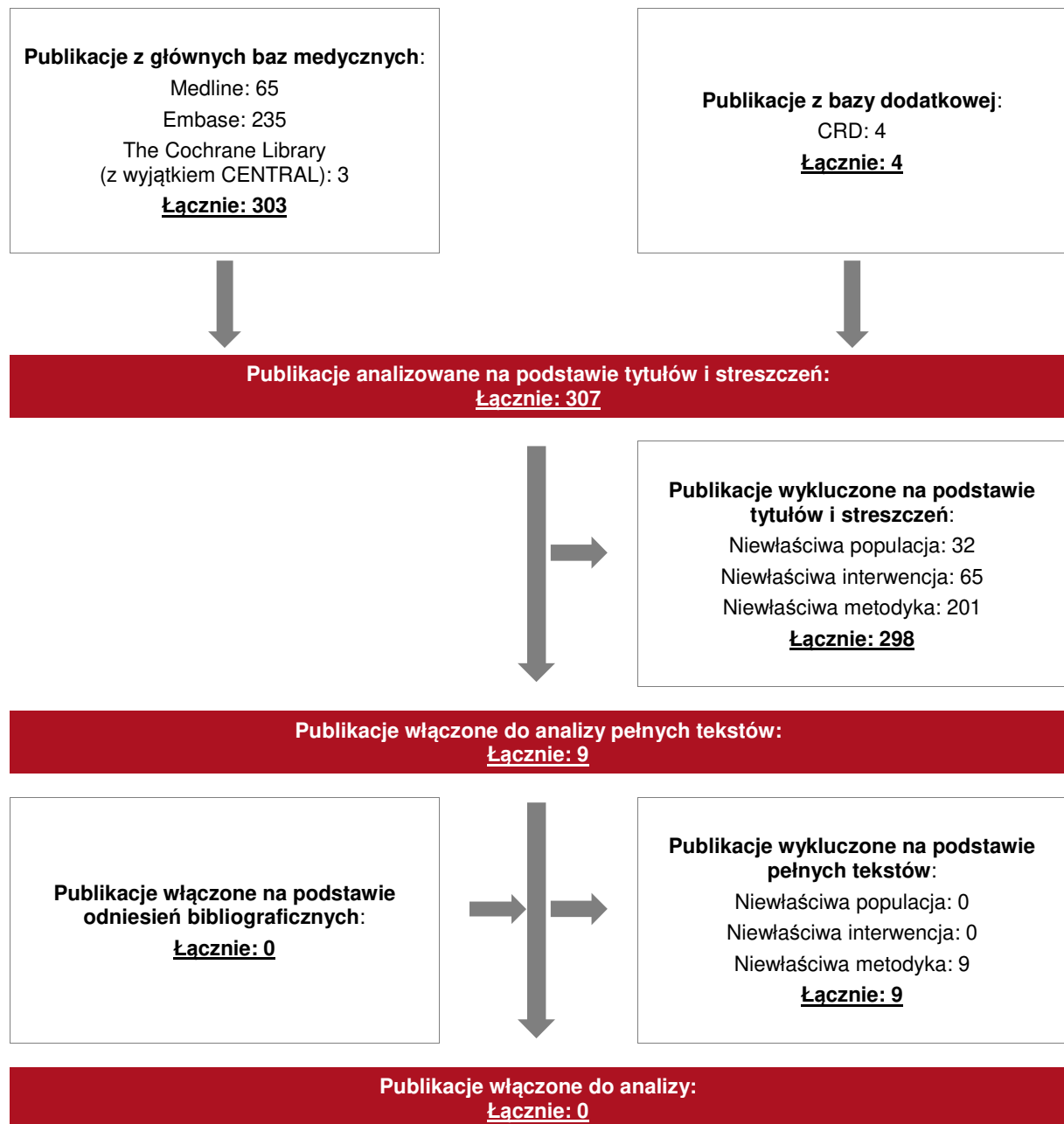
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono łącznie 4 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). W związku z powyższym przeprowadzono kolejny etap wyszukiwania mający na celu odnalezienie badań pierwotnych dla atalurenu.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁷ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.7

¹⁷ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1.Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, WHO UMC oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla atalurenu w leczeniu nmDMD, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo atalurenu z leczeniem objawowym.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.4

3.4.2.Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa atalurenu w porównaniu z leczeniem

objawowym), drugi dotyczy przeszukania strony EMA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast trzeci dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, chodzący, w wieku od 2 lat	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. mutacja inna niż nonsensowna
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). Komentarz: dodatkowo dozwolone jest stosowanie leczenia objawowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Leczenie objawowe (kortykosteroidy – doustnie; najczęściej stosowaną dawką jest 0,75 mg/kg/dobę, 10 dni leczenia, 10 dni bez leczenia – dawkowanie to określono na podstawie publikacji, w której oceniano schematy dawkowania w Europie i Stanach Zjednoczonych w leczeniu DMD [Griggs 2013]. Komentarz: Kortykosteroidy są najczęściej stosowane w ramach leczenia objawowego. Leczenie objawowe utożsamiane jest w badaniach klinicznych z PLC.	Niezgodny z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	
Punkty końcowe	Kategorie punktów końcowych kluczowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 6MWT¹⁸; ⊕ jakość życia związana ze zdrowiem; ⊕ testy sprawnościowe w funkcji czasu (TFT, ang. <i>timed function test</i>); ⊕ utrata lub zachowanie zdolności do samodzielnego poruszania się; ⊕ aktywność fizyczna (w tym upadki, codzienne aktywności itp.); ⊕ badania miometryczne; ⊕ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty konferencyjne dla badań, które
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	

¹⁸ ang. *the 6-minute walk test* – sześciominutowy test chodzenia

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁹).	zostały opublikowane w pełnym tekście.
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Badania, w których udział wzięło mniej niż 10 osób w grupie.
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne dla badań, które nie zostały opublikowane w pełnym tekście. Komentarz: w przypadku powtarzającej się treści abstraktów konferencyjnych, wybierano abstrakt opublikowany jako pierwszy	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	
Podetap IIb – strona EMA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: ⊗ 6MWT; ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem; ⊗ TTF; ⊗ profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

¹⁹ do analizy nie włączano badań jednoramiennych dla komparatora

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 336 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 24 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 726 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 publikacje;
- ⊕ stronę WHO UMC, na której odnaleziono 2 publikacje.

Do analizy podstawowej włączono dwa randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*) porównujące ataluren i placebo (PLC) u chorych na nmDMD powyżej 5 r.ż., tj. *Badanie 007* (publikacja *Bushby 2014* oraz *Badanie 020* (publikacja *McDonald 2017*). Ponadto zidentyfikowano opracowanie opublikowane przez EMA w 2015 roku (Haas 2015), w którym zamieszczono dodatkowe wyniki do *Badania 007*, a na podstawie przeszukiwania baz dodatkowych włączono także publikację *EMA 2014* (również zawierającą dodatkowe wyniki do *Badania 007*). Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano dane uzupełniające do obu wskazanych badań (publikacja *Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document* (ESD 2015) z 2015 roku, dalej nazywana jako *Evidence Summary Document*) oraz poster *Goemans 2016* z wynikami metaanalizy omawianych badań. W pierwszej kolejności wykorzystywano dane pochodzące z abstraktów konferencyjnych jako danych o wyższej wiarygodności, a dopiero w drugiej kolejności uwzględniano jeszcze nieopublikowane dane od Zamawiającego.

Ponadto odnaleziono jednoramienne *Badanie 030* (publikacje *EMA 2019* i *EMA 2018*), w którym udział wzięli chorzy od 2 do 5 r.ż. (ataluren porównano z naturalnym przebiegiem choroby na podstawie danych dla grupy historycznej, dane dla 28 tyg.) oraz 1 abstrakt konferencyjny *Tian 2018*, który wykorzystano wyłącznie do opisu metodyki badania. Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano poster do tego abstraktu konferencyjnego²⁰, na

²⁰ w analizie poster i abstrakt traktowane są jako osobne publikacje, o takim samym opisie bibliograficznym

podstawie którego przedstawiono część wyników dla atalurenu po 52 tygodniach leczenia. Z kolei do opisu metodyki badania wykorzystano rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health (NCT02819557).

W czasie przeglądu zidentyfikowano także *Badanie 019* (abstrakty konferencyjne *Campbell 2016* i *Mercuri 2016*), w którym udział wzięli chorzy na nmDMD (chodzący i niechodzący) uczestniczący uprzednio w badaniach nad atalurenem. Badanie to zaprojektowano jako długoterminowe, otwarte badanie jednoramienne, przy czym wyniki dostępne są dla pierwszych 48 tygodni badania. Dodatkowo do opisu metodyki badania wykorzystano rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health (NCT01557400).

Ponadto w czasie przeglądu zidentyfikowano abstrakty konferencyjne (*Delage 2019*, *Delage 2019a*, *Muntoni 2019²¹*, *Muntoni 2019a*) do rejestru *STRIDE* oceniającego ataluren w leczeniu chorych na nmDM. Rejestr ma na celu zapewnić długoterminowe wyniki (co najmniej z okresu 5 lat terapii), pochodzące z praktyki klinicznej, tzw. *real world evidence*. Od Zamawiającego otrzymano dodatkowe wyniki pochodzące z rejestru *STRIDE* (*DZ 2019*). Badanie to jest w toku. Dodatkowo do opisu metodyki badania wykorzystano rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health (NCT02369731).

Zarówno *Badanie 030*, rejestr *STRIDE*, jak i *Badanie 019* nie zostało jeszcze opublikowane w pełnym tekście.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, włączono *Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Translarna®* (ChPL Translarna®), 1 dokument wydany 11 stycznia 2016 r. przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) (PRAC 2016), doniesienia z bazy ADRReports dla atalurenu [ADRReports 2018] oraz WHO UMC (WHO UMC 2018). Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) (PSUR 2018), który posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 10 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 4 badania w fazie rekrutacji chorych, 2 zakończone przed czasem (nieopublikowane), 2 badania zakończone i nieopublikowane, 1 badanie trwające, po

²¹ abstrakt wykorzystano wyłącznie do opisu metodyki rejestru

zakończonych rekrutacji chorych oraz 1 badanie przed rozpoczęciem rekrutacji chorych. Spośród badań zakończonych, ale nieopublikowanych w pełnym tekście, do analizy włączono 3 badania, tj. rejestr *STRIDE* (NCT02369731), *Badanie 030* (NCT02819557) i *Badanie 019* (NCT01557400), które oceniano na podstawie abstraktów konferencyjnych lub publikacji EMA. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.1.

W ramach przeglądu systematycznego głównych baz informacji medycznej zidentyfikowano 4 publikacje niespełniające kryteriów włączenia, ale niosące ze sobą istotne wnioski stanowiące uzupełnienie wyników analizy podstawowej. Mając zatem na uwadze specyfikę choroby oraz fakt, że DMD jest chorobą rzadką, postanowiono przedstawić dodatkowo wyniki z tych publikacji. Wnioski z tych publikacji należy traktować jedynie informacyjnie. W związku z tym włączono następujące publikacje:

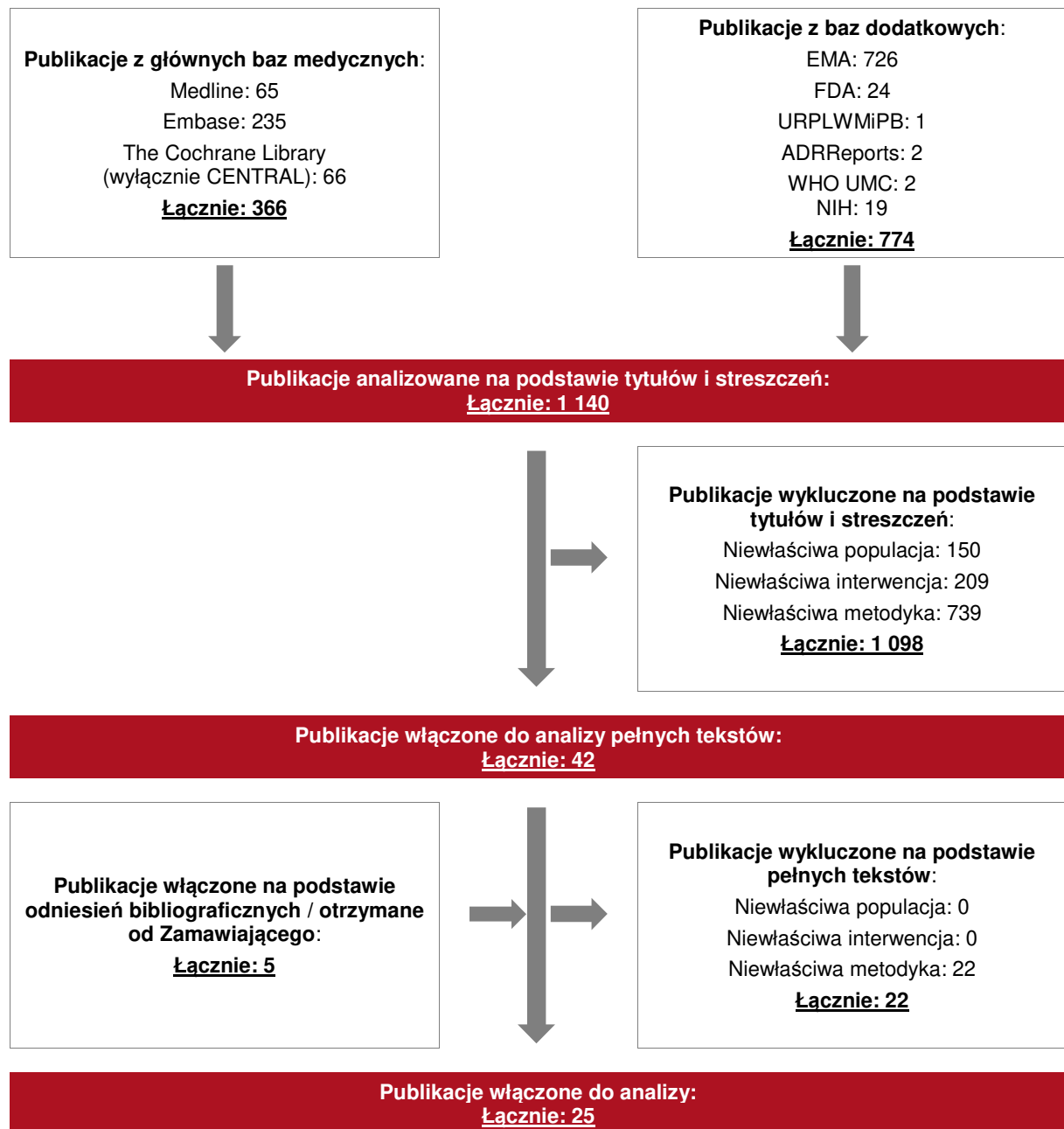
- ⊗ *Finkel 2013* – badanie dawki atalurenu;
- ⊗ *Peay 2014* – oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurenem;
- ⊗ *McDonald 2013* – ocena i walidacja 6MWD (ang. *the 6-minute walk distance* – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia) i innych punktów końcowych wykorzystanych w badaniu;
- ⊗ *McDonald 2013a* – charakterystyka naturalnego przebiegu choroby wykonana na podstawie grupy PLC z *Badania 007*.

Wyniki z publikacji *Finkel 2013* i *Peay 2014* przedstawiono w rozdziale 4, natomiast wnioski z publikacji *McDonald 2013* oraz *McDonald 2013a* opisano w podrozdziale 3.6.3.2.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności *kappa* pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.7.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. W załączniku 8.8 (Tabela 60) przedstawiono opis kryteriów. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. W załączniku 8.8 przedstawiono wzór skali (Tabela 61). Badania jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [NICE 2019]. W załączniku 8.8 przedstawiono wzór skali (Tabela 62).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 8.8 (Tabela 63).

3.6. Włączone badanie pierwotne

3.6.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy podstawowej

Do analizy podstawowej włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie (*Badanie 007* i *Badanie 020*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo atalurenu z PLC oraz trzy otwarte badania jednoramienne, oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo ATA (*Badanie 030*, *Badanie 019* i rejestr *STRIDE*).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach randomizowanych miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania randomizowane zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zaś badania jednoramienne do kategorii IID. Wiarygodność publikacji oceniono w przypadku badań randomizowanych za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Wiarygodność badań jednoramiennych oceniano za pomocą skali NICE. *Badaniu 030* przyznano 5 z 8 możliwych do uzyskania punktów, a *Badaniu 019* przyznano 7 punktów z 8 możliwych do uzyskania punktów.

W *Badaniu 007* uczestniczyli wyłącznie chłopcy ≥ 5 r.ż. z udokumentowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (DMD lub BMD²²). Nie podano, ilu dokładnie chłopców

²² ang. *Becker Muscular Dystrophy* – dystrofia mięśniowa Beckera

chorych na BMD włączono do badania, jednak zgodnie z oświadczeniem Zamawiającego w badaniu udział wzięło jedynie dwóch chorych z dystrofią mięśniową Beckera, jeden chory w grupie przyjmującej ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę (1,8%) oraz jeden chory w grupie przyjmującej ataluren w dawce 80 mg/kg/dobę (1,7%) [PTC Therapeutics 2016]. Nie zawsze możliwe jest odróżnienie dystrofii mięśniowej Beckera od Duchenne'a, ponieważ chorych cechuje ten sam zakres objawów, a pełne rozpoznanie staje się możliwe dopiero na późniejszym etapie choroby. W związku z tym w przypadku chorych na BMD uczestniczących w *Badaniu 007* rozpoznano retrospektywnie, zgodnie z kryteriami Flanigana [Flanigan 2009]. Do badania włączono chorych mających trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥ 75 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania. Liczebność populacji zarówno w grupie ATA, jak i w grupie PLC wynosiła 57 chorych.

W *Badaniu 020* uczestniczyli chorzy od 7 do 16 r.ż. z udokumentowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, mający trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥ 150 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania. Liczebność populacji zarówno w grupie ATA, jak i w grupie PLC wynosiła 115 chorych.

W jednoramiennym *Badaniu 030* uczestniczyli chorzy na nmDMD w wieku od 2. do <5. r.ż. Liczebność grupy badanej wynosiła 14 chorych. *Badanie 030* zostało zaprojektowane jako jednoramienne, ale w publikacji *EMA 2018* (dane dla 28 tygodni) jego wyniki zestawiono z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu DMD uzyskanymi z bazy międzynarodowej grupy badawczej ds. chorób nerwowo-mięśniowych (CINRG, ang. *Cooperative International Neuromuscular Research Group*). Liczebność historycznej grupy kontrolnej wynosiła 31 chorych. Ponadto przedstawiono wyniki wyłącznie dla atalurenu dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.

W *Badaniu 019* uczestniczyli chorzy na nmDMD, stosujący ATA we wcześniejszych badaniach klinicznych. W badaniu udział wzięli chorzy samodzielnie poruszający się oraz chorzy niechodzący (łącznie 94 chorych) – w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla chorych z zachowaną zdolnością samodzielnego poruszania się (N=50 chorych).

W rejestrze *STRIDE* oceniano chorych na nmDMD leczonych ATA. Badanie zaprojektowano jako jednoramienne, jednak jego wyniki zestawiono z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu DMD uzyskanymi z bazy CINRG. Liczebność grup różniła się w zależności od

analizowanej publikacji, jednak najliczniejsze grupy liczyły po 187 chorych leczonych ATA lub nieleczonych ATA (historyczna grupa kontrolna).

Okres obserwacji wynosił w przypadku badań randomizowanych 48 tygodni, w *Badaniu 030* do 60 tygodni zaś w *Badaniu 019* do 240 tygodni (wg danych z NCT ok. 336 tyg.), przy czym dane dostępne są jedynie dla pierwszych 48 tygodni. W rejestrze *STRIDE* okres obserwacji różnił się w zależności od analizowanej publikacji, jednak najdłuższy wynosił co najmniej 5 lat.

Ataluren w powyższych badaniach podawano doustnie, 3 razy dziennie (rano, w południe i wieczorem) w następujących dawkach: 10, 10 i 20 mg/kg – łączna dawka ATA wynosiła 40 mg/kg/dobę, z wyjątkiem *Badania 007*, w której jedna z grup stosowała również dawkę 80 mg/kg/dobę (nie jest jednak zalecana w ChPL, w związku z tym nie uwzględniono wyników dla chorych leczonych tą dawką). W badaniach randomizowanych w grupie kontrolnej podawano placebo stosowane identycznie jak ataluren. We wszystkich badaniach w ramach leczenia wspomagającego chorzy mogli stosować steroidy.

Wstępną charakterystykę badań włączonych do analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań włączonych do analizy podstawowej w Załączniku 8.5.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy podstawowej

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ATA)	Komparator (PLC)
<i>Badanie 007</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	48 tyg.	Chorzy ≥ 5 r.ż. z udokumentowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (DMD lub BMD), mający trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥ 75 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania.	Grupa badana (ATA 40 mg/kg/dobę) N=57 ²³ Grupa kontrolna (PLC) N=57	Ataluren doustnie, 3 razy dziennie przez 48 tyg. w dawkach: 10, 10 i 20 mg/kg) – łączna dawka 40 mg/kg/dobę.	Placebo podawane identycznie jak ataluren.
						<u>Leczenie wspomagające</u> : steroidy stosowało 71,9% chorych w grupie ATA i 70,2% w grupie PLC.	
<i>Badanie 020</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	2 tyg. badania przesiewowego i 48 tygodni leczenia ²⁴	Chorzy od 7. Do 16. r.ż. z udokumentowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, mający trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥ 150 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania.	Grupa badana (ATA) N=115 Grupa kontrolna (PLC) N=115	Ataluren doustnie, 3 razy dziennie przez 48 tyg. w dawkach: 10, 10 i 20 mg/kg) – łączna dawka 40 mg/kg/dobę	Placebo podawane identycznie jak ataluren.
						<u>Leczenie wspomagające</u> : steroidy; nie podano jaki odsetek chorych łącznie stosowało kortykosteroidy, w grupie ATA deflazakort stosowało 43,5%, prednizon 33,0%, a prednizolon 25,2%, w grupie PLC deflazakort stosowało 47,0%, prednizon 32,2% a prednizolon 24,3%.	

²³ w analizie nie uwzględniono wyników dla grupy leczonej atalurem w dawce 80 mg/kg/dobę, gdyż nie jest ona zalecana w ChPL

²⁴ następnie chorzy przechodzili do fazy otwartej badania (faza w toku)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ATA)	Komparator (PLC)
Badanie 030	Jednoramiennie ²⁵ , otwarte; IID	Skala NICE: 5/8	do 60 tyg. ²⁶	Chorzy na nmDMD w wieku od 2. do <5. r.ż.	Grupa badana (ATA) N=14 Historyczna grupa kontrolna (naturalny przebieg choroby) N=31	ATA p.o. podawany 3 razy/dobę w dawce 10-, 10- i 20 mg/kg m.c.	Historyczna grupa kontrolna (naturalny przebieg choroby).
						Leczenie wspomagające: w grupie badanej 6 (42,9%) chorych otrzymywało dodatkowo terapię steroidową. W grupie kontrolnej leczenie steroidowe otrzymało 9 (29,0%) chorych.	
Badanie 019	Jednoramiennie, otwarte (badanie w toku); IID	Skala NICE: 7/8	do 240 tyg. (wg danych z NCT ok. 336 tyg.) ²⁷	Chorzy na nmDMD, stosujący ATA we wcześniejszych badaniach klinicznych. W badaniu udział wzięli chorzy samodzielnie poruszający się oraz chorzy niechodzący – w analizie uwzględniono wyniki dla chorych z zachowaną zdolnością samodzielnego poruszania się.	Grupa badana (ATA) N=94, w tym chorzy chodzący N=50	ATA p.o. podawany 3 razy/dobę w dawce 10-, 10- i 20 mg/kg m.c.	Leczenie wspomagające: 47 (94,0%) z 50 chorych chodzących stosowało steroidy.
STRIDE	Rejestr, prospektywne (badanie w toku) ²⁸ ,	Skala NICE: 5/8	co najmniej 5 lat od daty włączenia chorego do	Chorzy na nmDMD, stosujący ATA	Grupa badania (ATA) N=187	ATA p.o. podawany 3 razy/dobę w dawce 10-, 10- i 20 mg/kg m.c.	Historyczna grupa kontrolna (naturalny przebieg choroby).

²⁵ Badanie zostało zaprojektowane jako jednoramiennie, ale jego wyniki zestawiono z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu DMD uzyskanymi z bazy CINRG. *Badanie 030* oceniano wg skal służących do klasyfikacji badań jednoramiennych

²⁶ okres obserwacji obejmował również 4 tyg. okresu przesiewowego oraz 4 tyg. obserwacji chorych po zakończeniu badania

²⁷ dane przedstawione w analizie dotyczą pierwszych 48 tygodni badania

²⁸ Badanie zostało zaprojektowane jako jednoramiennie, ale jego wyniki zestawiono z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu DMD uzyskanymi z bazy CINRG. Rejestr *STRIDE* oceniano wg skal służących do klasyfikacji m.in. badań jednoramiennych

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ATA)	Komparator (PLC)
	IVC		badania lub do momentu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu bądź zgonu ²⁹		Historyczna grupa kontrolna (naturalny przebieg choroby) N=18 ³⁰	Leczenie wspomagające: w grupie badanej oraz w historycznej grupie kontrolnej chorzy mogli stosować leczenie steroidowe. Deflazakort stosowało 25% i 24% odpowiednio w grupie ATA, natomiast inne kortykosteroidy 35% w obu grupach.	

²⁹ okres obserwacji różnił się w zależności od publikacji – w tabeli podano najdłuższy okres obserwacji

³⁰ liczebność grup różniła się w zależności od publikacji – w tabeli podano dane dla najliczniejszych grup

3.6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy dodatkowej

W analizie przedstawiono dodatkowo także publikacje niespełniające kryteriów włączenia, tj. *Badanie 004* (niezaślepienie badanie dawki atalurenu) i badanie *Peay 2014* (ankietę przeprowadzoną wśród badaczy oraz rodziców dzieci uczestniczących w badaniu oceniającym leczenie atalurenem u chłopców chorych na DBMD³¹).

W *Badaniu 004* uczestniczyli chłopcy chorzy na nmDMD w wieku od 5 lat, chodzący lub niechodzący, ale niewymagający wspomagania oddychania. Liczebność grupy stosującej ATA w dawce 40 mg/kg/dobę wynosiła 20 chorych (o ile było to możliwe, analizowano wyniki wyłącznie dla tej podgrupy). W badaniu *Peay 2014* uczestniczyło 12 rodziców oraz 9 badaczy. Chłopcy leczeni w badaniu *Peay 2014* stosowali dawkę 40 mg/kg/dobę lub 80 mg/kg/dobę.

Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy dodatkowej zamieszczono w Załączniku 8.6.

3.6.3. Punkty końcowe

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu względem PLC, u chorych w wieku od 5 lat została wykonana w oparciu o dane z *Badania 007* (publikacje *Bushby 2014*, *EMA 2014*, *Haas 2015* oraz *ESD 2015*) oraz z *Badania 020* (publikacje *McDonald 2017* oraz *ESD 2015*) w czasie 48 tygodni. Ponadto przedstawiono wyniki metaanalizy danych z *Badania 007* oraz *Badania 020* na podstawie publikacji *McDonald 2017* oraz danych od Zamawiającego, tj. abstraktu konferencyjnego *Goemans 2016* i *ESD 2015*.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu u dzieci w wieku ≥ 2 do < 5 lat została przeprowadzona na podstawie otwartego, jednoramiennego *Badania 030* dla okresu obserwacji trwającego 52 tygodnie na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz posteru *Tian 2018*. Wyniki z tego badania przedstawiono również w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby dla 28 tygodni na podstawie publikacji *EMA 2018*.

Na podstawie długoterminowego, otwartego, jednoramiennego *Badania 019* (abstrakty konferencyjne *Campbell 2016* i *Mercuri 2016*), w którym udział wzięli chorzy na nmDMD

³¹ ang. *Duchenne/Becker Muscular Dystrophy* – dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera

(chodzący i niechodzący) uczestniczący uprzednio w badaniach nad atalurem, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ATA w czasie pierwszych 48 tygodni badania.

W rejestrze *STRIDE* okres obserwacji różnił się w zależności od analizowanej publikacji, jednak najdłuższy wynosił co najmniej 5 lat. Wyniki z tego badania przedstawiono również w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w raporcie przedstawiono w rozdziale 8.5

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma znaczny wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu – przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w *Badaniu 007*, *Badaniu 020*, metaanalizie tych badań oraz *Badaniu 030*, *Badaniu 019* oraz rejestrze *STRIDE* (Tabela 4, Tabela 5) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 6).

Tabela 4.
Punkty końcowe oceniane w czasie 48 tygodni w *Badaniu 007*, *Badaniu 020* i metaanalizie tych badań

Punkt końcowy	<i>Badanie 007</i>	<i>Badanie 020</i>	<i>Metaanaliza Badania 007 i Badania 020</i>
Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT	TAK*	TAK	TAK
Zmiana 6MWD (przedstawiona jako procent wartości należnej)	TAK	NIE	NIE
Odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD	TAK	NIE	NIE
Czas do progresji (pogorszenia wyniku 6MWD)	TAK	TAK	NIE
Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego	NIE	TAK	NIE
Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne	NIE	TAK	NIE

Punkt końcowy	Badanie 007	Badanie 020	Metaanaliza Badania 007 i Badania 020
Zmiana wyniku według kwestionariusza PODCI ³²	NIE	TAK	NIE
Testy sprawnościowe na czas	TAK	TAK	TAK
Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach	NIE	TAK	NIE
Czas do utraty zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach	NIE	TAK	NIE
Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się	TAK	TAK	TAK
Zmiana długości czasu spędzonego na aktywności	TAK	NIE	NIE
Zmiana całkowitego wyniku według kwestionariusza NSAA ³³	NIE	TAK	NIE
Procentowa utrata zdolności do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA	NIE	TAK	NIE
Odsetek chorych, którzy utracili do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA	NIE	TAK	NIE
Czas spędzony na wózku inwalidzkim	TAK	NIE	NIE
Przypadkowe upadki	TAK	NIE	NIE
Zmiana siły mięśniowej	TAK	NIE	NIE
Bezpieczeństwo			
Profil bezpieczeństwa	TAK	TAK	NIE

*w przypadku podgrupy ADP (ang. *ambulatory decline phase* – faza pogorszenia funkcji poruszania się) wyniki także dla 24 tyg.

Tabela 5.
Punkty końcowe oceniane w Badaniu 030 i w Badaniu 019

Punkt końcowy	Badanie 030	Badanie 019	STRIDE
Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT	NIE	TAK, w czasie 48 tyg.	TAK, w czasie 48 tyg. (wyniki wyłącznie dla ATA)
Testy sprawnościowe na czas	TAK, w czasie 28 tyg. (w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby) oraz 52 tyg. (wyniki wyłącznie dla ATA)	TAK, w czasie 48 tyg.	TAK, w czasie 48 tyg. (wyniki wyłącznie dla ATA)
Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się	NIE	TAK, w czasie 48 tyg.	TAK, ≥ 5 lat (w porównaniu z naturalnym)

³² ang. *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument* – narzędzie służące do oceny jakości życia u dzieci

³³ ang. *The North Star Ambulatory Assessment* – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się

			przebiegiem choroby)
Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się	NIE	NIE	TAK, ≥ 5 lat (w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby) i 372,6 pacjentolat (czas ekspozycji na lek) (wyniki wyłącznie dla ATA)
Odsetek chorych z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się w wieku 16,5 lat	NIE	NIE	372,6 pacjentolat (czas ekspozycji na lek) (wyniki wyłącznie dla ATA)
Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA	TAK, w czasie 28 tyg. (w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby) oraz 52 tyg. (wyniki wyłącznie dla ATA)	TAK, w czasie 48 tyg.	NIE
Smakowitość	TAK, 28 tyg. (wyniki wyłącznie dla ATA)	NIE	NIE
Bezpieczeństwo			
Profil bezpieczeństwa	TAK, 52 tyg. (wyniki wyłącznie dla ATA)	TAK, w czasie 48 tyg.	TAK (opisowo)

Tabela 6.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy				
Odległość przebyta w czasie 6MWT	Badanie 007 Badanie 020 Badanie 019	Test 6MWD opiera się na analizie odległości pokonanej przez chorego w czasie 6 minut (ocena dokonywana jest w metrach oraz jako procent wartości należnej). Test służy do oceny zdolności chorego do poruszania się.	Im więcej metrów pokonał chory, tym skuteczniejsze jest leczenie	Za minimalną istotną klinicznie zmianę 6MWD, odpowiednią dla nmDMD, uznaje się wartości w przedziale od 28,5 do 31,7 metra [McDonald 2013a]. Według innego źródła za istotną klinicznie zmianę można uznać wartość w zakresie nawet od 20 do 30 metrów [McDonald 2013].
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe				
Progresja (pogorszenie wyniku 6MWD)	Badanie 007 Badanie 020	Progresję zdefiniowano <i>a priori</i> jako utrzymujące się, 10-% zmniejszenie 6MWD w porównaniu z wartością początkową (oceniano jako czas do wystąpienia tego punktu końcowego oraz jako odsetek osób, u których on wystąpił)	Im dłuższy czas (lub im mniejszy odsetek chorych z 10-% utrzymującym się pogorszeniem 6MWD), tym skuteczniejsze jest leczenie	Nie znaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednak zgodnie z faktem, że 6MWD jest istotnym klinicznie punktem końcowym, również 10-% utrzymujące się zmniejszenie 6MWD należy uznać za parametr istotny klinicznie.
Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego/innego niż fizyczne	Badanie 020	Jakość życia (ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego) oceniano na początku badania, pytając opiekunów lub rodziców i chorych na nmDMD, czy istnieją niepokojące objawy nmDMD lub czy codzienna aktywność jest upośledzona przez chorobę. Przykładowe kwestie dotyczyły zdolności samodzielnego poruszania się, równowagi, samodzielnego oporządzania się, ubierania, rozbierania, wyników w szkole, zachowania, energii, objawów nmDMD. Następnie w czasie wizyt w trakcie badania (tydzień 8., 16., 24., 32., 40. i 48.) ci sami ankietowani opisywali zmiany w objawach lub codziennych czynnościach w ramach następujących kategorii: funkcjonowanie fizyczne, ogólna energia, funkcje poznawcze/aktywność w szkole, funkcjonowanie emocjonalne/fizyczne, sen. Zmiany te oceniano w 5-stopniowej skali Likerta (1 – znacznie gorzej; 2 –	Im wyższy wynik w skali Likerta, tym wyższa jakość życia chorego oraz opiekunów/rodziców	Nie odnaleziono danych dotyczących progu istotności klinicznej w odniesieniu do oceny aktywności chorego oraz objawów choroby w skali Likerta, jednak punkt ten jest istotny klinicznie, gdyż ma szczególne znaczenie dla chorego oraz opiekunów.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		nieznacznie gorzej; 3 – bez zmian; 4 – nieznacznie lepiej; 5 – znacznie lepiej).		
Wyniki według kwestionariusza PODCI	Badanie 020	<p>Ocena jakości życia wykonywana była za pomocą kwestionariusza PODCI. W przypadku chorych w wieku od 7. do <11 r.ż., kwestionariusz wypełniał rodzic/opiekun. Chorzy od 11. do ≤16. r.ż. wypełniali kwestionariusz samodzielnie, dodatkowo zaś kwestionariusz wypełniał też rodzic/opiekun. Jeśli było to możliwe na każdej wizycie kontrolnej kwestionariusz wypełniał ten sam rodzic/opiekun.</p> <p>W badaniu analizowano domeny dotyczące przemieszczania się/ podstawowej zdolności do poruszania się oraz sportu/funkcjonowania fizycznego. Ocenę wykonywano za pomocą skali Likerta (1 – brak trudności; 2 – nieznaczne trudności; 3 – bardzo duże trudności; 4 – brak możliwości wykonania danej czynności; 5 – chory jest za młody). Wynik całkowity mieści się w zakresie od 0 do 100 pkt.</p>	Im niższy wynik w skali Likerta, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia.	W publikacji <i>Henricson 2013</i> wskazano, że kwestionariusz PODCI jest silnie skorelowany z wynikiem 6WMD. Według autorów publikacji można wnioskować, iż istotna klinicznie zmiana jakości życia oceniana według wyniku kwestionariusza PODCI związana jest ze zmianą 6WMD. Autorzy publikacji przyjęli, że zmiana istotna klinicznie wynosi o 4,5 punktu dla domeny dotyczącej przemieszczania się/ podstawowej zdolności do poruszania się [Henricson 2013].
Testy sprawnościowe na czas	Badanie 007 Badanie 020 Badanie 030	<p>Do oceny sprawności wykorzystano 6-stopniową skalę (metoda <i>functional method grading</i>), która oceniała zdolność chorego do wykonania danego zadania niezależnie dla każdego z testów.</p> <p>W ramach testów oceniano czas potrzebny do wstania z pozycji leżącej, czas potrzebny na pokonanie 10-metrowego dystansu, czas wejścia na 4 stopnie (o standardowych wymiarach) oraz czas zejścia z 4-stopni (o standardowych wymiarach). Każdy z tych testów oceniano od 1 do 6 punktów, gdzie 1 oznaczało najgorszy wynik, a 6 najlepszy.</p> <p>W <i>Badaniach 020 i 007</i> analizowano zmianę wyniku w porównaniu z wartością początkową.</p> <p>W <i>Badaniu 020</i> analizowano także odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach oraz czas do utraty zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach w czasie 30 sekund lub z powodu progresji choroby.</p>	Im krótszy czas potrzebny na wykonanie wskazanych czynności tym większa skuteczność leczenia.	<p>Najmniejsza istotna klinicznie różnica stanowi 18,9-33,9% średniej wartości TFT z początku badania [McDonald 2013a].</p> <p>Próg istotności klinicznej dla różnicy między grupami wyznaczono na 0,4 sekundy, co koresponduje z wartością ok. 1,5 sekundy w przypadku skali nieprzekształconej [Bushby 2014].</p> <p>Ocena przeprowadzana w ramach TFT jest istotnym punktem końcowym oraz, podobnie jak 6MWT, jest czynnikiem predykcyjnym czasu do utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Przyjmuje się, że czas potrzebny na wejście po 4-stopniach wynoszący powyżej 6 sekund, oznacza większe prawdopodobieństwo wystąpienia 10-% progresji 6MWT, natomiast powyżej 8 sekund, większe prawdopodobieństwo utraty możliwości poruszania się w ciągu roku [Bushby 20140].</p> <p>Zgodnie z analizą wykonaną przez EMA (<i>Haas 2015</i>) wyniki TFT w ograniczonym stopniu potwierdzały wynik pierwszorzędownego punktu</p>
	Badanie 019	W badaniu oceniano czas potrzebny na wstanie z pozycji leżącej oraz czas potrzebny na pokonanie 10-metrowego dystansu (bieg lub chód).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				końcowego, jednak ich ocena wydaje się konieczna. Nawet niewielki efekt odczuwany jest jako znaczący dla opiekunów chorego – przedłużony czas sprawności rąk i dłoni pozwala choremu jeść i pić, co jest jednoznaczne z ogromnym osiągnięciem w przypadku choroby zaawansowanej [Haas 2015].
Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się	Badanie 007 Badanie 020 Badanie 019 STRIDE	Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się.	Im mniejszy odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się tym większa skuteczność leczenia	Nie odnaleziono danych, jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną, ale jak wskazano w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> zdolność do samodzielnego poruszania się jest jednym z najistotniejszych czynników mających wpływ na pogorszenie wyniku 6MWD, dlatego punkt ten należy uznać za klinicznie istotny.
	STRIDE	Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się.	Im późniejszy wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się tym większa skuteczność leczenia.	
Zachowaną zdolność do samodzielnego poruszania się	STRIDE	Odsetek chorych z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się w wieku 16,5 lat.	Im większy odsetek chorych, którzy zachowali zdolność do samodzielnego poruszania się tym większa skuteczność leczenia	
Aktywność fizyczna	Badanie 007	Monitoring aktywności chorych w codziennym środowisku chorego przeprowadzano za pomocą krokomierza zainstalowanego na kostce przez okres około 9 kolejnych dni po każdej wizycie kontrolnej.	Im wyższa aktywność chorego, tym skuteczniejsze leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących prognozy istotności klinicznej w odniesieniu do stopnia aktywności fizycznej, jednak, zdaniem analityków, punkt ten jest istotny klinicznie, gdyż ma

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Aktywność ocenia się w krokach na minutę w następującej skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 0 – brak aktywności; ⊕ 1-15 – niska aktywność; ⊕ 16-30 – umiarkowana aktywność; ⊕ >30 – wysoka aktywność. 		<p>szczególne znaczenie dla chorego w rozpatrywanej jednostce chorobowej.</p>
NSAA	<p><i>Badanie 020</i> <i>Badanie 019</i></p>	<p><i>The North Star Ambulatory Assessment</i> – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się. Ocenę tego punktu końcowego zasugerowała EMA w 2013 r. Skala składa się z 17 elementów oceniających zdolność funkcji poruszania się, np. możliwość wstania z podłogi, ustawienie się w pozycji siedzącej z pozycji leżącej oraz z pozycji siedzącej do stojącej. U chorych nieleczonych funkcje te ulegają postępującemu pogorszeniu. Oceny według 6MWT i NSAA wzajemnie się dopełniają, gdyż 6MWT ocenia wytrzymałość, natomiast NSAA ocenia szerszy zakres funkcji istotnych w życiu codziennym chorych, w szczególności u chłopców w wieku szkolnym.</p> <p>Każdy element oceniany jest trójstopniową skalą z użyciem prostych 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. Całkowity wynik skali otrzymuje się przez zsumowanie wszystkich poszczególnych ocenianych elementów. Otrzymana punktacja waha się od 0 – jeśli chory nie jest w stanie wykonać samodzielnie żadnego działania, do 34 – jeśli wszystkie aktywności są osiągnięte bez pomocy. Na wykonanie całego testu przeznaczona jest maksymalnie 15 minut. Istnieje możliwość nagrywania czynności, które wykonuje się na czas (10 metrowy chód, test biegu, czas wstawania z podłogi).</p> <p>Zmiana w ocenie funkcjonowania fizycznego na podstawie skali NSAA (wynik ogółem) stanowiła eksploracyjny punkt końcowy.</p>	<p>Im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących prognozy istotności klinicznej w odniesieniu do ekspresji dystrofiny w mięśniach, jednak, zdaniem analityków, punkt ten jest istotny klinicznie, m.in. ze względu na fakt, że EMA zasugerowała jego ocenę w DMD, a dodatkowo w skali NSAA oceniane są podstawowe funkcje, szczególnie istotne dla chorego oraz jego opiekunów.</p>
	<p><i>Badanie 030</i></p>	<p>W badaniu wykonano ocenę: zmiany wyniku 8-składowego kwestionariusza NSAA, zmiany wyniku 3-składowego</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>kwestionariusza NSAA, zmiany całkowitego wyniku wg kwestionariusza NSAA i zmiany całkowitego wyniku po przekształceniu liniowym wg kwestionariusza NSAA.</p> <p>NSAA jest narzędziem służącym do oceny funkcjonowania chodzących chorych na DMD. Oryginalna wersja kwestionariusza pozwala na ocenę 17 czynności (w tym m.in. stanie, wstawanie z pozycji siedzącej, stanie na jednej nodze, chodzenie, bieganie czy skakanie). Każda z czynności oceniana jest od 0 do 2 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Maksymalny wynik wynosi 34 punkty [EMA 2018].</p> <p>Kwestionariusz został zwalidowany dla dzieci powyżej 5 roku życia. Typowo rozwijający się chorzy przed 4 r.ż. nie są w stanie wykonać jeszcze znacznej części (np. stanie na jednej nodze lub skakanie). W wieku 3 lat 85% typowo rozwijających się chłopców jest w stanie w pełni wykonać 8 z 17 aktywności, a 100% chłopców jest w stanie w pełni wykonać zaledwie 3 z aktywności. Dopiero w 4 r.ż. 85% chłopców potrafi wykonać wszystkie aktywności przewidziane w kwestionariuszu. W związku z tym w grupie wiekowej od 2 r.ż. do poniżej 5 r.ż. konieczne jest zastosowanie zmodyfikowanego kwestionariusza NSAA składającego się z 8 i 3 punktów [EMA 2018, Mercuri 2016].</p>		
Czas spędzony na wózku inwalidzkim	Badanie 007	W badaniu analizowano liczbę dni spędzonych na wózku inwalidzkim.	Im mniejsza liczba dni spędzonych na wózku inwalidzkim, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych, jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną, jednak, zdaniem analityków, punkt ten jest istotny klinicznie, gdyż ma szczególne znaczenie dla chorego w rozpatrywanej jednostce chorobowej.
Przypadkowe upadki	Badanie 007	Liczbę upadków w ciągu dnia oceniano za pomocą dzienniczków prowadzonych przez chorego lub opiekuna (dzienniczki uzupełniano codziennie przez cały okres badania).	Im mniejsza liczba upadków, tym skuteczniejsze leczenie	CHMP (ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) uznało, że zgłaszana przez chorego/rodzica liczba przypadkowych upadków jest punktem istotnym, ze względu na ryzyko złamań kończyn. Złamania z kolei przekładają się na zmniejszenie aktywności chorego i mogą doprowadzić do utraty

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				możliwości samodzielnego poruszania się [Haas 2015]
Badania miometryczne	Badanie 007	<p>Zmianę siły mięśni kończyn górnych i dolnych analizowano z wykorzystaniem ręcznego miometru zgodnie z wystandaryzowanymi procedurami. Grupy mięśni poddane badaniu miometrycznemu obejmowały zginacze i prostowniki stawu kolanowego, łokciowego oraz ramienia. Dla każdego mięśnia, symetrycznie po obu stronach ciała, wykonywano 3 pomiary. Parametry te oceniano w czasie kwalifikacji do badania, na początku badania, a następnie co 6 tygodni. Przed rozpoczęciem badania każdy klinicysta oceniający wyniki uczestniczył w szkoleniu dotyczącym miometrii. Szkolenie powtórzono ok. 1 rok po rozpoczęciu badania.</p> <p>Ocena miometryczna siły mięśniowej kończyn jest mniej wrażliwa na zmiany w statusie choroby niż TFT. Siła mięśni pogarsza się znacznie wolniej niż czynność mięśni.</p>	Im wolniejsze pogorszenie czynności mięśni tym skuteczniejsze leczenie	Za istotną klinicznie uznaje się różnicę 2 funtów [Bushby 2014]
Smakowitość	Badanie 030	Ocena smakowitości leku na podstawie kwestionariusza dot. problemów z podaniem leku oraz oceny ogólnej akceptacji smaku leku.	Im większy odsetek pozytywnych opinii nt. smaku leku, tym wyższa jego smakowitość i akceptacja.	Nie odnaleziono danych, jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną, jednak, zdaniem analityków, punkt ten może mieć znaczenie kliniczne, gdyż może przekładać się na stosowanie zaleceń dot. przyjmowania leku (np. pełnej dawki), co może przekładać się na skuteczność terapii.
Profil bezpieczeństwa	Badanie 007 Badanie 020 Badanie 030 Badanie 019	<p>Zdarzenia niepożądane oceniano w czasie 48 tygodni leczenia (w <i>Badaniu 007</i>, <i>Badaniu 020</i> i <i>Badaniu 019</i>) oraz w czasie 52 tygodni w <i>Badaniu 030</i>.</p> <p>Według Cochrane Handbook 0 [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

W niniejszym podrozdziale konieczne wydaje się podkreślenie, że do tej pory przeprowadzono niewiele badań randomizowanych na szeroką skalę wśród chorych na dystrofinopatie, a w przypadku przyczynowego leczenia DMD nie przeprowadzono ani jednego takiego badania. Jako że *Badanie 007* było pierwszym, którego celem było uzyskanie rejestracji leku w leczeniu DMD, nie było możliwości wykorzystania wcześniej ustalonych i zatwierdzonych pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych. Co więcej, w czasie projektowania badania, ograniczone były również dane na temat naturalnego przebiegu choroby. Dopiero zakończenie *Badania 007* pomogło lepiej zrozumieć naturalny przebieg DMD przy wykorzystaniu 6MWT oraz zdefiniować jako zwalidowany pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana 6MWT) w leczeniu DMD. Ponadto, dzięki *Badaniu 007*, możliwy był wybór najbardziej miarodajnych drugorzędowych punktów końcowych w ocenie leczenia DMD w przyszłości [Bushby 2014].

W związku z powyższym słusznym wydaje się przedstawienie szerokiego opisu punktów końcowych, w szczególności 6MWT, gdyż, zdaniem analityków, stanowi to podstawę do zrozumienia specyfiki choroby oraz do prawidłowej analizy wyników uzyskanych w czasie *Badania 007*. Ponadto przedstawiono wnioski z publikacji *McDonald 2013* i *McDonald 2013a* (analizy *post-hoc* *Badania 007*) oraz analityków EMA (*Haas 2015*), w których dokonano oceny i walidacji tj. 6MWT.

3.6.3.1. Znaczenie i ocena pierwszorzędowego punktu końcowego 6MWT

Założoną hipotezą *Badania 007* było osiągnięcie średniej zmiany 6MWT w porównaniu z wartością początkową po 48 tygodniach leczenia atalurem wynoszącej 30 metrów. Wartość ta została wybrana na podstawie innych badań przeprowadzonych w rzadkich chorobach z powikłaniami nerwowo-mięśniowymi (mukopolisacharydoza, choroba Pompego), w których do oceny leczenia wykorzystano 6MWT. Ponadto, na podstawie wcześniejszych obserwacji 6MWT u chorych na DMD i inne choroby, założono, że wartość SD powinna wynosić 50 metrów – wartość tę wykorzystano do ustalenia liczebności próby [Bushby 2014]. Za minimalną istotną klinicznie zmianę 6MWT, odpowiednią dla nmDMD, uznaje się wartości w przedziale od 28,5 do 31,7 metra [McDonald 2013]. Według innego źródła za istotną klinicznie zmianę można uznać wartość w zakresie już od 20 do 30 metrów [McDonald 2013a].

W czasie projektowania *Badania 007* nie znano jeszcze skali zróżnicowania wyników 6MWT w czasie 48 tygodni powodowanych przez różne stopnie zaawansowania choroby. Po zakończeniu okresu leczenia, stało się jednak jasne, że wskaźnik progresji choroby wykazał

znaczną heterogeniczność u chorych na nmDMD. To z kolei przełożyło się na wyższą niż wcześniej oczekiwano wartość SD (72-90 metrów). Autorzy badania przyznali, że przy tak wysokiej wartości SD, badanie miało zbyt niską moc statystyczną. Mimo to, należy jednak zdecydowanie podkreślić, że wyniki *Badania 007* są zadowalające, gdyż osiągnięto założony próg istotności klinicznej [Bushby 2014].

W poniższym podrozdziale zamieszczono szczegółowe wnioski płynące z analiz *post hoc* do *Badania 007*, w którym oceniano wyniki 6MWT oraz zasadność stosowania tego punktu końcowego, a także opisano naturalny przebieg choroby.

3.6.3.2. Wyniki analiz *post-hoc* do *Badania 007* dotyczących oceny i walidacji 6MWT oraz naturalnego przebiegu choroby

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkową publikację do *Badania 007* (publikacja *McDonald 2013*), niespełniającą kryteriów włączenia, dotyczącą oceny i walidacji testu 6MWT oraz innych testów sprawnościowych wykorzystanych w tym badaniu. Kluczowe wnioski tej publikacji potwierdzają zasadność wykorzystania wyników testu 6MWT jako pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie progresji choroby u chorych na DMD z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się [McDonald 2013].

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również dodatkową publikację do *Badania 007* (publikacja *McDonald 2013a*), które nie spełniało jednak kryteriów włączenia, gdyż oceniano w nim naturalny przebieg choroby na podstawie wyników chorych z grupy PLC. Ze względu na specyfikę problemu zdrowotnego zdecydowano jednak przedstawić wybrane wyniki pochodzące z tej publikacji, aby umożliwić lepsze zrozumienie istoty leczenia DMD [McDonald 2013a].

Celem publikacji *McDonald 2013a* było przedstawienie naturalnego przebiegu DMD za pomocą miar służących do oceny zdolności samodzielnego poruszania się u chorych, którzy nie utracili jeszcze tej zdolności (m.in. za pomocą 6MWT, TFT, badań miometrycznych). Ponadto celem było oszacowanie prawdopodobieństwa istotnej klinicznie progresji choroby ocenianej jako 10-% pogorszenie wyniku 6MWD oraz określenie czynników predykcyjnych dla progresji choroby. Dodatkowo oceniano związek między początkowym wynikiem 6MWD a utratą zdolności do samodzielnego poruszania się w przyszłości. Ocena naturalnego przebiegu choroby została przeprowadzona na podstawie wyników dla 57 chorych, którzy przyjmowali PLC w *Badaniu 007* [McDonald 2013a].

W grupie PLC większość chorych była przed 9 r.ż. (56%), zakres wiekowy wynosił od 5 do 15 lat. U 60% chorych początkowa wartość 6MWD wynosiła co najmniej 350 m (zakres od 159 do 533 m) i odzwierciedlała heterogeniczną naturę populacji. Zdecydowana większość (70,2%) stosowała stałą dawkę układowych glikokortykoidów przez co najmniej 6 miesięcy [McDonald 2013a].

Po 48 tygodniach obserwacji naturalnego przebiegu zmian w wyniku 6MWD zaobserwowano, że wynik wynoszący 450 metrów stanowi ok. 80% wartości należnej w grupie chłopców w wieku 6 lat oraz 65% wartości należnej w grupie chłopców w wieku 13 lat. Wiek oraz zdolność do samodzielnego poruszania są najistotniejszymi czynnikami mającymi wpływ na pogorszenie wyniku 6MWD – istnieje tendencja do zwiększenia lub stabilizacji wyniku 6MWD w czasie pierwszych 7 lat życia, a chorzy z niższym początkowym wynikiem 6MWD (liczonej w metrach oraz jako procent wartości należnej) wykazują znaczniejsze pogorszenie 6MWD w czasie 48 tygodni. U chorych powyżej 7. r.ż. może nastąpić stabilizacja lub nawet poprawa, jednak u niemal wszystkich tych chorych początkowy wynik 6MWD wynosił >350 metrów lub >60% wartości należnej. Zatem początkowa wartość 6MWD ma wartość prognostyczną zarówno w przypadku zdolności poruszania się, jak i w przypadku drugorzędowych punktów końcowych (aktywność, częstość upadków, siła mięśni) [McDonald 2013a].

Obserwacje te skłoniły autorów *Badania 007* do przeprowadzenia dodatkowej analizy dla wyodrębnionej *post-hoc* podgrupy chorych będących w fazie pogarszania funkcji poruszania się. Przypuszczano, że korzystny wpływ atalurenu na spowolnienie progresji choroby będzie najbardziej widoczny w tej podgrupie [McDonald 2013a].

W badaniu wykazano silną korelację między początkowym wynikiem (ocenianym w metrach), a początkową procentową wartością należną 6MWD ($r=0,94$) oraz między zmianami w porównaniu z wartościami początkowymi dla tych parametrów po 48 tygodniach leczenia ($r=0,99$). Dodatkowo wykazano silną korelację między procentową zmianą wyniku w teście 10-metrowego biegu lub marszu a procentową zmianą wyniku 6MWT ($r=0,89$; $p<0,00001$). Ponadto oceniano wpływ długoterminowego stosowania glikokortykosteroidów (≥ 6 miesięcy, w stałych dawkach) na zmianę wyniku 6MWD w przedziałach 6-tygodniowych przez 48 tygodni w zależności od wieku, tj. <7 r.ż. oraz ≥ 7 r.ż. Wpływ glikokortykosteroidów na poprawę wyniku 6MWD wydaje się większy jedynie w pierwszej grupie wiekowej, mimo że wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ze względu na niską liczebność podgrup [McDonald 2013a].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Należy podkreślić, że według opinii ekspertów SAG, mimo niewystarczających danych, wyniki *Badania 007* były zachęcające. Eksperci SAG mieli świadomość, że w czasie, gdy prowadzono badanie, wiedza na temat naturalnego przebiegu choroby była uboższa – a zatem wówczas badanie zostało przeprowadzone zgodnie z najlepszą dostępną wiedzą. Co za tym idzie, wyodrębnienie *post-hoc* podgrup było klinicznie i naukowo uzasadnione. Eksperci uznali, że wyniki te można uznać za istotne klinicznie, szczególnie w przypadku podgrup w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Eksperci SAG uznali, że nie istnieje naukowe uzasadnienie, dla którego należałoby pozbawić leczenia atalurem chorych w początkowych

stadiach, jeśli skuteczność wykazano w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [EMA 2014].

Autorzy publikacji ocenili, że 6MWT jest obecnie najbardziej wiarygodnym punktem końcowym wymagającym najmniejszej liczby chorych. Dotychczas istniały obawy o rosnące wartości SD dla średniej zmiany 6MWD wraz z upływem czasu oraz o wpływ, jaki to zróżnicowanie ma na moc statystyczną testu. Należy jednak zauważyć, że rosnącą wartość SD można także odnotować w przypadku wyników TFT oraz badań biometrycznych. Zatem zwiększające się zróżnicowanie wartości SD wraz z upływem czasu nie jest spowodowane nieodpowiednim doborem punktów końcowych. Odzwierciedla ono raczej zróżnicowany przebieg progresji DMD. Problem ten można rozwiązać, dobierając odpowiednią próbę w badaniach, obliczoną na podstawie zróżnicowania danego punktu końcowego. Ponadto można włączać do badań jedynie chorych stosujących długotrwale kortykosteroidy, a dobór kryteriów włączenia powinien mieć na celu wybór bardziej homogenicznej populacji [McDonald 2013a].

3.6.3.3. Wnioski analityków EMA (Haas 2015)

Ostatecznie, autorzy analizy EMA (Haas 2015) uznali, że wybór 6MWD jako pierwszorzędowego punktu końcowego, ocenianego od początku badania do 48. tygodnia, jest uzasadniony. Mimo pewnych ograniczeń, u chłopców w fazie pogarszania się funkcji poruszania się należy uznać ten punkt końcowy za wiarygodny i istotny klinicznie wynik. Za istotną klinicznie zmianę należy uznać 30 metrów, gdyż koreluje ona z istotnymi wynikami zgłaszanymi przez chorych oraz jest czynnikiem predykcyjnym dla progresji choroby oraz utraty zdolności poruszania się w przyszłości [Haas 2015].

3.6.4. Ocena homogeniczności

W ramach analizy przedstawiono wyniki metaanalizy *Badania 007* oraz *Badania 020* na podstawie publikacji *McDonald 2017*, *Goemans 2016* oraz *ESD 2015*. Analitycy nie przeprowadzali analizy samodzielnie, ponieważ istniało ryzyko, że będzie ona mniej wiarygodna niż metaanaliza wykonana przez autorów publikacji, dysponujących dokładniejszymi danymi (nie przedstawiono szczegółowych danych dla podgrupy ADP z *Badania 007*, dla której wyniki włączono do metaanalizy). Wykonano natomiast ocenę homogeniczności tych badań na podstawie dostępnych danych.

Wykonana metaanaliza była predefiniowana w analizie statystycznej przygotowanej dla *Badania 020* (co potwierdza słuszność odstąpienia od samodzielnego wykonania metaanalizy

przez autorów niniejszej analizy) – wykorzystano populację ITT z *Badania 020* oraz podgrupę chorych z populacji ITT z *Badania 007*, która spełniała kryteria włączenia do *Badania 020* (w analizie określona jako podgrupa ADP). Ponadto wyniki przedstawiono także w predefiniowanej podgrupie chorych z wynikiem początkowym 6MWD 300-400 m.

Obydwa badania były randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe, z kontrolą placebo i przeprowadzono je w takim samym okresie obserwacji (OBS), wynoszącym 48 tygodni. Każdemu z badań przyznano po 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad. Pełny opis metodyki omawianych badań znajduje się w Załączniku 8.5.

Wysoką homogenicznością, ocenioną na podstawie wspólnych definicji, charakteryzują się również poddane metaanalizie punkty końcowe, a mianowicie zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT, testy sprawnościowe na czas i utrata zdolności do samodzielnego poruszania się (szczegółowe definicje oraz informacje dotyczące okresu obserwacji, w którym były oceniane punkty końcowe znajdują się w podrozdziale 3.6.3)

Można stwierdzić, że populacja *Badania 020* oraz populacja *Badania 007* również są homogeniczne, gdyż z *Badania 007* wyodrębniono podgrupę ADP, spełniającą kryteria włączenia do *Badania 020*, tj. w predefiniowanej metaanalizie uwzględniono chorych w wieku 7-16 lat z rozpoznaniem nmDMD, z wynikiem początkowym 6MWT ≥ 150 m oraz wynikiem początkowym 6MWT wynoszącym $\leq 80\%$ wartości należnej dla wieku i wzrostu, stosujący jednocześnie leczenie kortykosteroidowe (wyniki przedstawiono też w ramach tej podgrupy dla chorych z wynikiem początkowym 6MWD 300-400 m). Ponadto zastosowano model z efektami stałymi, w którym wartościom estymatorów z każdego badania przypisano wagi równe odwrotnościom ich wariancji. Pełne charakterystyki *Badania 007* oraz charakterystyki *Badania 020* znajdują się w Załączniku 8.5.

W związku z powyższym należy przyjąć, że homogeniczność *Badania 007* oraz *Badania 020* pod względem metodyki, ocenianych punktów końcowych oraz populacji jest wysoka. Wiarygodność wykonanej metaanalizy potwierdza fakt, że jej wykonanie zostało predefiniowane w analizie statystycznej w *Badaniu 020*. Co więcej wyniki metaanalizy zostały zweryfikowane przez NICE, która wydała pozytywną rekomendację dla atalurenu, oraz prezentowane na międzynarodowych konferencjach, co dodatkowo potwierdza ich wiarygodność.

3.6.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (MM, MB) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* (APD 2019) i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2 (szczegółowe zasady ekstrakcji, zgodne z predefiniowanymi kryteriami, przedstawiono poniżej);
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.9).

W czasie analizy wyników z *Badania 007* oraz *Badania 020* 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. Założenia te wymieniono poniżej:

- ⊕ jako główne publikacje dla *Badania 007* oraz *Badania 020* traktowano odpowiednio pełnotekstową publikację *Bushby 2014* oraz *McDonald 2017*;
- ⊕ jeśli w pozostałych publikacjach przedstawiano inne punkty końcowe (lub oceniane inną metodą) niż w publikacjach bazowych, wówczas wyniki te uwzględniono w poniższych rozdziałach;
- ⊕ niektóre wyniki z dodatkowych publikacji mogły nieznacznie różnić się od wyników z publikacji bazowych (przyczyna rozbieżności nie jest znana) – jeśli nie zmieniały one jednak istotności statystycznej danego wyniku, odstępowano od ich przedstawienia; wyjątek stanowiły wyniki TFT w populacji cITT³⁴ dla *Badania 007*, które zostały przedstawione w bardziej szczegółowy sposób w publikacjach *Haas 2015* i *ESD 2015* niż w publikacji *Bushby 2014* oraz zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT z *Badania 020*;
- ⊕ wszystkie p-wartości przedstawione w poniższych podrozdziałach zostały przedstawione przez autorów omawianych publikacji;

³⁴ ang. *corrected intention-to-treat* – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

-
- ⊕ przedziały ufności dla wyników znajdujących się w poniższych podrozdziałach przedstawiono za autorami analizowanych publikacji; jeśli przedziały ufności były liczone samodzielnie przez analityków (w przypadku, gdy w publikacji podawano wystarczające dane, takie jak SD, SE lub przedział ufności lub analizowano dane dychotomiczne), wówczas informacja taka została podana pod tabelą;
 - ⊕ nie odczytywano z wykresów wartości błędów standardowych (które umożliwiają obliczenie SD, a w efekcie obliczenie istotności statystycznej przez analityków), gdyż istniało znaczne ryzyko błędu odczytu, a w konsekwencji obliczenia błędnego przedziału ufności; dla zdecydowanej większości danych autorzy publikacji określili istotność statystyczną. Podobne założenie przyjęto w przypadku odczytywania SD oraz średnich – o ile autorzy publikacji podali różnicę średnich wraz z przedziałem ufności lub p-wartość, zgodnie z którą można wnioskować o istotności statystycznej dla wyniku. Autorzy analizy przyjęli, że większą wiarygodnością cechują się wyniki przedstawione przez autorów publikacji niż dane odczytane z wykresów, które z góry obarczone są określoną niepewnością;
 - ⊕ nie przedstawiano danych, dla których niemożliwa była ocena istotności statystycznej (na podstawie danych z publikacji lub obliczeń własnych analityków), z wyjątkiem danych z badań jednoramiennych;
 - ⊕ w przypadku badań jednoramiennych (zestawienie danych z badań jednoramiennych traktowano odrębnie) przedstawiono dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji;
 - ⊕ w przypadku badań jednoramiennych (i zestawienia danych z badań jednoramiennych) profil bezpieczeństwa oceniano jedynie na podstawie danych dychotomicznych;
 - ⊕ zdarzenia niepożądane dotyczące badań diagnostycznych przedstawione w publikacji *EMA 2018* i *EMA 2019*, których nie odnotowano (wskazana wartość to 0), nie były uwzględniane w analizie;
 - ⊕ w przypadku zestawienia wyników dla atalurenu (*Badanie 030, STRIDE*) z wynikami dla naturalnego przebiegu choroby na podstawie danych z rejestru CINRG, o ile autorzy publikacji przedstawili własne obliczenia, analitycy nie wykonywali obliczeń własnych, a jedynie obliczenia autorów, którzy dysponowali dokładniejszymi danymi. Ponadto ocenę istotności statystycznej przedstawiano wyłącznie za autorami publikacji do wskazanych badań.
-

3.6.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności *Badania 007* i *Badania 020* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w Załączniku 8.8 (Tabela 63). Dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla *Badania 007* i *Badania 020* przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook

Domena	<i>Badanie 007</i>	Ocena ryzyka błędu	<i>Badanie 020</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Sposób przydziału chorych do grup prawidłowy (chorych zrandomizowano za pomocą systemu IVR/IWR (ang. <i>interactive voice response/interactive web response</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej/odpowiedzi internetowej).	Niskie ryzyko błędu	Sposób przydziału chorych do grup prawidłowy (chorych zrandomizowano za pomocą systemu IVR/IWR).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak szczegółowych danych na temat utajnienia kodu randomizacji, ale w badaniu wykorzystano system IVR/IWR.	Niskie ryzyko błędu	Brak szczegółowych danych na temat utajnienia kodu randomizacji, ale w badaniu wykorzystano system IVR/IWR.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu podano informację, że zaślepieniu pod kątem przydzielonego leczenia poddani byli chorzy, rodzice/opiekunowie, personel ośrodka badawczego, pracownicy PTC Therapeutics oraz inne osoby zaangażowane w badanie. Podawane placebo było identyczne jak ataluren pod względem wyglądu, zapachu, smaku, opakowania, oznakowania oraz dawkowania.	Niskie ryzyko błędu	W badaniu podano informację, że zaślepieniu pod kątem przydzielonego leczenia poddani byli chorzy, rodzice/opiekunowie, personel ośrodka badawczego, pracownicy PTC Therapeutics oraz inne osoby zaangażowane w badanie. Badanie podwójnie zaślepienie. Placebo było identyczne jak substancja aktywna pod względem wyglądu, smaku, zapachu, opakowania i etykiety.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				

Domena	Badanie 007	Ocena ryzyka błędu	Badanie 020	Ocena ryzyka błędu
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu podano informację, że zaślepieniu pod kątem przydzielonego leczenia poddani byli chorzy, rodzice/opiekunowie, personel ośrodka badawczego, pracownicy PTC Therapeutics oraz inne osoby zaangażowane w badanie.	Niskie ryzyko błędu	W badaniu podano informację, że zaślepieniu pod kątem przydzielonego leczenia poddani byli chorzy, rodzice/opiekunowie, personel ośrodka badawczego, pracownicy PTC Therapeutics oraz inne osoby zaangażowane w badanie.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)				
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu

3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. liczba chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*). Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana 6MWT)

wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)³⁵ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

³⁵ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Istotność statystyczną obliczano tylko, jeśli w badaniu przedstawiono wystarczające dane (np. SD lub przedział ufności umożliwiające obliczenie SD), jednak w zdecydowanej większości przedstawiano informacje na temat istotnej statystycznie różnicy zgodnie z wnioskami autorów badania (dodatkowo, jeśli autorzy przedstawili p-wartość, również została ona uwzględniona w analizie).

Nie odczytywano z wykresów wartości błędów standardowych (które umożliwiały obliczenie SD, a w efekcie obliczenie istotności statystycznej przez analityków), gdyż istniało znaczne ryzyko błędu odczytu oraz obliczenia błędnej p-wartości, a dla zdecydowanej większości danych autorzy publikacji określili istotność statystyczną. Podobne założenie przyjęto w przypadku odczytywania SD oraz średnich – o ile autorzy publikacji podali MD wraz z przedziałem ufności lub p-wartość, zgodnie z którą można wnioskować o istotności statystycznej dla wyniku.

Metaanaliza *Badania 007* i *Badania 020* została wykonana przez autorów publikacji włączonych do analizy (szczegóły znajdują się w podrozdziale 3.6.4).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nieobliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. liczba chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Przykładowo, dla tego punktu końcowego parametr OR wyniósł 0,46 (95% CI: 0,21; 1,01), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej atalurem stanowi 46% tej szansy w grupie otrzymującej placebo. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest na granicy istotności statystycznej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,18 (95% CI: -0,35; -0,003), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 18% niższe w grupie leczonej atalurem niż w grupie otrzymującej placebo. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% CI: 3; 334), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu atalurem zamiast placebo, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku pogorszenia wyniku 6MWT w czasie 48 tygodni.

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. czas do progresji (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku w 6MWD w porównaniu z wartością początkową) wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Parametr HR dla czasu do progresji w czasie 48 tygodni wyniósł 0,52 (nie podano danych dla przedziału ufności), co oznacza, że podanie chorym atalurenu zmniejsza ryzyko progresji o 48% w porównaniu z brakiem leczenia. Na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania można stwierdzić, że różnica między grupami była istotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik,

a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.8. Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat

Ocena skuteczności ATA w porównaniu z PLC została wykonana w oparciu o dane z *Badania 007* (publikacje *Bushby 2014*, *EMA 2014*, *Haas 2015* oraz dane od Zamawiającego: *ESD 2015*) oraz *Badania 020* (publikacje *McDonald 2017*, dane od Zamawiającego: *ESD 2015*) w czasie 48 tygodni. Ponadto przedstawiono metaanalizę *Badania 007* oraz *Badania 020* na podstawie publikacji *McDonald 2017* oraz danych od Zamawiającego, tj. abstraktu konferencyjnego *Goemans 2016* oraz *ESD 2015*.

W badaniach oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ wyniki uzyskane w czasie 6MWT;
- ⊕ odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD;
- ⊕ czas do progresji 6MWD;
- ⊕ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊕ testy sprawnościowe na czas;
- ⊕ zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach;
- ⊕ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się;
- ⊕ aktywność fizyczna;
- ⊕ ocena aktywności według kwestionariusza NSAA;
- ⊕ czas spędzony na wózku inwalidzkim;
- ⊕ przypadkowe upadki;
- ⊕ badania miometryczne.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.8.1. Wyniki uzyskane w czasie 6MWT

3.8.1.1. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT (przedstawiona w metrach)

Badanie 007 – populacja ITT oraz cITT

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w publikacji *Bushby 2014* (analiza MMRM³⁶, dane rangowane), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w populacji ITT między grupą ATA i PLC w odniesieniu do zmiany 6MWD, jednak różnica między grupami (29,7 m) była zgodna z założoną w badaniu hipotezą zakładającą średnią zmianę dystansu przebytego w czasie 6 minut marszu o 30 metrów. **Oznacza to, że różnica ta osiągnęła predefiniowany próg istotności klinicznej** [Bushby 2014].

Podczas analizy wyników wykonanych metodą MMRM (dane nieprzekształcone) oraz ANCOVA (ang. *analysis of covariance* – analiza kowariancji), zaobserwowano znaczne różnice. W 48. tygodniu jedynie dla 5 z 174 chorych (tj. 2,9%) brakowało danych dla wyniku 6MWD. Oczekiwano, że wyniki testu ANCOVA przeprowadzonego na podstawie danych oryginalnych (w przypadku 5 brakujących wyników w 48. tygodniu zastosowano LOCF³⁷) oraz MMRM przeprowadzonego na podstawie danych oryginalnych będą zbliżone. Ostatecznie odnotowano znaczne rozbieżności w p-wartościach, które wynosiły odpowiednio 0,0445 i 0,0905. W analizie *post-hoc* uznano, że predefiniowana analiza MMRM powinna uwzględniać człon interakcyjny „wartość początkowa x wartość uzyskana” w czasie wizyty. Zastosowanie tego członu jest kluczowe przy uwzględnieniu wpływu wartości początkowych na wartości uzyskiwane w trakcie każdej wizyty. Uwzględnienie tego członu, jak przekonują autorzy publikacji, powołując się na dane z literatury, stało się standardową praktyką w przypadku wykonywania analiz metodą MMRM. Po uwzględnieniu członu interakcyjnego w analizie wykonanej metodą MMRM p-wartość wyniosła 0,0446 [Bushby 2014].

Po usunięciu zaślepienia w grupach okazało się, że dane początkowe dla dwóch chorych (1 w grupie PLC oraz 1 w grupie ATA w dawce 80 mg) dla testu 6MWD były znacznie zaniżone ze względu na obecność urazu kończyny dolnej. Zgodnie z protokołem badania chorzy ci nie powinni zostać poddani randomizacji do czasu wyleczenia urazu, istotnie ograniczającego

³⁶ ang. *mixed-effects model for repeated measures* – model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów

³⁷ ang. *last observation carried forward* – ostatnia dokonana obserwacja

zdolność poruszania się i zaburzającego wynik początkowy testu 6MWD (wynik był znacznie gorszy niż w czasie kwalifikacji do badania). W związku z tym, autorzy badania przeprowadzili analizę *post-hoc* dla punktu końcowego 6MWD, a wartości początkowe dla testu 6MWD u dwóch chorych z urazami kończyn dolnych zostały zastąpione wartościami uzyskanymi w czasie kwalifikacji do badania. Populację tę określono w publikacji jako **skorygowaną populację ITT** [Bushby 2014]. Zgodnie z publikacją wydaną przez EMA (*Haas 2015*), wyodrębnienie populacji cITT było słusznym podejściem [Haas 2015]

Zgodnie z danymi z publikacji *Bushby 2014* w populacji cITT różnica między grupami ATA i PLC była większa niż w populacji ITT (31,3 m) i była na granicy istotności statystycznej ($p=0,056$), a dodatkowo **różnica ta również osiągnęła wspomniany wcześniej predefiniowany próg istotności klinicznej** [Bushby 2014].

W publikacji wydanej przez EMA (*Haas 2015*) przedstawiono dodatkowe wyniki analizy MMRM bez testu permutacyjnego w populacji cITT, których nie zaprezentowano w publikacji *Bushby 2014*. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą ATA i PLC, wskazującą na znaczną przewagę ATA. W omawianej analizie skorygowana p-wartość wyniosła 0,0367, a p-wartość nominalna 0,0197. W publikacji *Haas 2015* wskazano ponadto, że różnica między grupami ATA i PLC w 6MWD wyniosła 31,7 m, **co oznacza przekroczenie progu istotności klinicznej**. W publikacji wydanej przez EMA (*Haas 2015*) przedstawiono także p-wartość nominalną zgodną z wynikiem analizy MMRM z testem permutacyjnym – na podstawie tej analizy również odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na przewagę ATA nad PLC.

Na podstawie przedziału ufności obliczonego przez analityków również można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami na korzyść ATA w populacji cITT, jednak jako podstawowe należy traktować obliczenia autorów badania.

Badanie 007 – podgrupy

Dodatkową analizę *post-hoc* przeprowadzono w podgrupie ADP, w której spodziewany efekt leczenia atalurem na zdolność poruszania się jest najbardziej widoczny. Podgrupę tę wyodrębniono głównie na podstawie obserwacji naturalnego przebiegu choroby u chorych przyjmujących placebo. Podgrupa ADP obejmowała chorych w wieku od 7. do 16. roku życia z wynikiem początkowym 6MWD $\leq 80\%$ wartości należnej, wynoszącym ≥ 150 metrów oraz chorych stosujących glikokortykosteroidy. Wybór takiej podgrupy został uznany przez CHMP, zewnętrznych ekspertów oraz przedstawicieli chorych (SAG, ang. *Scientific Advisory Group* –

naukowa grupy doradcza w dziedzinie neurologii powołana przez CHMP) jako naukowo oraz klinicznie uzasadniony [Haas 2015].

Istotną statystycznie różnicę (30 m) na korzyść ATA dla tego punktu końcowego odnotowano już po 24 tygodniach. Należy podkreślić, że w obu analizowanych okresach obserwacji, różnica ta była nie tylko istotna statystycznie, ale także **istotna klinicznie**. Na podstawie przedziału ufności obliczonego przez analityków również można wnioskować o istotnym statystycznie wyniku w podgrupie ADP, jednak jako podstawowe należy traktować obliczenia autorów badania.

Skuteczność atalurenu była największa u chorych z narastającymi trudnościami w poruszaniu się (podgrupa ADP), jednak zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Bushby 2014* wysoką skuteczność ATA obserwowano we wszystkich stadiach zaawansowania choroby.

Znamienną statystycznie różnicę obserwowano również w grupie z początkowym wynikiem 6MWD <350 m (p-wartość wynosiła 0,0053). **W obu podgrupach różnica ta była również istotna klinicznie (odpowiednio [] i 68,2 m).**

Badanie 020 – populacja ITT oraz podgrupy

W predefiniowanej populacji ITT odnotowano przewagę atalurenu nad placebo, jednak nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami po 48 tygodniach. Istotna statystycznie różnica między grupami wystąpiła natomiast w podgrupach z wynikiem początkowym 6MWD wynoszącym od ≥ 250 do < 400 m, ≥ 300 m do < 400 m oraz od ≥ 300 m do < 450 m. Różnica między atalurenem a placebo w wymienionych podgrupach wynosiła odpowiednio 29,5 metra, 42,9 metra oraz 24,4 metra **i w każdej z nich była istotna klinicznie, przyjmując, że według niektórych źródeł różnica istotna klinicznie zaczyna się nawet od 20 m.**

Metaanaliza *Badania 007* i *Badania 020* – populacja ITT oraz podgrupa

Zgodnie z wynikiem metaanalizy, zarówno w populacji ADP, jak w grupie z początkowym wynikiem 6MWD wynoszącym od ≥ 300 m do < 400 m odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą ATA a PLC. **Dodatkowo, należy podkreślić, że różnica ta była istotna klinicznie, przyjmując, że według niektórych źródeł zaczyna się od 20 m.** W grupie ADP różnica wynosiła 21 m, natomiast w grupie z wynikiem początkowym 6MWD od ≥ 300 m do < 400 m aż 45 m.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli, a wykresy uzupełniające przedstawione wyniki zaprezentowano w Załączniku 8.1 (Rysunek 4, Rysunek 5, Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8).

Tabela 9.
Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [m]	N ³⁸	Średnia (SD) [m]	N		
BADANIE 007 – Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014, Haas 2015)</i>	48 tyg.	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**
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>		ITT (MMRM, dane nieprzekształcone)	b/d	57	b/d	57	26,4 (-4,2; 57,1)	NIE p=0,0905*
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>		ITT (ANCOVA, dane nieprzekształcone)						TAK p=0,0445 ^{###}
								TAK p=0,0446 [^]
<i>Badanie 007 (Bushby 2014, Haas 2015)</i>	cITT (analiza <i>post-hoc</i> , z testem permutacyjnym, dane nieprzekształcone)	-12,86 (72,0 ^{##})	57	-44,14 (88,0 ^{##})	57	31,28 (1,76; 60,80 [#])	NIE p=0,0561 ^{***}	
							TAK p=0,0281*	
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	cITT (MMRM, analiza <i>post-hoc</i> , dane nieprzekształcone)	b/d	57	b/d	57	31,7 (5,1; 58,3)	TAK p=0,0197*	
							TAK p=0,0367**	

³⁸ liczba chorych w grupie

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [m]	N ³⁸	Średnia (SD) [m]	N		
Badanie 007 (Bushby 2014)	24 tyg.	ADP	(b/d)	32	(b/d)	31	30 (b/d)	TAK p=0,047*
	48 tyg.		-12,3 (████)	32	-62,2 (████)	31	████	TAK p=0,0096*
			6MWD <350 m	-39,2 (b/d)	25	-107,4 (b/d)	22	68,2 (b/d)
Badanie 007 (ESD 2015)		████	██	██	██	██	██	██
BADANIE 020 – Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową (podane średnie zostały obliczone metodą najmniejszych kwadratów)								
Badanie 020 (McDonald 2017)	48 tyg.	ITT (analiza <i>post-hoc</i>)	-47,7 (99,30)	114	-60,7 (99,30)	114	13,00 (-12,78; 38,78) ^{^^}	NIE p=0,213
		6MWD ≥250 <400 m (analiza <i>post-hoc</i>)	b/d	65	b/d	63	29,5 (2,0; 56,9) ^{^^^}	TAK p=0,035
		6MWD <300 m	b/d	24	b/d	21	-7,7 (-54,9; 39,5) [†]	NIE p=0,749
		6MWD ≥300m <400 m	-27,0 (86,38)	47	-69,9 (87,25)	52	42,90 (8,66; 77,14) ^{††}	TAK p=0,007
		6MWD <400 m	b/d	71	b/d	73	24,6 (-1,6; 50,7) ^{†††}	NIE p=0,065
		6MWD ≥400 m	b/d	43	b/d	41	-9,5 (-43,2; 24,2) [†]	NIE p=0,580
		6MWD ≥300 m <450 m	b/d	80	b/d	82	24,4 (-0,04; 48,8) ^{††}	TAK p=0,050
METAANALIZA BADANIA 007 i BADANIA 020 – Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową								
Badanie 007 i Badanie 020 (McDonald 2017)	48 tyg.	ADP	b/d	146	b/d	145	21,1 (3,4; 38,8)	TAK p=0,019

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [m]	N ³⁸	Średnia (SD) [m]	N		
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*wartość nominalna

**wartość skorygowana

***wartość skorygowana względem wielokrotnego testowania

#przedział ufności na podstawie obliczeń analityków

[REDACTED]

^z zastosowaniem metody członu interakcyjnego „wartość początkowa x wartość” uzyskana w czasie wizyty”)

^^obliczenia własne analityków; różnica obserwowana przedstawiona w publikacji wynosiła 15,4 m

^^^różnica obserwowana przedstawiona w publikacji wynosiła 26,5 m

†różnica obserwowana przedstawiona w publikacji wynosiła -1,0 m;

††obliczenia własne analityków; różnica obserwowana przedstawiona w publikacji wynosiła 47,2 m

†††różnica obserwowana przedstawiona w publikacji wynosiła 28,2 m

‡różnica obserwowana przedstawiona w publikacji wynosiła -9,6 m

‡‡różnica obserwowana przedstawiona w publikacji wynosiła 27,8 m

[REDACTED]

3.8.1.2. Zmiana 6MWD (przedstawiona jako procent wartości należnej)

Badanie 007

W badaniu przeprowadzono analizę zmiany odległości pokonanej czasie 6-minutowego marszu przedstawionej jako procent wartości należnej (ang. *%-predicted 6MWD*) w zależności od wieku oraz wzrostu chorych. Analizę wykonano na podstawie wyników testu 6MWD w populacji cITT, w której wyniki początkowe 6MWD wynosiły ok. 60% wartości należnej.

Średnie zmniejszenie procentowej należnej wartości 6MWD po 48 tygodniach leczenia wyniosło 2,7% w grupie ATA oraz 7,6% w grupie PLC. Wykazano zatem przewagę ATA nad PLC, a różnica między grupami była na granicy istotności statystycznej (p-wartość=0,055; skorygowana analiza MMRM).

Zgodnie z opinią autorów publikacji *Bushby 2014*, poziom istotności dla ocenianego punktu końcowego był zbliżony w przypadku zmiany 6MWD ocenianej w metrach (p=0,056).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 10.

Zmiana 6MWD (przedstawiona jako procent wartości należnej) w porównaniu z wartością początkową (analiza MMRM, populacja cITT)

Badanie (publikacja)	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Zmiana 6MWD (przedstawiona jako procent wartości należnej) w porównaniu z wartością początkową							
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	-2,7 (b/d)	57	-7,6 (b/d)	57	4,9 (b/d)	NIE p=0,055*

*wartość skorygowana względem wielokrotnego testowania

3.8.2. Odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD

Badanie 007

Pogorszenie wyniku 6MWD zostało zdefiniowane *a priori* w oparciu o czas do wystąpienia utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku 6MWD w porównaniu z wartościami początkowymi. W populacji ITT utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku testu 6MWD po 48 tygodniach zaobserwowano u 26% chorych leczonych ATA oraz u 44% chorych w grupie PLC.

Różnica między grupami była istotna statystycznie, wskazując na przewagę ATA. Na podstawie niskiej wartości NNT można wnioskować o dużej sile interwencji.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD (utrzymujące się 10-% pogorszenie w porównaniu z wartością początkową) (populacja ITT)

Badanie (publikacja)	OBS	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n ³⁹ (%)	N	n (%)	N				
Pogorszenie wyniku 6MWD (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową)									
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	15 (26,3)	57	25 (43,9)	57	0,46 (0,21; 1,01)	-0,18 (-0,35; -0,003)	6 (3; 334)	TAK*

*parametry OR, RD, NNT oraz istotność statystyczna obliczone przez analityków

3.8.3. Czas do progresji (pogorszenia wyniku) 6MWD

Badanie 007

Zgodnie z obliczeniami autorów publikacji *Bushby 2014* odnotowano 48-% zmniejszenie ryzyka wystąpienia utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku testu 6MWD, a zatem istotne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby w grupie ATA (HR=0,52; nominalna p-wartość=0,039). Zbliżone wyniki raportowano w analizie uwzględniającej populację cITT (HR=0,51; nominalna p-wartość=0,033).

Badanie 020

W badaniu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami, mimo wartości HR wskazującej na przewagę grupy ATA (HR=0,75, 95% CI: 0,51; 1,12).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast wykres przedstawiający czas do utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową dla *Badania 007* przedstawiono na rysunku w Załączniku 8.1 (Rysunek 9).

³⁹ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Tabela 12.
Czas do progresji (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	ATA		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
BADANIE 007 – Czas do progresji (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową)								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	ITT	b/d	57	b/d	57	0,52 (b/d)	TAK p=0,039*
<i>Badanie 007 (Bushby 2014, Haas 2015)</i>		cITT	b/d	57	b/d	57	0,51 (b/d)	TAK p=0,0326**
								TAK p=0,0652***
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>		ITT	b/d	114	b/d	114	0,75 (0,51; 1,12)	NIE p=0,160

*wartość nominalna

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

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

3.8.4. Jakość życia związana ze zdrowiem

3.8.4.1. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego

Badanie 020

Ocenę codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego oceniali zarówno rodzice lub opiekunowie, jak i chłopcy chorzy na nmDMD. Po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia oceniano następujące podkategorie: chodzenie, wchodzenie po schodach, ocena kończyn górnych oraz inne (ubieranie się, skakanie, pływanie, jazda na rowerze, itp.).

Poprawa lub stabilizacja w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego w każdej podkategorii wskazywały na przewagę atalurenu. W grupie PLC większy odsetek chorych niż w grupie ATA wykazywał pogorszenie ocenianych podkategorii funkcjonowania fizycznego. W obu przypadkach nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic. Wyniki te należy interpretować z ostrożnością ze względu na odczytanie danych z wykresu.

Szczegółowe wyniki zostały zamieszczone poniżej.

Tabela 13.
Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego (populacja ITT) – odsetek chorych, u których odnotowano poprawę/stabilizację lub pogorszenie

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa/stabilizacja (znaczna poprawa/niewielka poprawa lub bez zmian) funkcjonowania fizycznego*									
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	Chodzenie	84 (77,8)	108	75 (67,0)	112	1,73 (0,95; 3,15)	0,11 (-0,01; 0,23)	NIE
		Wchodzenie po schodach	82 (74,5)	110	73 (69,5)	105	1,28 (0,71; 2,33)	0,05 (-0,07; 0,17)	NIE
		Ocena kończyn górnych	84 (95,5)	88	75 (91,5)	82	1,96 (0,55; 6,96)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
		Inne**	59 (86,8)	68	51 (78,5)	65	1,80 (0,72; 4,50)	0,08 (-0,05; 0,21)	NIE
Pogorszenie funkcjonowania fizycznego*									
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	Chodzenie	24 (22,2)	108	37 (33,0)	112	0,58 (0,32; 1,06)	-0,11 (-0,23; 0,01)	NIE
		Wchodzenie po schodach	28 (25,5)	110	32 (30,5)	105	0,78 (0,43; 1,42)	-0,05 (-0,17; 0,07)	NIE
		Ocena kończyn górnych*	4 (4,5)	88	7 (8,5)	82	0,51 (0,14; 1,81)	-0,04 (-0,11; 0,03)	NIE
		Inne**	9 (13,2)	68	14 (21,5)	65	0,56 (0,22; 1,39)	-0,08 (-0,21; 0,05)	NIE

*dane odczytane z wykresu, obliczenia analityków

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

3.8.4.2. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne

Badanie 020

Ocenę codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne oceniali zarówno rodzice lub opiekunowie, jak i chłopcy chorzy na nmDMD. Po 48 tygodniach od rozpoczęcia leczenia oceniano następujące podkategorie: energia, funkcjonowanie emocjonalne/społeczne, funkcje poznawcze/aktywność w szkole oraz sen.

Zmiany w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne były bardziej zróżnicowane niż w przypadku funkcjonowania fizycznego. W przypadku częstości występowania poprawy/stabilizacji oraz pogorszenia w zakresie energii odnotowano istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść atalurenu. Dla pozostałych ocenianych domen nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Wyniki te należy interpretować z ostrożnością ze względu na odczytanie danych z wykresu.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne (populacja ITT) – odsetek chorych, u których odnotowano poprawę/stabilizację lub pogorszenie

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa/stabilizacja (znaczna poprawa/niewielka poprawa lub bez zmian) funkcjonowania innego niż fizyczne*										
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	Energia*	83 (93,3)	89	69 (83,1)	83	2,81 (1,02; 7,69)	0,10 (0,01; 0,20)	10 (5; 100)	TAK
		Funkcjonowanie emocjonalne/społeczne*	97 (92,4)	105	87 (92,6)	94	0,98 (0,34; 280)	-0,002 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
		Funkcje poznawcze/aktywność w szkole*	100 (96,2)	104	89 (96,7)	92	0,84 (0,18; 3,87)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
		Sen*	87 (95,6)	91	80 (94,1)	85	1,36 (0,35; 5,24)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
Pogorszenie funkcjonowania innego niż fizyczne*										
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	Energia*	6 (6,7)	89	14 (16,9)	83	0,36 (0,13; 0,98)	-0,10 (-0,20; -0,01)	10 (5; 100)	TAK
		Funkcjonowanie emocjonalne/społeczne*	8 (7,6)	105	7 (7,4)	94	1,03 (0,36; 2,94)	0,00 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
		Funkcje poznawcze/aktywność w szkole*	4 (3,8)	104	3 (3,3)	92	1,19 (0,26; 5,45)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
		Sen*	4 (4,4)	91	5 (5,9)	85	0,74 (0,19; 2,84)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE

*dane odczytane z wykresu, obliczenia analityków

3.8.4.3. Zmiana wyniku według kwestionariusza PODCI

Badanie 020

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w przypadku zmiany wyniku według kwestionariusza PODCI.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Zmiana wyniku według kwestionariusza PODCI w porównaniu z wartością początkową

Badanie	Podgrupa	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia* (SD)	N	Średnia* (SD)	N		
Zmiana wyniku – przemieszczanie się/podstawowa zdolność do poruszania się								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ITT	48 tyg.	-8,4 (18,15)	114	-10,1 (18,15)	114	1,70 (-3,01; 6,41)**	NIE p=0,391
	6MWD ≥300 m <400m		-4,6 (b/d)***	47	-8,1 (b/d)***	52	3,5 (b/d)	NIE p=0,213
Zmiana wyniku – Sport/funkcjonowanie fizyczne								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ITT	48 tyg.	-6,5 (18,15)	114	-8,7 (18,15)	114	2,20 (-2,51; 6,91)**	NIE p=0,281
	6MWD ≥300 m <400m		-5,5 (b/d)***	47	-9,7 (b/d)***	52	4,2 (b/d)	NIE p=0,141

*średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów

** obliczenia własne analityków

***dane odczytane z wykresu

3.8.5. Testy sprawnościowe na czas

Badanie 007 – populacja cITT

Zgodnie z wynikami testów sprawnościowych stosowanie ATA wiązało się z mniejszym wydłużeniem czasu potrzebnego do wejścia na 4 stopnie, zejścia z 4 stopni oraz przejścia/przebiegnięcia 10 metrów w porównaniu z grupą PLC. Próg istotności klinicznej dla różnicy między grupami wyznaczono na 0,4 sekundy, co koresponduje z wartością ok. 1,5 sekundy w przypadku skali nieprzekształconej. Na podstawie przedstawionego przedziału ufności (również tego obliczonego przez analityków) dla czasu potrzebnego do wejścia na 4 stopnie (czynność sprawiająca chorym najwięcej trudności w życiu codziennym [Bushby 2014]) można wnioskować, że odnotowane różnice między ATA a PLC znajdowały się na

prugu istotności statystycznej. **Różnica między grupami dla wymienionych powyżej punktów końcowych osiągnęła dodatkowo poziom istotności klinicznej.**

W przypadku czasu potrzebnego na zmianę pozycji z leżącej na stojącą różnica między grupą ATA i PLC nie była istotna statystycznie. Przed rozpoczęciem leczenia 23% chorych nie było zdolnych do wykonania ocenianego ruchu w czasie założonych 30 sekund, co ograniczyło możliwość wykazania jakiegokolwiek efektu leczenia za pomocą wspomnianego testu. Dla porównania, w przypadku pozostałych testów sprawnościowych odsetek takich chorych wynosił do 3% [Bushby 2014].

Przyjmuje się, że czas potrzebny na wejście po 4-stopniach powyżej 6 sekund, oznacza większe prawdopodobieństwo wystąpienia 10-% progresji 6MWD, natomiast powyżej 8 sekund – większe prawdopodobieństwo utraty możliwości poruszania się w ciągu roku [Bushby 2014]. Zgodnie z analizą wykonaną przez EMA (*Haas 2015*) wyniki TFT w ograniczonym stopniu potwierdzały wynik pierwszorzędowego punktu końcowego, jednak ich ocena wydaje się konieczna. Nawet niewielki efekt odczuwany jest jako znaczący dla opiekunów chorego – przedłużony czas zachowania sprawności rąk i dłoni pozwala choremu jeść i pić, co jest jednoznaczne z ogromnym osiągnięciem w przypadku choroby zaawansowanej [Haas 2015].

Ponadto w publikacji *Haas 2015* przedstawiono wyniki dla skali przekształconej dla każdego z wyników TFT, jednak wnioskowanie na ich podstawie nie różniło się od wniosków opracowanych w skali oryginalnej, w związku z tym odstąpiono od ich prezentacji.

Badanie 020 – populacja ITT i podgrupy

W populacji ITT oraz w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 300 m < 400 m **odnotowano istotną** statystycznie różnicę kombinacji liniowej złożonego wyniku punktu końcowego TTF między ATA i PLC, wskazującą na przewagę grupy badanej.

W populacji ITT oraz w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 300 m < 400 odnotowano **istotną klinicznie** i statystycznie przewagę ATA nad PLC w odniesieniu do czasu potrzebnego na zejście po 4 stopniach. Dodatkowo różnica między grupami we wspomnianej podgrupie była również istotna statystycznie i klinicznie w przypadku wejścia po 4 stopniach. W populacji ITT czas potrzebny na wejście po 4 stopniach był krótszy w grupie ATA niż PLC, jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Czas potrzebny na przebycie 10 metrów w populacji ITT był krótszy w grupie ATA niż w grupie PLC, a różnice między grupami obserwowano przez cały okres badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, jednak w przypadku podgrupy 6MWD ≥ 300 m < 400 różnica była **istotna klinicznie** na korzyść grupy badanej.

Metaanaliza *Badania 007* i *Badania 020* – populacja ADP oraz podgrupa

Zgodnie z wynikiem metaanalizy, zarówno w podgrupie ADP, jak w grupie z początkowym wynikiem 6MWD wynoszącym od ≥ 300 m do < 400 m różnica między grupą ATA i PLC w wynikach wszystkich testów sprawnościowych na czas była istotna statystycznie. Niemal we wszystkich przypadkach różnica ta była także istotna klinicznie (wyjątek stanowił wynik 10-metrowego biegu/marszu w grupie ADP, który znajdował się **na granicy istotności klinicznej**).

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano poniżej, natomiast wykresy przedstawiające zmianę w wynikach testów sprawnościowych w porównaniu z wartościami początkowymi dla metaanalizy *Badania 007* i *Badania 020* przedstawiono na rysunkach w Załączniku 8.1 (Rysunek 10, Rysunek 11).

Tabela 16.

Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (populacja cITT)

Badanie (publikacja)###	Podgrupa	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS	MMRM		
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N			MD (95% CI)	MD (%)	IS
BADANIE 007 – Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi											
Wejście po 4 stopniach											
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	cITT	48 tyg.	2,4 [████████]	57	4,8 [████████]	57	-2,4 (-4,9; 0,0)	NIE	-2,6 [████████]	-50	TAK [████████]
							-2,40 (-4,77; -0,03)#	TAK#			
Zejście po 4 stopniach											
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	cITT	48 tyg.	2,4 [████████]	57	4,1 [████████]	57	-1,6 (-4,3; 1,0)	NIE	-1,8 [████████]	-41	NIE [████████]
							-1,70 (-4,29; 0,89) #	NIE#			
10-metrowy marsz lub bieg											
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	cITT	48 tyg.	1,7 [████████]	57	3,2 [████████]	57	-1,5 (-3,7; 0,7)	NIE	-1,7 [████████]	-47	NIE [████████]
							-1,50 (-3,75; 0,75) #	NIE#			
Wstawanie z pozycji leżącej											
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	cITT	48 tyg.	3,2 (5 [████████])	57	3,2 [████████]	57	-0,01 (-2,3; 2,3)	NIE	-0,1 [████████]	0	NIE [████████]
							0,00 (-2,42; 2,42) #	NIE#			
BADANIE 020 – Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (podane średnie zostały obliczone metodą najmniejszych kwadratów)											
Kombinacja liniowa złożonego punktu końcowego TTF											
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ITT (analiza <i>post-hoc</i>)	48 tyg.	b/d	110	b/d	107	-1,6 (-3,1; -0,2)	TAK p=0,023	n/d		
	6MWD ≥300 m <400 m		b/d	47	b/d	50	-3,5 (-5,6; -1,5)	TAK p=0,0007			

Badanie (publikacja)###	Podgrupa	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS	MMRM		
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N			MD (95% CI)	MD (%)	IS
Wejście po 4 stopniach											
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ITT#	48 tyg.	3,88 (7,05)	114	5,31 (7,05)	114	-1,43 (-3,26; 0,40)	NIE p=0,058	n/d		
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	6MWD ≥300 m <400 m#		2,27 (6,24)	47	5,73 (6,35)	52	-3,46 (-5,94; -0,98)	TAK p=0,003			
Zejście po 4 stopniach											
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ITT#	48 tyg.	2,78 (7,37)	114	4,75 (7,37)	114	-1,97 (-3,88; -0,06)	TAK p=0,012	n/d		
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	6MWD ≥300 m <400 m#		0,54 (6,31)	47	4,90 (6,42)	52	-4,36 (-6,87; -1,85)	TAK p=0,0002			
10-metrowy marsz lub bieg											
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ITT#	48 tyg.	2,36 (6,41)	114	3,43 (6,41)	114	-1,07 (-2,73; 0,59)	NIE p=0,117	n/d		
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	6MWD ≥300 m <400 m#		0,92 (5,42)	47	2,76 (5,48)	52	-1,84 (-3,99; 0,31)	NIE p=0,066			
METAANALIZA BADANIA 007 i BADANIA 020 – Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi											
Wejście po 4 stopniach											
<i>Badanie 007 i Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ADP	48 tyg.	b/d	146	b/d	145	-1,6 (-2,9; -0,3)	TAK p=0,018	n/d		
<i>Badanie 007 i Badanie 020 (Goemans 2016)</i>	6MWD ≥300 m <400 m		b/d	b/d*	b/d	b/d*	-3,4 (b/d)	TAK p<0,001			
Zejście po 4 stopniach											

Badanie (publikacja)###	Podgrupa	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS	MMRM		
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N			MD (95% CI)	MD (%)	IS
<i>Badanie 007 i Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ADP	48 tyg.	b/d	146	b/d	145	-2,0 (-3,4; -0,6)	TAK p=0,004	n/d		
<i>Badanie 007 i Badanie 020 (Goemans 2016)</i>	6MWD ≥300 m <400 m		b/d	b/d*	b/d	b/d*	-4,3 (b/d)	TAK p<0,001			
10-metrowy marsz lub bieg											
<i>Badanie 007 i Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	ADP	48 tyg.	b/d	146	b/d	145	-1,4 (-2,6; -0,2)	TAK p=0,025	n/d		
<i>Badanie 007 i Badanie 020 (Goemans 2016)</i>	6MWD ≥300 m <400 m		b/d	b/d*	b/d	b/d*	-2,2 (b/d)	TAK p=0,008			

na podstawie obliczeń analityków

###w publikacjach *Haas 2015* oraz w *ESD 2015* przedstawiono bardziej szczegółowe dane niż w publikacji *Bushby 2014*, w związku z czym postanowiono wykorzystać jedynie danych z dwóch pierwszych publikacji; publikację *Haas 2015* traktowano jako bardziej wiarygodną, gdyż została opublikowana (przez EMA), a zatem ewentualne rozbieżności w wynikach rozstrzygano na korzyść publikacji *Haas 2015*

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

3.8.6. Zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach

3.8.6.1. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach

Badanie 020

W *Badaniu 020* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odsetku chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach. Należy jednak podkreślić, że chorzy leczeni atalurem częściej utrzymywali zdolność do wejścia/zejścia po 4 stopniach niż chorzy w grupie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach

Badanie	OBS	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wejścia po 4 stopniach*								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	13 (11,4)	114	23 (20,2)	114	0,51 (0,24; 1,06)	-0,09 (-0,18; 0,01)	NIE
Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do zejścia po 4 stopniach*								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	12 (10,5)	114	21 (18,4)	114	0,52 (0,24; 1,12)	-0,08 (-0,17; 0,01)	NIE

*obliczenia własne analityków, analiza *post-hoc*

3.8.6.2. Czas do utraty zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach

Badanie 020

Czas do utraty zdolności do wejścia/zejścia po 4 stopniach nie był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ATA w porównaniu z grupą PLC, mimo że wartość parametru HR wskazywała na korzyść grupy badanej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 18.

Czas do utraty zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach

Badanie (publikacja)	ATA		PLC		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [tyg.]	N	Mediana (95% CI) [tyg.]	N		
Czas do utraty zdolności do wejścia po 4 stopniach*						
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	b/d	114	b/d	114	0,54 (0,27; 1,06)	NIE p=0,0745
Czas do utraty zdolności do zejścia po 4 stopniach						
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	b/d	114	b/d	114	0,53 (0,26; 1,08)	NIE p=0,0802

*analiza *post-hoc*

3.8.7. Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się

Badanie 007 – populacja ITT oraz podgrupy

Chorzy leczeni atalurem rzadziej doświadczali utraty zdolności samodzielnego poruszania się w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC, jednak zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupach nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. W grupie chorych z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 400 m w obu grupach chorzy zachowali zdolność do samodzielnego poruszania się.

Badanie 020 – populacja ITT oraz podgrupy










Podobne wnioski jak w przypadku *Badania 007* można wyciągnąć w odniesieniu do *Badania 020* – chorzy w grupie ATA rzadziej niż chorzy w grupie PLC tracili zdolność do samodzielnego poruszania się, jednak nie udało się wykazać istotnej statystycznie różnicy między grupami. W grupie chorych z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 400 m w obu grupach chorzy zachowali zdolność do samodzielnego poruszania się.

Metaanaliza *Badania 007* i *Badania 020* – podgrupa

[Redacted content]

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 19.
Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się

Badanie	OBS	Podgrupa	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
BADANIE 007 – Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się*										
<i>Badanie 007 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	ITT	4 (7,0)	57	6 (10,5)	57	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
		6MWD <300 m	4 (26,7)	15	4 (30,8)	13	0,82 (0,16; 4,23)	-0,04 (-0,38; 0,30)	n/d	NIE
		6MWD ≥300 m <400 m	0 (0,0)	22	2 (9,1)	22	0,13 (0,01; 2,13)	-0,09 (-0,23; 0,05)	n/d	NIE
		6MWD ≥400 m	0 (0,0)	20	0 (0,0)	22	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się*										
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	ITT	9 (7,9)	114	14 (12,3)	114	0,61 (0,25; 1,48)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		6MWD <300 m	9 (37,5)	24	10 (47,6)	21	0,66 (0,20; 2,17)	-0,10 (-0,39; 0,19)	n/d	NIE
		6MWD ≥300 m <400 m	0 (0,0)	47	4 (7,7)	52	0,14 (0,02; 1,03)	-0,08 (-0,16; 0,003)	n/d	NIE
		6MWD ≥400 m	0 (0,0)	43	0 (0,0)	41	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
METAANALIZA BADANIA 007 i BADANIA 020 – Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się*										
<i>Badanie 007 i Badanie 020 (ESD 2015)</i>	48 tyg.									

*obliczenia własne analityków na podstawie zsumowanej liczby chorych podanej przez autorów publikacji; analiza *post-hoc*

3.8.8. Aktywność fizyczna

Monitoring aktywności chorych w codziennym środowisku chorego przeprowadzono za pomocą krokomierza zainstalowanego na kostce przez okres około 9 kolejnych dni po każdej wizycie kontrolnej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą ATA i PLC w zmianie długości czasu spędzonego na aktywności (niezależnie od stopnia). Można było jednak zaobserwować pozytywny trend na korzyść ATA.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 20.

Zmiana długości czasu spędzonego na aktywności w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	Brak aktywności (0 kroków/minutę)	2,78 (b/d)	57	4,08 (b/d)	57	-1,30 (-5,51; 2,90)	NIE
		Niska aktywność (1-15 kroków/minutę)	-1,12 (b/d)	57	-1,11 (b/d)	57	-0,01 (-2,90; 2,88)	NIE
		Umiarkowana aktywność (16-30 kroków/minutę)	-0,69 (b/d)	57	-1,92 (b/d)	57	1,23 (-0,25; 2,71)	NIE
		Wysoka aktywność (>30 kroków/ minutę)	-0,96 (b/d)	57	-1,03 (b/d)	57	0,07 (-1,18; 1,31)	NIE

3.8.9. Ocena aktywności według kwestionariusza NSAA

3.8.9.1. Zmiana całkowitego wyniku według kwestionariusza NSAA

Badanie 020

W *Badaniu 020* wykorzystano dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy (NSAA), którego celem było przedstawienie kolejnych dowodów potwierdzających korzystne zmiany w czynności mięśni, dzięki zastosowaniu atalurenu. Ocenę tego punktu końcowego zasugerowano w wytycznych wydanych przez EMA dotyczących oceny produktów leczniczych stosowanych w terapii DMD. Oceny według 6MWT i NSAA wzajemnie się dopełniają, gdyż 6MWT ocenia wytrzymałość, natomiast NSAA ocenia szerszy zakres funkcji, istotnych w życiu codziennym chorych, w szczególności u chłopców w wieku szkolnym.

W przypadku zmiany całkowitego wyniku po przekształceniu liniowym według kwestionariusza NSAA istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWD od ≥ 300 m do < 400 m. Poprawę odnotowano także w populacji ITT, jednak nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy. Takie same wnioski można wyciągnąć w przypadku zmiany wyniku całkowitego według kwestionariusza NSAA (wynik bez przekształcenia liniowego).

Szczegółowe dane znajdują się poniżej i na rysunku w Załączniku 8.1 (Rysunek 12).

Tabela 21.

Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ATA		PLC		MD (95%CI)	IS
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	48 tyg.	Zmiana całkowitego wyniku po przekształceniu liniowym wg kwestionariusza NSAA	ITT	b/d	114	b/d	114	1,5 (-1,2; 4,2)	NIE p=0,268
			6MWD ≥ 300 m < 400 m	b/d	47	b/d	52	4,3 (0,2; 8,4)	TAK p=0,041
		Zmiana całkowitego wyniku wg kwestionariusza NSAA	ITT	b/d	114	b/d	114	0,8 (-0,2; 1,8)	NIE p=0,128
			6MWD ≥ 300 m < 400 m	b/d	47	b/d	52	1,7 (0,1; 3,3)	TAK p=0,037

* średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

3.8.9.2. Procentowa utrata zdolności do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA

Badanie 020

W *Badaniu 020* przedstawiono procentową utratę zdolności do wykorzystywania aktywności według kwestionariusza NSAA. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji różnica między grupą ATA a grupą PLC była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Redukcja ryzyka utraty zdolności do wykonywania aktywności wg kwestionariusza NSAA wyniosła 31% w populacji ITT oraz 46% w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 300 m < 400 m.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Procentowa utrata zdolności do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ATA		PLC		RR (95%CI)	IS
				Średnia [%] (SD)	N	Średnia [%] (SD)	N		
Badanie 020 (McDonald 2017)	48 tyg.	Procentowa utrata zdolności do wykonywania czynności wg kwestionariusza NSAA*	ITT	12,9 (b/d)	114	18,8 (b/d)	114	0,687 (0,516; 0,914)**	TAK p=0,010
			6MWD ≥300 m <400 m	14,3 (b/d)	47	25,3 (b/d)	52	0,537 (0,335; 0,862)	TAK p=0,010

*analiza *post-hoc*

**co odpowiada utracie 203 punktów na 1665 oraz 294 punktów na 1656, odpowiednio w grupie ATA i w grupie PLC

3.8.9.3. Odsetek chorych, którzy utracili do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA

Badanie 020

W grupie przyjmującej ATA u niższego odsetka chorych niż w grupie PLC odnotowano utratę zdolności do wykonywania czynności ocenianych kwestionariuszem NSAA (z wyjątkiem podnoszenia głowy i stania na lewej nodze). Dla żadnej z 17 ocenianych aktywności według kwestionariusza NSAA nie obserwowano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przedstawione dane wiążą się jednak z określoną niepewnością ze względu na ich odczyt z wykresu.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej i na rysunku w Załączniku 8.1 (Rysunek 13).

Tabela 23.

Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odsetek chorych, którzy utracili do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA*									
Badanie 020 (McDonald 2017)	48 tyg.	Podskoczenie na prawej nodze	17 (22,4)	76	26 (33,3)	78	0,58 (0,28; 1,18)	-0,11 (-0,25; 0,03)	NIE
		Podskoczenie na lewej nodze	22 (27,8)	79	24 (30,4)	79	0,88 (0,44; 1,76)	-0,03 (-0,17; 0,12)	NIE
		Stanie na piętach	13 (18,1)	72	20 (27,4)	73	0,58 (0,26; 1,29)	-0,09 (-0,23; 0,04)	NIE
		Wstanie z podłogi	12 (13,2)	91	19 (21,8)	87	0,54 (0,25; 1,20)	-0,09 (-0,20; 0,02)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Bieg	16 (16,3)	98	21 (22,3)	94	0,68 (0,33; 1,40)	-0,06 (-0,17; 0,05)	NIE
		Skakanie	14 (15,7)	89	25 (27,2)	92	0,50 (0,24; 1,04)	-0,11 (-0,23; 0,004)	NIE
		Podniesienie głowy	6 (5,8)	103	5 (4,8)	105	1,24 (0,37; 4,19)	0,01 (-0,05; 0,07)	NIE
		Zejście z podestu lewą nogą	17 (16,2)	105	25 (24,3)	103	0,60 (0,30; 1,20)	-0,08 (-0,19; 0,03)	NIE
		Zejście z podestu prawą nogą	15 (14,6)	103	21 (20,4)	103	0,67 (0,32; 1,38)	-0,06 (-0,16; 0,05)	NIE
		Wejście na podest lewą nogą	15 (16,1)	93	21 (22,8)	92	0,65 (0,31; 1,36)	-0,07 (-0,18; 0,05)	NIE
		Wejście na podest prawą nogą	14 (15,4)	91	25 (26,9)	93	0,49 (0,24; 1,03)	-0,11 (-0,23; 0,002)	NIE
		Stanie na prawej nodze	10 (9,0)	111	11 (10,2)	108	0,87 (0,35; 2,15)	-0,01 (-0,09; 0,07)	NIE
		Stanie na lewej nodze	10 (8,9)	112	8 (7,5)	106	1,20 (0,46; 3,17)	0,01 (-0,06; 0,09)	NIE
		Siadanie	1 (0,9)	112	4 (3,5)	114	0,25 (0,03; 2,25)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NIE
		Wstawanie z krzesła	10 (9,7)	103	19 (18,8)	101	0,46 (0,20; 1,05)	-0,09 (-0,19; 0,004)	NIE
		Chodzenie	6 (5,3)	114	11 (9,6)	114	0,52 (0,19; 1,46)	-0,04 (-0,11; 0,02)	NIE
		Stanie	5 (4,4)	113	9 (7,9)	114	0,54 (0,18; 1,66)	-0,03 (-0,10; 0,03)	NIE

*dane odczytane z wykresu

3.8.10. Czas spędzony na wózku inwalidzkim

Średni odsetek dni spędzonych na wózku inwalidzkim określony przez chorego wynosił na początku badania 13,2% w grupie ATA i w grupie PLC. W grupie leczonej ATA liczba dni spędzonych na wózku inwalidzkim wzrosła o 4%, natomiast w grupie PLC odsetek ten był znacznie wyższy i wynosił 11,5%, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Nie jest możliwa ocena istotności klinicznej dla ocenianego punktu końcowego, przy czym należy wskazać, że punkt ten ma szczególne znaczenie dla chorego i jego opiekunów.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 24.
Procentowa zmiana liczby dni spędzonych na wózku inwalidzkim w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie (publikacja)	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Zmiana liczby dni spędzonych na wózku inwalidzkim w porównaniu z wartościami początkowymi							
<i>Badanie 007 (Bushby 2014, EMA 2014)</i>	48 tyg.	4,0 (25,90)	57	11,5 (27,33)	57	-7,5 (-17,27; 2,27)*	NIE

*wartości SD obliczono na podstawie przedziałów ufności przedstawionych w publikacji źródłowej (95% CI dla grupy ATA: -2,77; 10,68; 95% CI dla grupy PLC: 4,36; 18,54)

3.8.11. Przypadkowe upadki

W grupie leczonej ATA przypadkowe upadki występowały istotnie statystycznie rzadziej w niż w grupie przyjmującej PLC. Należy podkreślić, że przypadkowe upadki są najczęstszą przyczyną złamań kończyn u chorych na DMD, a około 35-40% złamań dolnych kończyn skutkuje stałą utratą możliwości poruszania się.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono poniżej.

Tabela 25.
Zmiana częstości występowania przypadkowych upadków w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie (publikacja)	OBS	ATA		PLC		RR (95% CI)	IS
		Liczba upadków/dzień (SD)	N	Liczba upadków/dzień (SD)	N		
Zmiana częstości występowania przypadkowych upadków							
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	-0,06 (████)	57	0,20 (████)	57	0,38 (0,16; 0,94)	TAK (████)

*dane przedstawione w publikacji *ESD 2015*, w publikacji *EMA 2014* podano mniej dokładne dane, tj. liczba upadków/dzień w grupie ATA i PLC wynosiła odpowiednio -0,04 i 0,18 – nie podano wartości SD

3.8.12. Badania miometryczne

3.8.12.1. Siła mięśniowa

Zmianę siły mięśni kończyn górnych i dolnych analizowano z wykorzystaniem ręcznego miometru zgodnie z wystandaryzowanymi procedurami. Grupy mięśni poddane badaniu miometrycznemu obejmowały zginacze i prostowniki stawu kolanowego, zginacze

i prostowniki stawu łokciowego oraz ramienia. Dla każdego mięśnia, symetrycznie po obu stronach ciała wykonywano po 3 pomiary.

W populacji ITT raportowane różnice zmian między ATA a PLC były niewielkie, co wskazuje na nieznaczne pogorszenie wyników badania miometrycznego w czasie 48 tygodni. Obserwowane różnice wskazały na mniejszy stopień pogorszenia siły mięśni u chorych w grupie ATA, jednak nie osiągnęły one progu istotności klinicznej (2 funty) ani statystycznej.

Zgodnie z wynikami obserwacji naturalnego przebiegu choroby wskazano, że największy ubytek siły mięśniowej u chorych na DMD następuje przed 7. rokiem życia. Stosowanie ATA umożliwiającego wytwarzanie dystrofiny, pozwala zachować sprawność mięśni, jednak w wyniku terapii nie należy oczekiwać wzrostu siły mięśniowej. W związku z powyższym tylko u młodszych chorych (<7 lat) wyniki badań miometrycznych mogą stanowić wiarygodny wskaźnik stabilizacji funkcji mięśniowych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 26.

Zmiana siły mięśniowej w porównaniu z wartościami początkowymi oceniana w badaniu miometrycznym (populacja ITT)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD) [funt]	N	Średnia (SD) [funt]	N		
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	Zgięcie kolana	ITT	-0,07 (b/d)	57	0,38 (b/d)	57	-0,46 (-1,66; 0,75)	NIE
		Wyprost kolana		-0,63 (b/d)	57	-1,85 (b/d)	57	1,22 (-0,15; 2,59)	NIE
		Zgięcie łokcia		-0,10 (b/d)	57	-0,35 (b/d)	57	0,25 (-0,41; 0,91)	NIE
		Wyprost łokcia		0,10 (b/d)	57	-0,51 (b/d)	57	0,60 (-0,05; 1,26)	NIE
		Odwodzenie ramienia		-0,08 (b/d)	57	-0,28 (b/d)	57	0,21 (-0,50; 0,90)	NIE

3.9. Ocena skuteczności atalurenu u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat na podstawie *Badania 030*

W 2018 podmiot odpowiedzialny produktu leczniczego Translarna® uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu atalurenu w leczeniu chorych na nmDMD od 2 r.ż. na podstawie *Badania 030* (jednoramienne badanie otwarte, II fazy). W badaniu ataluren podawano w dawce 40 mg/kg u chorych na nmDMD od 2 do 5 r.ż. Pierwotnie *Badanie 030* zaprojektowano jako badanie otwarte oceniające farmakokinetykę atalurenu (4 tygodnie). Okres obserwacji w badaniu został wydłużony o 48 tygodni. Dostępne są dane do 52. tygodnia [EMA 2018, EMA 2019].

Podmiot odpowiedzialny, korzystając z dotychczasowych doświadczeń i mając na uwadze mechanizm działania atalurenu, w *Badaniu 030* oceniał punkty końcowe, które wykażą efekt w funkcjonowaniu chorego, a nie we wzroście siły mięśniowej. Dodatkowo uznaje się, że test 6MWT nie jest wiarygodnym narzędziem oceny u chłopców poniżej 5 r.ż., w związku z czym w *Badaniu 030* oceniano testy sprawnościowe na czas oraz przeprowadzono ocenę na podstawie kwestionariusza NSAA [EMA 2018].

W publikacji EMA 2018, mimo że badanie zostało zaprojektowane jako jednoramienne, jego wyniki zestawiono z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu DMD uzyskanymi od międzynarodowej grupy badawczej ds. chorób nerwowo-mięśniowych (CINRG, ang. *Cooperative International Neuromuscular Research Group*). Historyczna grupa kontrolna z CINRG została określona w publikacji EMA jako porównywalna do populacji z *Badania 030*, mimo że populacje różniły się pod względem stosowania kortykosteroidów (odpowiednio 29% i 42,9%) i masy ciała (przy porównywalnym między grupami współczynnika BMI). W związku z tym wyniki zestawienia należy interpretować z ostrożnością, ponieważ masa ciała potencjalnie może mieć wpływ na dawkę leku jaką chorzy stosowali, a stosowanie kortykosteroidów, szczególnie w pierwszych latach leczenia, może mieć wpływ na progresję choroby [EMA 2018].

Badanie 030 nie zostało opublikowane jeszcze w pełnym tekście, jednak jego wyniki przedstawiła EMA w dokumentach wydanych w 2018 i 2019 roku. Charakterystyka *Badania 030* oraz historycznej grupy kontrolnej z CINRG znajduje się w Załączniku (Rozdział 8.5.3).

Ze względu na fakt, że przedstawione porównanie należy traktować jedynie jako zestawienie danych z jednoramiennego *Badania 030* oraz grupy historycznej, odstąpiono od oceny istotności statystycznej.

W publikacji *EMA 2019*, przedstawiono jedynie wyniki dla atalurenu (nie zestawiano ich z danymi dla grupy kontrolnej CINRG) dla 52 tygodni.

Na podstawie powyższych publikacji (*EMA 2019* i *EMA 2018*) oceniano następujące kategorie punktów końcowych (odpowiednio dla 28 tyg. w zestawieniu z naturalnym przebiegiem choroby i 52 tyg. – dane wyłącznie dla atalurenu):

- ⊕ testy sprawnościowe na czas;
- ⊕ ocena aktywności według kwestionariusza NSAA;
- ⊕ smakowitość.

W przypadku rozbieżności wyników w wykorzystanych publikacjach, wykorzystywano dane z najbardziej aktualnej z nich.

3.9.1. Testy sprawnościowe na czas

Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby

Poprawa wyników testów sprawnościowych na czas jest oczekiwanym efektem obserwowanym w czasie naturalnego przebiegu DMD w ocenianej grupie wiekowej w *Badaniu 030*, co potwierdzają dane przedstawione w grupie CINRG. Dla każdego z ocenianych wyników odnotowano nieznaczną poprawę wyników, tj. skrócenie czasu potrzebnego na wykonanie danej czynności [EMA 2018].

W grupie CINRG średni czas na wejście po 4 stopniach po 28. tygodniach uległ poprawie o 1,30 s (wartość początkowa wynosiła 7,30 s), co oznaczało poprawę o ok. 18%. Wśród chorych w *Badaniu 030* odnotowano poprawę w porównaniu z wartością początkową (7,4 s) o 2,1 s, tj. o ok. 28%. Wynik ten autorzy publikacji oceniają jako dowód na korzyści kliniczne płynące ze stosowania atalurenu [EMA 2018]. Ponadto wynik dla grupy ATA w porównaniu z wartością początkową można uznać za **istotny klinicznie**.

Po 28 tygodniach w grupie CINRG średni czas potrzebny na 10-metrowy bieg lub marsz uległ nieznaczącej poprawie w porównaniu z wartością początkową, która wynosiła 7,32 s. Średnia zmiana w porównaniu z wartością początkową wyniosła 0,32 s, co jest równoznaczne

z poprawą na poziomie 4%. W *Badaniu 030* poprawa wyniku w porównaniu z wartością początkową (6,7 s) była niemal dwukrotnie większa niż w grupie CINRG i wynosiła 0,6 s (8,9%), co oznacza jednocześnie ponad dwukrotnie większą poprawę niż w grupie CINRG. Różnicę tę autorzy publikacji określają jako korzyść kliniczną [EMA 2018].

Czas potrzebny na wstanie z pozycji leżącej uznaje się za wczesny czynnik wskazujący na progresję u chorych na DMD powyżej 7 r.ż. [Mazzone 2016], ale ma również istotne znaczenie w przypadku oceny u młodszych chłopców. Umiejętność ta jest pierwszą, która zostaje utracona w przebiegu DMD. W grupie CINRG średni czas potrzebny na wstanie z pozycji leżącej uległ nieznacznie poprawie w porównaniu z wartością początkową, tj. 0,65 s (wartość początkowa wynosiła 5,68 s, co oznacza poprawę o ok. 11%). Z kolei w *Badaniu 030* średni wynik wynosił 3,3 s i oznaczał poprawę w porównaniu z wartością początkową (7,6 s) o ok. 43%. Przewaga ATA (43% vs 11%) nad brakiem leczenia przyczynowego jest zatem znaczna [EMA 2018]. **Wynik (w porównaniu z wartością początkową) można również uznać za istotny klinicznie.**

Wyniki testów sprawnościowych na czas należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na różnice odnotowane w wartościach początkowych w rozpatrywanych grupach [EMA 2018].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi – porównanie wyników z *Badania 030* i *CINRG*

Badanie	OBS	ATA		Naturalny przebieg choroby		MD*
		Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N	
Wejście po 4 stopniach						
<i>Badanie 030 i CINRG (EMA 2018)</i>	28 tyg.	-2,1 (5,07)	12	-1,30 (3,48)	28	-0,80
10-metrowy marsz lub bieg						
<i>Badanie 030 i CINRG (EMA 2018)</i>	28 tyg.	-0,6 (1,44)	12	-0,32 (1,58)	31	-0,28
Wstawanie z pozycji leżącej						
<i>Badanie 030 i CINRG (EMA 2018)</i>	28 tyg.	-3,3 (6,70)	12	-0,65 (2,62)	25	-2,65

*obliczenia własne analityków, wartości SD zaokrąglone do dwóch miejsc po przecinku

Ocena skuteczności atalurenu (wyniki wyłącznie dla *Badania 030*)

W przypadku wejścia po 4 stopniach odnotowano poprawę w wyniku w 52. tygodniu w porównaniu z wartością początkową o 2,6 s, co stanowiło jednocześnie poprawę wyniku o 23,36%. Czas potrzebny na zejście po 4 stopniach był istotnie statystycznie krótszy w 52. tygodniu w porównaniu z wartością początkową o 2,2 s, co oznaczało poprawę wyniku o 24,22%. Istotnemu statystycznie skróceniu uległ także czas potrzebny na 10-metrowy marsz lub bieg (zmiana wynosiła 1,1 s, czyli odpowiednio 14,54%). Poprawił się także czas potrzebny na wstanie z pozycji leżącej, tj. zmiana wynosiła 3,1 s, co było równoznaczne z poprawą o 21,40% [EMA 2019]. Wyniki te (oprócz 10-metrowego marszu lub biegu) w porównaniu z wartościami początkowymi uznaje się za **istotne klinicznie**.

Według autorów publikacji *EMA 2019* nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na podstawie tych danych ze względu na brak grupy kontrolnej oraz na ciągły rozwój chorych, który może mieć wpływ na uzyskiwanie lepszych wyników wraz z wiekiem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie	OBS	ATA				Różnica średnich (SD)*	IS
		Wartość początkowa, średnia (SD) [s]	N	Wartość końcowa, średnia (SD) [s]	N		
Wejście po 4 stopniach							
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	52 tyg.	7,1 (6,95)	14	4,5 (2,41)	14	-2,6 (-5,5; 0,2)	NIE**
Zejście po 4 stopniach							
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	52 tyg.	7,5 (3,95)	13	5,3 (3,40)	13	-2,2 (-3,07; -0,6)	TAK***
10-metrowy marsz lub bieg							
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	52 tyg.	6,6 (2,37)	14	5,5 (1,65)	14	-1,1 (-1,9; -0,4)	TAK^
Wstawanie z pozycji leżącej							
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	52 tyg.	7,2 (7,21)	14	4,1 (1,61)	14	-3,1 (-6,8; 0,7)	NIE^^

*na podstawie wartości wskazanych przez autorów

**procentowa zmiana wyniku, zgodnie z obliczeniami autorów publikacji, została oceniona jako istotna statystycznie na podstawie podanych przedziałów ufności: -23,36% (95% CI: -38,52; -8,21)

***procentowa zmiana wyniku, zgodnie z obliczeniami autorów publikacji, została oceniona jako istotna statystycznie na podstawie podanych przedziałów ufności: -24,22% (95% CI: -41,33; -7,10)

^procentowa zmiana wyniku, zgodnie z obliczeniami autorów publikacji, została oceniona jako istotna statystycznie na podstawie podanych przedziałów ufności: -14,54% (95% CI: -23,12; -5,96)

^^procentowa zmiana wyniku, zgodnie z obliczeniami autorów publikacji, została oceniona jako istotna statystycznie na podstawie podanych przedziałów ufności: --21,40% (95% CI: -41,36; -1,45)

3.9.2. Ocena aktywności według kwestionariusza NSAA

Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby

W grupie CINRG wynik 8-składowego kwestionariusza NSAA po 28 tygodniach nie zmienił się w porównaniu z wartością początkową (14 punktów), z kolei wśród chorych w *Badaniu 030* wynik poprawił się o 1,5 punktu w porównaniu z wartością początkową (10,42), co według autorów publikacji, jest dowodem na uzyskiwaną korzyść kliniczną z leczenia ATA w analizowanej podgrupie chorych. W przypadku 3-składowego kwestionariusza NSAA po 28 tygodniach odnotowano wzrost wyniku o 0,09 punktu w grupie CINRG (w porównaniu z wartością początkową wynoszącą 5,91 punktu), natomiast w *Badaniu 030* w tym samym okresie poprawa wyniku była znacznie większa i wynosiła 0,5 punktu (w porównaniu z wartością początkową wynoszącą 5,33 punktu) [EMA 2018].

Mimo że populacje z CINRG oraz *Badania 030* są porównywalne, odnotowano rozbieżności w przypadku oceny według pełnego kwestionariusza NSAA. Wszyscy chorzy z grupy CINRG byli w wieku 4 lat, natomiast chorzy z *Badania 030* w wieku 2-3 lat, co oznacza, że chorzy z *Badania 030* byli mniej sprawni. Potwierdza to ponad 7-punktowa różnica w całkowitym wyniku początkowym według kwestionariusza NSAA między chorymi z grupy CINRG i *Badania 030*. W grupie CINRG całkowity wynik NSAA uległ nieznacznej poprawie (0,64 punktu) w porównaniu z wartością początkową (24 punkty), natomiast w *Badaniu 030* poprawa wyniku była większa – zmiana wyniosła 3,4 punktu od wartości początkowej wynoszącej 16,8 punktu. Autorzy publikacji oceniają różnicę między grupami jako znaczną i podkreślają korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania ATA, mimo wspomnianych ograniczeń występujących dla ocenianego punktu końcowego. Należy jednak mieć na uwadze, że poprawa wyniku może wynikać z faktu, że chorzy z *Badania 030* byli młodsi, w związku z czym, w czasie badania byli w trakcie osiągania nowych zdolności do wykonywania aktywności ocenianych kwestionariuszem NSAA – jednocześnie w grupie CINRG wynik ten był zbliżony do wartości początkowej, ponieważ chłopcy z tej grupy już osiągnęli pewną sprawność fizyczną i nie uległa ona znacznej poprawie [EMA 2018].

Całkowity wynik po przekształceniu liniowym wg kwestionariusza NSAA oceniany jest od 0 do 100 punktów. W literaturze u chorych na DMD przed 7 r.ż. wskazuje się na roczny wzrost tego wyniku o 4 punkty [Ricotti 2016]. W grupie CINRG poprawa tego wyniku w 28. tygodniu

wynosiła 0,40 punktu od wartości początkowej (66,10 punktu), natomiast w *Badaniu 030* poprawa ta była znacznie większa i wyniosła 8,2 punktu od wartości początkowej (51,2 punktu). Podobnie jak w przypadku wyników częściowych według kwestionariusza NSAA ponownie zaobserwowano korzyść kliniczną (a także potencjalnie istotnie kliniczną poprawę) wynikającą z leczenia atalurem, mimo ograniczeń, o których wspomniano powyżej [EMA 2018].

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ATA		Naturalny przebieg choroby		MD*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
<i>Badanie 030 i CINRG (EMA 2018)</i>	28 tyg.	Zmiana wyniku 8-składowego kwestionariusza NSAA	1,5 (1,45)	12	0,00 (1,61)	11	1,5
		Zmiana wyniku 3-składowego kwestionariusza NSAA	0,5 (0,80)	12	0,09 (0,30)	11	0,41
		Zmiana całkowitego wyniku wg kwestionariusza NSAA	3,4 (4,19)	12	0,64 (3,78)	11	2,76
		Zmiana całkowitego wyniku po przekształceniu liniowym wg kwestionariusza NSAA	8,2 (10,54)	12	0,40 (8,68)	10	7,8

*obliczenia własne analityków

Ocena skuteczności atalurenu (wyniki wyłącznie dla *Badania 030*)

Całkowity wynik wg kwestionariusza NSAA po 52 tygodniach leczenia uległ istotnej statystycznie poprawie w porównaniu z wartością początkową o 5,5 punktu (wartość końcowa wynosiła 21,5 punktu), co jednocześnie oznaczało poprawę o 36,63%. Wynik 8-składowego kwestionariusza NSAA po 52 tygodniach leczenia poprawił się znamienne statystycznie o 2,3 punktu, tj. o 23,31%, a wartość końcowa wynosiła 12,8 punktu. W przypadku 3-składowego kwestionariusza NSAA odnotowano nieznaczną poprawę, o 0,3 punktu (6,31%), przy wartości końcowej wynoszącej 5,6 punktu [EMA 2019].

Według autorów publikacji *EMA 2019* nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na podstawie tych danych ze względu na brak grupy kontrolnej oraz na ciągły rozwój chorych, który może mieć wpływ na uzyskiwanie lepszych wyników wraz z wiekiem.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA względem wartości początkowych

Badanie	OBS	ATA				Różnica średnich (SD)*	IS
		Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N		
Całkowity wynik wg kwestionariusza NSAA							
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	52 tyg.	16,0 (4,66)	14	21,5 (6,48)	13	5,5 (2,9; 8,1)	TAK**
Wynik 8-składowego kwestionariusza NSAA							
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	52 tyg.	10,5 (2,56)	14	12,8 (3,12)	14	2,3 (1,1; 3,5)	TAK***
Wynik 3-składowego kwestionariusza NSAA							
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	52 tyg.	5,4 (0,63)	14	5,6 (0,63)	14	0,3 (-0,1; 0,7)	NIE^

*na podstawie wartości wskazanych przez autorów

**procentowa zmiana wyniku, zgodnie z obliczeniami autorów publikacji, została oceniona jako istotna statystycznie na podstawie podanych przedziałów ufności: 36,63% (95% CI: 19,33; 53,92)

***procentowa zmiana wyniku, zgodnie z obliczeniami autorów publikacji, została oceniona jako istotna statystycznie na podstawie podanych przedziałów ufności: 23,31% (95% CI: 10,07; 36,54)

^procentowa zmiana wyniku, zgodnie z obliczeniami autorów publikacji, została oceniona jako nieistotna statystycznie na podstawie podanych przedziałów ufności: 6,31% (95% CI: -2,08; 14,70)

3.9.3. Smakowość

Ocenę smakowości atalurenu przeprowadzono wśród dzieci lub ich opiekunów, w przypadku, gdy dziecko nie było w stanie udzielić odpowiedzi. Większość ankietowanych (85,7%) nie udzieliła odpowiedzi na pytanie „Jak smakował lek?”. Dziesięciu z 14 respondentów (71,4%) zgadzało się lub zdecydowanie zgadzało się ze stwierdzeniem, mając na uwadze reakcję dziecka, że lek był smaczny. Jedynie dwóch ankietowanych (14,3%) miało problemy w podaniu leku dziecku. Ogólna akceptacja leku była zatem wysoka.

3.10. Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu na podstawie *Badania 019*

Długoterminowa ocena atalurenu jest obecnie w trakcie badań (*Badanie 019*).

Badanie 019 (prowadzone w Europie, Izraelu, Australii i Kanadzie) zaprojektowano jako długoterminowe, otwarte i jednoramienne. Jego celem jest ocena funkcjonowania fizycznego u chorych na nmDMD leczonych atalurenem. Do badania włączono chorych (chodzących oraz niechodzących), którzy uczestniczyli we wcześniejszych badaniach dla ATA, a okres pomiędzy zakończeniem udziału w tych badaniach a włączeniem do *Badania 019* wynosił od 801 do 1334 dni. Docelowo chorzy mają otrzymywać ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę przez maksymalnie 240 tygodni⁴⁰. Do tej pory opublikowano w formie abstraktów konferencyjnych wyniki z pierwszych 48 tygodni badania. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki dla chorych z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się, z których zdecydowana większość stosowała kortykosteroidy (94%) [Mercuri 2016].

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych na podstawie publikacji *Mercuri 2016*:

- ⊕ wyniki uzyskane w czasie 6MWT;
- ⊕ testy sprawnościowe na czas;
- ⊕ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się;
- ⊕ ocena aktywności według kwestionariusza NSAA.

Wyniki zamieszczono w poniższych rozdziałach.

3.10.1. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT (przedstawiona w metrach)

Po 48 tygodniach leczenia atalurenem, zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT wyniosła 41 metrów w porównaniu z wartością początkową (341,6 metra).

⁴⁰ (w publikacji w bazie The U.S. National Institutes of Health wskazano, że badanie będzie trwało 336 tyg.)

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 31.
Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			Średnia (SD) [m]	N
<i>Badanie 019 (Mercuri 2016)</i>	Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT	48 tyg.	-41,0 (48,5)	41

3.10.2. Testy sprawnościowe na czas

Po 48 tygodniach leczenia atalurem zmiana czasu potrzebnego na wstanie z pozycji leżącej u badanych chorych wyniosła średnio 3,3 sekundy (11,4 sekundy na początku badania), natomiast zmiana czasu potrzebnego na pokonanie 10 metrów 1,6 sekundy (8,4 sekundy na początku badania). Wyniki te są spójne z wynikami badań z grupą kontrolną.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			Średnia (SD) [s]	N
<i>Badanie 019 (Mercuri 2016)</i>	Wstawanie z pozycji leżącej	48 tyg.	3,3 (5,4)	30
	10-metrowy marsz lub bieg		1,6 (1,8)	43

3.10.3. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się

Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się w czasie pierwszych 48 tygodni trwania badania wyniósł zaledwie 2%. Wynik ten wydaje się korzystniejszy niż w populacjach ITT leczonych ATA w badaniach z grupą kontrolną.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			n (%)	N
<i>Badanie 019 (Mercuri 2016)</i>	Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się	48 tyg.	1 (2,0)	49

3.10.4. Ocena aktywności według kwestionariusza NSAA

Po 48 tygodniach leczenia atalurem wynik według kwestionariusza NSAA w porównaniu z wartościami początkowymi (19,1 punktu) zmniejszył się o 2,9 punktu. Wynik ten wydaje się korzystniejszy niż w populacjach ITT leczonych ATA w badaniach z grupą kontrolną.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 34.

Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			Średnia (SD)	N
<i>Badanie 019 (Mercuri 2016)</i>	Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA	48 tyg.	-2,9 (3,1)	43

3.11. Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu na podstawie rejestru STRIDE

Długoterminową ocenę skuteczności atalurenu przeprowadzono także na podstawie wyników międzynarodowego rejestru *STRIDE* (dane nadal są zbierane). Wyniki z tego rejestru aktualnie dostępne są jedynie w formie abstraktów konferencyjnych oraz danych od Zamawiającego. Porównano je zarówno z wynikami badania eksperymentalnego (*Badanie 020*), jak i z wynikami opisanego uprzednio badania *CINRG* (rozdział 3.9), w którym analizowano naturalny przebieg nmDMD. W przypadku danych z rejestru *CINRG* wykorzystano metodę *propensity score matching*, aby możliwie najbardziej dopasować populacje z obu badań pod względem wieku, w którym pojawiły się pierwsze objawy choroby oraz czasu stosowania deflazakortu lub innych steroidów. Zestawienie wyników z rejestru *STRIDE* oraz rejestru *CINRG* dotyczyło porównania ataluren + leczenie objawowe vs leczenie objawowe.

W abstrakcie konferencyjnym *Delage 2019a* przedstawiono, że czas ekspozycji na ataluren wnosił od 71,8 do 121,6 pacjentolat, w zależności od przyjętego punktu końcowego, natomiast w abstrakcie konferencyjnym *Delage 2019* podano, że średni czas ekspozycji (SD) na lek wyniósł 372,6 pacjentolat (211,6), a 44,6% badanych przyjmowało ataluren ponad 720 dni. W abstrakcie konferencyjnym *Muntoni 2019*, który został wykorzystany jedynie do opisu metodyki, podano, że chorych obserwowano przez co najmniej 5 lat od chwili włączenia do badania do momentu zgonu lub do momentu wycofania przez chorego zgody na udział

w badaniu (taki okres obserwacji przyjęto dla danych z abstraktu konferencyjnego *Muntoni 2019a* oraz *DZ 2019*).

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych na podstawie abstraktów konferencyjnych *Delage 2019*, *Delage 2019a*, *Muntoni 2019a* oraz *DZ 2019*:

- ⊕ wyniki uzyskane w czasie 6MWT;
- ⊕ testy sprawnościowe na czas;
- ⊕ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się;
- ⊕ zachowanie zdolności do samodzielnego poruszania się.

Wyniki zaprezentowano w poniższych rozdziałach.

3.11.1. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT (przedstawiona w metrach)

Ocena skuteczności atalurenu (wyniki wyłącznie dla *STRIDE*)

Po 48 tygodniach leczenia atalurenem, odległość przebyta w czasie 6MWT uległa skróceniu o 35 metrów w porównaniu z wartością początkową. Wynik ten jest znacznie korzystniejszy (tj. odnotowano mniejsze skrócenie przebytej odległości) w zestawieniu z wynikiem z eksperymentalnego *Badania 020* (tj. -42,2 m u chorych stosujących ATA).

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 35.
Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			Średnia (SD) [m]	N
<i>STRIDE (Delage 2019a)</i>	Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT	48 tyg.**	-35,0 (69,7)*	66

*w abstrakcie podano wynik dla *Badania 020*, który w grupie ATA (N=109) wynosił -42,2 (84,9), a w grupie PLC (N=109) wynosił -57,6 (98,8)

**data odcięcia danych z rejestru – 9 lipca 2018 r.

3.11.2. Testy sprawnościowe na czas

Ocena skuteczności atalurenu (wyniki wyłącznie dla *STRIDE*)

Po 48 tygodniach leczenia atalurem średnie wydłużenie czasu potrzebnego na wejście po 4 stopniach wyniosło 1,2 sekundy, czasu potrzebnego na zejście po 4 stopniach wyniosło 0,5 sekundy, czasu potrzebnego na pokonanie 10 metrów wynosiło 1,6 sekundy, natomiast czasu potrzebnego na wstanie z pozycji leżącej wyniosło 2,9 sekundy (w porównaniu z wartościami początkowymi). Wyniki te każdorazowo są korzystniejsze w zestawieniu z wynikami z eksperymentalnego *Badania 020* (szczegóły pod tabelą), w którym zmiana czasu potrzebnego na wykonanie powyższych czynności była znacznie dłuższa (tj. pogorszenie wyniku było większe).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			Średnia (SD) [s]	N
<i>STRIDE</i> (Delage 2019a)	Wejście po 4 stopniach	48 tyg. ^{^^}	1,2 (2,2)*	47
	Zejście po 4 stopniach		0,5 (1,5)**	40
	10-metrowy marsz lub bieg		1,6 (3,2)***	61
	Wstawanie z pozycji leżącej		2,9 (5,0) [^]	55

*w abstrakcie podano wynik dla *Badania 020*, który w grupie ATA (N=105) wynosił 2,7 (5,3), a w grupie PLC (N=103) wynosił 4,5 (7,3)

**w abstrakcie podano wynik dla *Badania 020*, który w grupie ATA (N=106) wynosił 2,2 (5,3), a w grupie PLC (N=100) wynosił 3,9 (7,9)

***w abstrakcie podano wynik dla *Badania 020*, który w grupie ATA (N=109) wynosił 2,3 (5,2), a w grupie PLC (N=110) wynosił 3,5 (6,4)

[^]w abstrakcie podano wynik dla *Badania 020*, który w grupie ATA (N=101) wynosił 3,8 (6,1), a w grupie PLC (N=96) wynosił 3,9 (6,9)

^{^^} data odcięcia danych z rejestru – 9 lipca 2018 r.

3.11.3. Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się

3.11.3.1. Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się

Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby

Według danych z rejestru *STRIDE* mediana wieku, w którym chorzy leczeni atalurem tracili zdolność do samodzielnego poruszania się, była wyższa w porównaniu z medianą uzyskaną przez chorych nieleczonych atalurem, tj. odpowiednio 14,5 r.ż. oraz 11,0 r.ż. Według doniesień z literatury zwykle zdolność ta zostaje utracona między 8. a 12 r.ż. [Moxley 2010], zatem leczenie atalurem znacznie przyczynia się do wydłużenia tego czasu. Autorzy

publikacji podali, że różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść chorych stosujących ATA w ramach rejestru *STRIDE*).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 37.

Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się – porównanie wyników z rejestru *STRIDE* i badania *CINRG*

Badanie	OBS	ATA		Naturalny przebieg choroby		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [r.ż.]	N*	Mediana (95% CI) [r.ż.]	N*		
Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się							
<i>STRIDE i CINRG (Muntoni 2019a, DZ 2019)</i>	≥5 lat**	14,5 (13,9; niemożliwe do obliczenia)	36	11,0 (10,5; 11,9)	109	0,250 (0,169; 0,372)***	TAK p<0,0001

*wiek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się

**od chwili włączenia do badania do momentu zgonu lub do momentu wycofania przez chorego zgody na udział w badaniu (na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego *Muntoni 2019*)

***analiza metodą Kaplana-Meiera

Ocena skuteczności atalurenu (wyniki wyłącznie dla *STRIDE*)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym *Delage 2019* średnia wieku chorych w chwili utraty zdolności do samodzielnego poruszania się wynosiła 15,5 r.ż. Według doniesień z literatury zwykle zdolność ta zostaje utracona między 8. a 12 r.ż. [Moxley 2010], zatem leczenie atalurenem znacznie przyczynia się do wydłużenia tego czasu.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			Średnia (SE) [r.ż.]	N
<i>STRIDE (Delage 2019)</i>	Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się	372,6 (211,6)*	15,5 (0,3)	207

**czas ekspozycji na lek, pacjentolata (SD), data odcięcia danych z rejestru – 9 lipca 2018 r.

3.11.3.2. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się

Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby

W rejestrze *STRIDE* znacznie niższy odsetek chorych stosujących ATA utracił zdolność do samodzielnego poruszania się w porównaniu z chorymi nieleczonymi atalurem z rejestru *CINRG*, tj. odpowiednio 19,3% vs 59,2% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się – porównanie wyników z rejestru *STRIDE* i badania *CINRG*

Badanie	OBS	ATA		Naturalny przebieg choroby		Różnica w odsetku chorych
		n (%)	N	n (%)	N	
Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się						
<i>STRIDE i CINRG (Muntoni 2019a)</i>	≥5 lat*	36 (19,3)	187	109 (59,2)	184	-39,9

*od chwili włączenia do badania do momentu zgonu lub do momentu wycofania przez chorego zgody na udział w badaniu (na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego *Muntoni 2019*)

3.11.4. Zachowanie zdolności do samodzielnego poruszania się

Ocena skuteczności atalurenu (wyniki wyłącznie dla *STRIDE*)

Połowa chorych ocenianych w ramach rejestru *STRIDE* miała zachowaną zdolność do samodzielnego poruszania się w wieku 16,5 lat. Według doniesień z literatury zwykle zdolność ta zostaje utracona między 8. a 12 r.ż. [Moxley 2010], zatem leczenie atalurem znacznie przyczynia się do wydłużenia tego czasu.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 40.

Odsetek chorych z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się w wieku 16,5 lat

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			Średnia (SE) [r.ż.]	N
<i>STRIDE (Delage 2019)</i>	Odsetek chorych z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się w wieku 16,5 lat	372 (211,6)*	103 (49,8)**	207

*czas ekspozycji na lek, pacjentolata (SD), data odcięcia danych z rejestru – 9 lipca 2018 r.

**w publikacji podano wartość 50%, bez liczby chorych z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się, w związku z tym możliwą wartością jest również liczba 104 chorych (50,2%) – przyjęto jednak konserwatywnie niższą liczbę

3.12. Ocena bezpieczeństwa atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat

Według Cochrane Handbook [Higgins 2011] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Bezpieczeństwo atalurenu u chorych w wieku od 5 lat oceniono na podstawie *Badania 007* oraz *Badania 020* trwających 48 tygodni w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie leczenia;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia;
- ⊕ zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia o ciężkim stopniu nasilenia;
- ⊕ zdarzenia niepożądane według stopnia nasilenia powstałe w czasie leczenia;
- ⊕ zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia według prawdopodobieństwa związku z leczeniem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia (w tym stężenie cholesterolu i trójglicerydów oraz ciśnienie tętnicze krwi przedstawione jako dane ciągłe).

Wszystkie obliczenia w poniższych podrozdziałach zostały wykonane przez analityków. Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

3.12.1. Zgony

Badanie 007

W czasie 48 tygodni nie odnotowano wystąpienia zgonu. Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Częstość występowania zgonów odnotowanych w czasie 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	Zgon	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie leczenia

Badanie 020

Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie 48 tygodni terapii odnotowano jedynie w grupie PLC – u 1 chorego (0,9%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń prawdopodobnie związanych z leczeniem powstałych w czasie 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie leczenia*	0 (0,0)	115	1 (0,9)	115	0,33 (0,01; 8,20)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE

*nieprawidłowa czynność wątroby

3.12.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

Badanie 007

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie 48 tygodni leczenia. Zdarzenia te wystąpiły u 3,5% w grupie ATA i 5,3% w grupie PLC.

Badanie 020

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano w czasie 48 tygodni u takiego samego odsetka chorych w grupie ATA i w grupie PLC (tj. 3,5%), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 43.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	2 (3,5)	57	3 (5,3)	57	0,65 (0,11; 4,07)	-0,02 (-0,09; 0,06)	NIE
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>		4 (3,5)	115	4 (3,5)	115	1,00 (0,24; 4,10)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE

3.12.4. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia powstałe w czasie leczenia

Badanie 020

Zarówno w grupie ATA, jak i w grupie PLC wśród zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia w podziale na poszczególne kategorie MedDRA najczęściej obserwowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, tj. u odpowiednio 3,5% i 6,1%. W grupie ATA pozostałe zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu nie występowały częściej niż u 1,7% chorych. W odniesieniu do żadnego ze zdarzeń nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia w czasie 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Neutropenia	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
BADANIE 020 – Zaburzenia żołądka i jelit								
	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (1,7)	115	1 (0,9)	115	2,02 (0,18; 22,57)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Biegunka	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Zaparcia	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Wymioty	0 (0,0)	115	1 (0,9)	115	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	1 (0,9)	115	2 (1,7)	115	0,50 (0,04; 5,54)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Ból kończyny	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Ból pleców	0 (0,0)	115	1 (0,9)	115	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
	Oslabienie mięśni	0 (0,0)	115	1 (0,9)	115	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	4 (3,5)	115	7 (6,1)	115	0,56 (0,16; 1,95)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
	Progresja choroby	2 (1,7)	115	6 (5,2)	115	0,32 (0,06; 1,63)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
	Abazja	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Gorączka	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Obrzęk obwodowy	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Zaburzenia chodu	0 (0,0)	115	1 (0,9)	115	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	2 (1,7)	115	0 (0,0)	115	7,45 (0,46; 119,90)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
	Ból pourazowy	1 (0,9)	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE

3.12.5. Zdarzenia niepożądane według stopnia nasilenia powstałe w czasie leczenia

Badanie 007

Większość zdarzeń niepożądanych w czasie 48 tygodni leczenia w grupie ATA wystąpiło w umiarkowanym stopniu nasilenia (54%). Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia u chorych leczonych ATA obserwowano u 28%, a zdarzenia o ciężkim nasileniu

u 14%. Nie odnotowano zdarzeń zagrażających życiu. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w zależności od stopnia nasilenia.

Badanie 020

Większość zdarzeń niepożądanych w czasie 48 tygodni leczenia w grupie ATA wystąpiło w łagodnym stopniu nasilenia (53%). Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia u chorych leczonych ATA obserwowano u 30%, a zdarzenia o ciężkim nasileniu u 6%. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w zależności od stopnia nasilenia.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 45.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według stopnia nasilenia powstałych w czasie 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
BADANIE 007 – Zdarzenia niepożądane według stopnia nasilenia powstałe w czasie leczenia								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	16 (28,1)	57	21 (36,8)	57	0,67 (0,30; 1,47)	-0,09 (-0,26; 0,08)	NIE
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	31 (54,4)	57	26 (45,6)	57	1,42 (0,68; 2,97)	0,09 (-0,10; 0,27)	NIE
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	8 (14,0)	57	9 (15,8)	57	0,87 (0,31; 2,44)	-0,02 (-0,15; 0,11)	NIE
	Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
BADANIE 020 – Zdarzenia niepożądane według stopnia nasilenia powstałe w czasie leczenia								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	61 (53,0)	115	54 (47,0)	115	1,28 (0,76; 2,14)	0,06 (-0,07; 0,19)	NIE
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	35 (30,4)	115	37 (32,2)	115	0,92 (0,53; 1,61)	-0,02 (-0,14; 0,10)	NIE
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	7 (6,1)	115	9 (7,8)	115	0,76 (0,27; 2,12)	-0,02 (-0,08; 0,05)	NIE

3.12.6. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia według prawdopodobieństwa związku z leczeniem

Badanie 007

W grupie ATA wśród zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie 48 tygodni terapii najwięcej (44%) określono jako zdarzenia o możliwym związku z leczeniem. W tej samej grupie zdarzenia prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem odnotowano u 30%, zdarzenia niezwiązane z leczeniem u 14%, a prawdopodobnie związane z leczeniem u 9%. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupą ATA a PLC dla żadnej z kategorii zdarzeń przedstawionych według prawdopodobieństwa związku z leczeniem.

Badanie 020

W grupie ATA wśród zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie 48 tygodni terapii najwięcej (38%) określono jako zdarzenia niezwiązane z leczeniem. W tej samej grupie zdarzenia o możliwym związku z leczeniem odnotowano u 24%, zdarzenia prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem u 17%, a prawdopodobnie związane z leczeniem u 10%. Nie stwierdzono

znamiennej statystycznie różnicy między grupą ATA a PLC dla żadnej z kategorii zdarzeń przedstawionych według prawdopodobieństwa związku z leczeniem.

Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według prawdopodobieństwa związku z leczeniem powstałych w czasie 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
BADANIE 007 – Zdarzenia niepożądane według prawdopodobieństwa związku z leczeniem								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Niezwiazane	8 (14,0)	57	14 (24,6)	57	0,50 (0,19; 1,31)	-0,11 (-0,25; 0,04)	NIE
	Prawdopodobnie niezwiązane	17 (29,8)	57	16 (28,1)	57	1,09 (0,48; 2,45)	0,02 (-0,15; 0,18)	NIE
	O możliwym związku	25 (43,9)	57	20 (35,1)	57	1,45 (0,68; 3,07)	0,09 (-0,09; 0,27)	NIE
	Prawdopodobnie związane	5 (8,8)	57	6 (10,5)	57	0,82 (0,23; 2,85)	-0,02 (-0,13; 0,09)	NIE
BADANIE 020 – Zdarzenia niepożądane według prawdopodobieństwa związku z leczeniem								
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Niezwiazane	44 (38,3)	115	47 (40,9)	115	0,90 (0,53; 1,52)	-0,03 (-0,15; 0,10)	NIE
	Prawdopodobnie niezwiązane	20 (17,4)	115	30 (26,1)	115	0,60 (0,32; 1,13)	-0,09 (-0,19; 0,02)	NIE
	O możliwym związku	27 (23,5)	115	18 (15,7)	115	1,65 (0,85; 3,21)	0,08 (-0,02; 0,18)	NIE
	Prawdopodobnie związane	12 (10,4)	115	6 (5,2)	115	2,12 (0,77; 5,85)	0,05 (-0,02; 0,12)	NIE

3.12.7. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

Badanie 007

Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych w obu grupach, tj. u 97% i 98%, odpowiednio w grupie ATA i PLC. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w żadnej kategorii ocenianych zdarzeń. Do najczęściej występujących kategorii zdarzeń w obu grupach zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Badanie 020

W grupie ATA zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia (48 tyg.) odnotowano ogółem u niemal 90% chorych. W grupie PLC zdarzenia te wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych, tj. u 88%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami. Najczęściej obserwowanymi kategoriami zdarzeń były zakażenia i zarażenia pasożytnicze i zaburzenia żołądka i jelit. W przypadku poszczególnych zdarzeń w większości przypadków również nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiła biegunka i krwimocz, które występowały częściej w grupie ATA oraz zaparcia, które obserwowano częściej w grupie PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
BADANIE 007 i BADANIE 020 – Zdarzenia niepożądane ogółem									
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	55 (96,5)	57	56 (98,2)	57	0,49 (0,04; 5,57)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>		103 (89,6)	115	101 (87,8)	115	1,19 (0,52; 2,70)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
BADANIE 007 – Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	38 (66,7)	57	43 (75,4)	57	0,65 (0,29; 1,47)	-0,09 (-0,25; 0,08)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Zapalenie nosogardzieli	13 (22,8)	57	13 (22,8)	57	1,00 (0,42; 2,40)	0,00 (-0,15; 0,15)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (15,8)	57	10 (17,5)	57	0,88 (0,33; 2,36)	-0,02 (-0,15; 0,12)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Zapalenie żołądka i jelit	9 (15,8)	57	4 (7,0)	57	2,48 (0,72; 8,59)	0,09 (-0,03; 0,20)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Grypa	6 (10,5)	57	8 (14,0)	57	0,72 (0,23; 2,23)	-0,04 (-0,16; 0,09)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Nieżyt nosa	6 (10,5)	57	2 (3,5)	57	3,24 (0,62; 16,76)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	4 (7,0)	57	3 (5,3)	57	1,36 (0,29; 6,36)	0,02 (-0,07; 0,11)	n/d	NIE
	Zakażenie ucha	3 (5,3)	57	3 (5,3)	57	1,00 (0,19; 5,18)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	63 (54,8)	115	50 (43,5)	115	1,57 (0,94; 2,65)	0,11 (-0,02; 0,24)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardzieli	24 (20,9)	115	22 (19,1)	115	1,11 (0,58; 2,13)	0,02 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (9,6)	115	6 (5,2)	115	1,92 (0,69; 5,38)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
	Katar	8 (7,0)	115	4 (3,5)	115	2,07 (0,61; 7,09)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
BADANIE 007 – Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Badanie 007 (Haas 2014)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	7 (12,3)	57	3 (5,3)	57	2,52 (0,62; 10,28)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE
	Zmniejszenie łaknienia	5 (8,8)	57	2 (3,5)	57	2,64 (0,49; 14,23)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
BADANIE 007 – Zaburzenia układu nerwowego									
Badanie 007 (Haas 2014)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	25 (43,9)	57	17 (29,8)	57	1,84 (0,85; 3,98)	0,14 (-0,03; 0,32)	n/d	NIE
Badanie 007 (Bushby 2014)	Ból głowy	22 (38,6)	57	14 (24,6)	57	1,93 (0,86; 4,32)	0,14 (-0,03; 0,31)	n/d	NIE
Badanie 007 (Haas 2014)	Zawroty głowy	3 (5,3)	57	4 (7,0)	57	0,74 (0,16; 3,45)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Zaburzenia układu nerwowego									
Badanie 020 (McDonald 2017)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	28 (24,3)	115	23 (20,0)	115	1,29 (0,69; 2,40)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
	Ból głowy	21 (18,3)	115	21 (18,3)	115	1,00 (0,51; 1,95)	0,00 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE
BADANIE 007 – Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Badanie 007 (Haas 2014)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	20 (35,1)	57	18 (31,6)	57	1,17 (0,54; 2,55)	0,04 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
Badanie 007 (Bushby 2014)	Kaszel	9 (15,8)	57	11 (19,3)	57	0,78 (0,30; 2,07)	-0,04 (-0,17; 0,10)	n/d	NIE
Badanie 007 (Haas 2014)	Ból jamy ustnej i gardła	6 (10,5)	57	4 (7,0)	57	1,56 (0,42; 5,85)	0,04 (-0,07; 0,14)	n/d	NIE
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	5 (8,8)	57	4 (7,0)	57	1,27 (0,32; 5,01)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
	Katar	4 (7,0)	57	6 (10,5)	57	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Badanie 020 (McDonald 2017)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	34 (29,6)	115	30 (26,1)	115	1,19 (0,67; 2,12)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Kaszel	19 (16,5)	115	13 (11,3)	115	1,55 (0,73; 3,32)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
	Ból jamy ustnej i gardła	7 (6,1)	115	6 (5,2)	115	1,18 (0,38; 3,62)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
BADANIE 007 – Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	42 (73,7)	57	37 (64,9)	57	1,51 (0,68; 3,38)	0,09 (-0,08; 0,26)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Wymioty	32 (56,1)	57	22 (38,6)	57	2,04 (0,96; 4,30)	0,18 (-0,01; 0,36)	n/d	NIE
	Biegunka	11 (19,3)	57	14 (24,6)	57	0,73 (0,30; 1,79)	-0,05 (-0,20; 0,10)	n/d	NIE
	Ból nadbrzusza	9 (15,8)	57	9 (15,8)	57	1,00 (0,37; 2,74)	0,00 (-0,13; 0,13)	n/d	NIE
	Nudności	8 (14,0)	57	7 (12,3)	57	1,17 (0,39; 3,46)	0,02 (-0,11; 0,14)	n/d	NIE
	Ból brzucha	7 (12,3)	57	4 (7,0)	57	1,85 (0,51; 6,72)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Wzdęcia	5 (8,8)	57	4 (7,0)	57	1,27 (0,32; 5,01)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej	4 (7,0)	57	0 (0,0)	57	7,80 (1,07; 56,89)	0,07 (-0,003; 0,14)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	52 (45,2)	115	48 (41,7)	115	1,15 (0,68; 1,94)	0,03 (-0,09; 0,16)	n/d	NIE
	Wymioty	26 (22,6)	115	21 (18,3)	115	1,31 (0,69; 2,49)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
	Biegunka	20 (17,4)	115	10 (8,7)	115	2,21 (0,99; 4,96)	0,09 (0,0006; 0,17)	NNH=11 (5; 1666)	TAK
	Ból nadbrzusza	9 (7,8)	115	13 (11,3)	115	0,67 (0,27; 1,63)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
	Ból brzucha	7 (6,1)	115	5 (4,3)	115	1,43 (0,44; 4,63)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
	Nudności	7 (6,1)	115	7 (6,1)	115	1,00 (0,34; 2,95)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
	Zaparcia	3 (2,6)	115	10 (8,7)	115	0,28 (0,08; 1,05)	-0,06 (-0,12; -0,002)	NNT=17 (9; 500)	TAK
BADANIE 007 – Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
	Ogółem	19 (33,3)	57	18 (31,6)	57	1,08 (0,49; 2,37)	0,02 (-0,15; 0,19)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Wysypka	4 (7,0)	57	5 (8,8)	57	0,78 (0,20; 3,09)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	NIE
	Blizna	4 (7,0)	57	3 (5,3)	57	1,36 (0,29; 6,36)	0,02 (-0,07; 0,11)	n/d	NIE
BADANIE 007 – Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	25 (43,9)	57	19 (33,3)	57	1,56 (0,73; 3,34)	0,11 (-0,07; 0,28)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Ból pleców	9 (15,8)	57	5 (8,8)	57	1,95 (0,61; 6,23)	0,07 (-0,05; 0,19)	n/d	NIE
	Ból kończyny	7 (12,3)	57	6 (10,5)	57	1,19 (0,37; 3,79)	0,02 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Skurcze mięśni	3 (5,3)	57	5 (8,8)	57	0,58 (0,13; 2,54)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
	Oslabienie mięśni	3 (5,3)	57	1 (1,8)	57	3,11 (0,31; 30,84)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	Ból stawów	2 (3,5)	57	2 (3,5)	57	1,00 (0,14; 7,35)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	32 (27,8)	115	32 (27,8)	115	1,00 (0,56; 1,78)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
	Ból pleców	11 (9,6)	115	8 (7,0)	115	1,41 (0,55; 3,66)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
	Ból kończyny	10 (8,7)	115	14 (12,2)	115	0,69 (0,29; 1,62)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Krwimocz	7 (6,1)*	115	1 (0,9)	115	7,39 (0,89; 61,05)	0,05 (0,01; 0,10)	NNH=20 (10; 100)	TAK
	Dyzuria	2 (1,7)	115	3 (2,6)	115	0,66 (0,11; 4,03)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
	Nietrzymanie moczu	1 (0,9)**	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Obrzęk obwodowy	1 (0,9)**	115	0 (0,0)	115	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Kamica nerkowa	0 (0,0)	115	2 (1,7)	115	0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	Niewydolność nerek	0 (0,0)	115	0 (0,0)	115	Niemożliwe do oszacowania	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
BADANIE 007 – Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	23 (40,4)	57	21 (36,8)	57	1,16 (0,55; 2,47)	0,04 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Gorączka	14 (24,6)	57	12 (21,1)	57	1,22 (0,51; 2,93)	0,04 (-0,12; 0,19)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Progresja choroby	4 (7,0)	57	6 (10,5)	57	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
	Astenia	3 (5,3)	57	2 (3,5)	57	1,53 (0,25; 9,51)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>Badanie 020 (McDonald 2017)</i>	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	29 (25,2)	115	32 (27,8)	115	0,87 (0,49; 1,57)	-0,03 (-0,14; 0,09)	n/d	NIE
	Gorączka	16 (13,9)	115	12 (10,4)	115	1,39 (0,62; 3,08)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
	Progresja choroby	9 (7,8)	115	14 (12,2)	115	0,61 (0,25; 1,48)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
BADANIE 007 – Badania diagnostyczne									
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem	10 (17,5)	57	4 (7,0)	57	2,82 (0,83; 9,59)	0,11 (-0,01; 0,22)	n/d	NIE
	Zmniejszenie masy ciała	5 (8,8)	57	1 (1,8)	57	5,38 (0,61; 47,63)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
BADANIE 007 – Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	28 (49,1)	57	26 (45,6)	57	1,15 (0,55; 2,40)	0,04 (-0,15; 0,22)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Upadek	11 (19,3)	57	7 (12,3)	57	1,71 (0,61; 4,78)	0,07 (-0,06; 0,20)	n/d	NIE
	Ból związany z procedurą	6 (10,5)	57	7 (12,3)	57	0,84 (0,26; 2,68)	-0,02 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Słuczenie	6 (10,5)	57	3 (5,3)	57	2,12 (0,50; 8,92)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
	Zwichnięcie stawu	4 (7,0)	57	1 (1,8)	57	4,23 (0,46; 39,04)	0,05 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE
BADANIE 020 – Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Badanie 020 (McDonald 2017)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	35 (30,4)	115	34 (29,6)	115	1,04 (0,59; 1,83)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
	Upadek	21 (18,3)	115	20 (17,4)	115	1,06 (0,54; 2,09)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE

*dwa przypadki uznane za związane z leczeniem, zdarzenia o łagodnym i umiarkowanym nasileniu

**zdarzenie o umiarkowanym nasileniu

3.12.8. Stężenie cholesterolu i trójglicerydów

Średnie stężenie cholesterolu i trójglicerydów znajdowało się w górnym zakresie normy już na początku badania, a w czasie leczenia wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, szczególnie u chorych otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy [EMA 2014]. Należy jednak podkreślić, że według obliczeń analityków, jedynie w zmianie stężenia cholesterolu odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść atalurenu w grupie leczonej jednocześnie kortykosteroidami. W przypadku pozostałych wyników nie obserwowano znamienych statystycznie różnic między grupą ATA a PLC. Analitycy EMA nie obliczali istotności statystycznej dla poniższych różnic między grupami (zaprezentowane wartości MD są wynikiem obliczeń własnych analityków).

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tabela 48.
Zmiana stężenia cholesterolu i trójglicerydów w porównaniu z wartością początkową

Badanie	OBS	Podgrupa		ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
Zmiana stężenia cholesterolu									
<i>Badanie 007 (EMA 2014)</i>	48 tyg.	Ogółem		0,34 (0,48)	57	0,18 (0,64)	57	0,16 (-0,05; 0,37)	NIE
		Leczenie towarzyszące kortykosteroidami	Tak	0,39 (0,5)	41	0,10 (0,6)	40	0,29 (0,05; 0,53)	TAK
			Nie	0,21 (0,4)	16	0,34 (0,7)	17	-0,13 (-0,52; 0,26)	NIE
Zmiana stężenia trójglicerydów									
<i>Badanie 007 (EMA 2014)</i>	48 tyg.	Ogółem		0,27 (0,51)	57	0,08 (0,76)	57	0,19 (-0,05; 0,43)	NIE
		Leczenie towarzyszące kortykosteroidami	Tak	0,31 (0,6)	41	0,11 (0,6)	40	0,20 (-0,06; 0,46)	NIE
			Nie	0,17 (0,4)	16	-0,01 (1,1)	17	0,18 (-0,38; 0,74)	NIE

3.12.9. Ciśnienie tętnicze krwi

Ciśnienie tętnicze krwi w czasie leczenia wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, jednak, według obliczeń analityków, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z wartością początkową

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
Pomiar ciśnienia tętniczego krwi w czasie oceny funkcji życiowych								
Badanie 007 (EMA 2014)	48 tyg.	Ciśnienie tętnicze skurczowe	6,6 (12,7)	57	2,2 (11,3)	56	4,40 (-0,03; 8,83)	NIE
		Ciśnienie tętnicze rozkurczowe	3,3 (10,5)	57	1,3 (10,1)	56	2,00 (-1,80; 5,80)	NIE
Pomiar ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem testu 6MWT								
Badanie 007 (EMA 2014)	48 tyg.	Ciśnienie tętnicze skurczowe	5,6 (15,1)	53	4,8 (11,7)	49	0,80 (-4,42; 6,02)	NIE
		Ciśnienie tętnicze rozkurczowe	2,1 (10,2)	53	3,6 (7,5)	49	-1,50 (-4,96; 1,96)	NIE

3.13. Ocena bezpieczeństwa atalurenu u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat na podstawie *Badania 030*

Badanie 030 rozpoczynało się 4-tygodniową fazą oceniającą bezpieczeństwo i farmakokinetykę ATA, po której następowała faza trwająca 48 tygodni, mająca na celu dostarczenie dowodów na długoterminowe bezpieczeństwo ATA u chorych od 2 do 5 r.ż. Bardziej szczegółowy opis badania przedstawiono w rozdziale dot. skuteczności (3.9) oraz w Załączniku 8.5.3.

Poniżej przedstawiono zbiorczą tabelę z wynikami dla bezpieczeństwa atalurenu dla 52 tygodni leczenia z *Badania 030*.

Działania niepożądane odnotowano u 36% chorych. W abstrakcie konferencyjnym podano, że do zdarzeń niepożądanych o możliwym związku z leczeniem⁴¹ zaliczano wysypkę, wzdęcia, nudności i wymioty. Określono, że zdarzenia te miały łagodny stopień nasilenia (z wyjątkiem jednego przypadku wymiotów, który miał umiarkowany stopień nasilenia). Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych.

Zdarzenia o ciężkim nasileniu wystąpiły u 1 chorego (7%), o umiarkowanym nasileniu u 57%, a o łagodnym nasileniu u 36%. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Do

⁴¹ prawdopodobnie chodzi o te same zdarzenia, co opisane jako działania niepożądane w publikacji EMA 2019

najczęściej występujących zdarzeń zaliczono gorączkę (43%), zakażenie ucha (36%), zapalenie nosogardzieli i wymioty (oba zdarzenia u 29%). U wielu chorych odnotowano nieprawidłowe wyniki badań moczu, badań biochemicznych, w tym dla AIAT, AspAT, kinazy keratynowej i/lub dehydrogenazy mleczanowej. Zdarzenia te uznano za związane z patofizjologią nmDMD oraz utratą mięśniową [Tian 2018, EMA 2019].

Dostępne dane z *Badania 030* potwierdzają znany już profil bezpieczeństwa atalurenu. Mogą potwierdzać wniosek, że istnieją przesłanki, aby uznać profil bezpieczeństwa atalurenu za zbliżony w populacji chorych od 2 do 5 r.ż. i chorych po 5 r.ż.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Ocena bezpieczeństwa atalurenu na podstawie *Badania 030*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			n (%)	N
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Działania niepożądane ogółem	52 tyg.	5 (35,7)	14
	Ciężkie zdarzenia niepożądane		0 (0,0)	14
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu		1 (7,1)	14
	Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu		8 (57,1)	14
	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu		5 (35,7)	14
	Zdarzenia niepożądane ogółem		14 (100,0)	14
	Zdarzenia niepożądane bez związku z leczeniem		9 (64,3)	14
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Zakażenie ucha	52 tyg.	5 (35,7)	14
	Zapalenie nosogardzieli		4 (28,6)	14
	Zakażenie górnych dróg układu oddechowego		2 (14,3)	14
	Grypa		2 (14,3)	14
	Jęczmień		1 (7,1)	14
	Katar		1 (7,1)	14
	Nieżyt nosa		1 (7,1)	14
	Ropień na dziąśle		1 (7,1)	14
	Zakażenie dróg oddechowych		1 (7,1)	14
	Zapalenie gardła wywołane paciorkowcami		1 (7,1)	14
	Zapalenie spojówek		1 (7,1)	14
	Zapalenie żołądka i jelit wywołane norowirusem		1 (7,1)	14
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Kwasica metaboliczna	52 tyg.	1 (7,1)	14

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			n (%)	N
	Zmniejszenie łaknienia		1 (7,1)	14
Zaburzenia psychiczne				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Bezsensowność	52 tyg.	1 (7,1)	14
	Moczenie		1 (7,1)	14
	Zachowanie odbiegające od normy		1 (7,1)	14
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Ból głowy	52 tyg.	1 (7,1)	14
Zaburzenia naczyniowe				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Krwawienie z nosa	52 tyg.	1 (7,1)	14
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Kaszel	52 tyg.	3 (21,4)	14
	Podgłośniowe zapalenie krtani		1 (7,1)	14
	Przerost migdałków		1 (7,1)	14
	Wirusowe zapalenie oskrzeli		1 (7,1)	14
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Wymioty	52 tyg.	4 (28,6)	14
	Ból nadbrzusza		2 (14,3)	14
	Wzdęcia		2 (14,3)	14
	Zaparcia		2 (14,3)	14
	Nudności		1 (7,1)	14
	Zapalenie jamy ustnej		1 (7,1)	14
	Zapalenie żołądka i jelit		1 (7,1)	14
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Hiperlipidemia	52 tyg.	1 (7,1)	14
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Wysypka	52 tyg.	3 (21,4)	14
	Nadmierne owłosienie		1 (7,1)	14
	Pokrzywka		1 (7,1)	14
	Wysypka uogólniona		1 (7,1)	14
	Wysypka wirusowa		1 (7,1)	14
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Ból kończyny	52 tyg.	1 (7,1)	14
	Ból stawów		1 (7,1)	14
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Zmiana zabarwienia moczu	52 tyg.	1 (7,1)	14

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Gorączka	52 tyg.	6 (42,9)	14
	Zaburzenia chodu		1 (7,1)	14
	Zmęczenie		1 (7,1)	14
Badania diagnostyczne				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Nieprawidłowe wyniki badania moczu*	52 tyg.	7 (50,0)	14
	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych		1 (7,1)	14
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>Badanie 030 (EMA 2019)</i>	Ugryzienie przez stawonoga	52 tyg.	2 (14,3)	14
	Stłuczenie		1 (7,1)	14
	Upadek		1 (7,1)	14
	Złamanie kości piszczelowej		1 (7,1)	14

*z dużym prawdopodobieństwem związane z chorobą, bez znaczenia klinicznego

3.14. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu na podstawie *Badania 019*

Długoterminowa ocena atalurenu jest obecnie w trakcie badań (*Badanie 019*). Docelowo badanie będzie trwało do 240 tygodni⁴². Do tej pory opublikowano w formie abstraktów konferencyjnych wyniki z pierwszych 48 tygodni badania. Bardziej szczegółowy opis badania przedstawiono w rozdziale dot. skuteczności (Rozdział 3.10)

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 2% chorych, natomiast działania niepożądane u 26%. Zdarzenia niepożądane obserwowano u większości chorych, tj. u 84%, z czego do najczęściej występujących kategorii zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze (38%) i zaburzenia żołądka i jelit (36%).

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie publikacji *Campbell 2016*.

⁴²w publikacji w bazie The U.S. National Institutes of Health wskazano, że badanie będzie trwało 336 tyg.

Tabela 51.
Ocena bezpieczeństwa atalurenu na podstawie *Badania 019*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ATA	
			n (%)	N
<i>Badanie 019 (Campbell 2016)</i>	Ciężkie działania niepożądane	48 tyg.	1 (2,0)	50
	Działania niepożądane		13 (26,0)	50
	Zdarzenia niepożądane		42 (84,0)	50
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Badanie 019 (Campbell 2016)</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	48 tyg.	19 (38,0)	50
	Zapalenie nosogardzieli		10 (20,0)	50
	Zakażenie górnych dróg układu oddechowego		4 (8,0)	50
	Zapalenie żołądka i jelit		3 (6,0)	50
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Badanie 019 (Campbell 2016)</i>	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	48 tyg.	12 (24,0)	50
	Ból głowy		12 (24,0)	50
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Badanie 019 (Campbell 2016)</i>	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	48 tyg.	3 (6,0)	50
	Ból jamy ustnej i gardła		2 (4,0)	50
	Kaszel		1 (2,0)	50
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Badanie 019 (Campbell 2016)</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	48 tyg.	18 (36,0)	50
	Wymioty		12 (24,0)	50
	Ból nadbrzusza		5 (10,0)	50
	Biegunka		2 (4,0)	50
	Nudności		2 (4,0)	50
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Badanie 019 (Campbell 2016)</i>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	48 tyg.	7 (14,0)	50
	Ból pleców		3 (6,0)	50
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Badanie 019 (Campbell 2016)</i>	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	48 tyg.	7 (14,0)	50
	Gorączka		3 (6,0)	50

3.15. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu na podstawie rejestru *STRIDE*

Długoterminową ocenę bezpieczeństwa (co najmniej 5 lat) przeprowadzono także na podstawie wyników międzynarodowego rejestru *STRIDE*. Wyniki z tego rejestru dostępne są aktualnie jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. Według danych z abstraktów konferencyjnych *Delage 2019* i *Delange 2019a* wyniki bezpieczeństwa dla atalurenu z rejestru *STRIDE* uznano za spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa tego leku.

3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ dokument wydany przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* w 2016 r. (*PRAC 2016*);
- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna®*;
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
- ⊕ dane z bazy WHO UMC.

3.17.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu PRAC

Odnaleziono 1 dokument wydany 11 kwietnia 2016 r przez *PRAC (PRAC 2016)*. Zgodnie z tym dokumentem zalecane jest usunięcie z ChPL ostrzeżenia dotyczącego możliwości interakcji z innymi produktami leczniczymi (induktorami lub substratami UGT1A9). Zmiana ta nie została jeszcze uwzględniona w najbardziej aktualnym ChPL.

3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.17.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Chorzy bez mutacji nonsensownej

Należy potwierdzić, że przyczyną stanu chorobowego u chorego jest mutacja nonsensowna genu dystrofiny, przeprowadzając badania genetyczne. Chorzy bez mutacji nonsensownej nie powinni przyjmować atalurenu.

Chorzy z zaburzeniami czynności nerek

Należy ściśle kontrolować chorych z zaburzeniami czynności nerek.

Zmiany profilu lipidowego

Jako że istnieją doniesienia z badań klinicznych o występujących u niektórych chorych zmianach profilu lipidowego (zwiększone stężenie trójglicerydów i cholesterolu), u chorych na nmDMD) leczonych atalurem zaleca się wykonywanie kontroli stężenia cholesterolu całkowitego, LDL⁴³, HDL⁴⁴ i trójglicerydów raz w roku lub częściej, zależnie od stanu klinicznego chorego.

Nadciśnienie tętnicze po jednoczesnym stosowaniu układowych kortykosteroidów

Jako że istnieją doniesienia z badań klinicznych o występującym u niektórych chorych nadciśnieniu tętniczym po jednoczesnym stosowaniu układowych kortykosteroidów, u chorych na 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 chorego.

Kontrolowanie czynności nerek

Jako że w badaniu z grupą kontrolną obserwowano niewielkie zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznika we krwi oraz cystatyny C, u chorych na nmDMD leczonych atalurem zaleca się wykonywanie kontroli stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznika oraz cystatyny C co 6-12 miesięcy lub częściej, zależnie od stanu klinicznego chorego.

Możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania atalurenu z produktami leczniczymi, które są induktorami UGT1A9 lub substratami OAT⁴⁵, OAT3 bądź OATP1B3⁴⁶.

Aminoglikozydy

⁴³ ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteina niskiej gęstości

⁴⁴ ang. *high-density lipoprotein* – lipoproteina wysokiej gęstości

⁴⁵ ang. *organic anion transporting* – organiczny anion transportujący

⁴⁶ ang. *organic anion-transporting polypeptide* – polipeptyd transportujący aniony organiczne

Wykazano, że aminoglikozydy ograniczają wpływ atalurenu *in vitro* na odczyt transkryptu. Ponadto stwierdzono, że ataluren zwiększa toksyczność podawanych dożylnie aminoglikozydów względem nerek. Należy unikać jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych z atalurenem. Jako że nie jest znany mechanizm zwiększania przez ataluren toksyczności podawanych dożylnie aminoglikozydów względem nerek, nie zaleca się stosowania jednocześnie z atalurenem innych nefrotoksycznych produktów leczniczych. Jeśli nie da się tego uniknąć (np. konieczne jest leczenie zakażenia gronkowcem złocistym opornym na metycylinę wankomycyną), zaleca się ściśle kontrolowanie czynności nerek.

3.17.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa atalurenu ustalono na podstawie zbiorczych danych z dwóch randomizowanych, 48-tygodniowych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem łącznie 232 chorych płci męskiej na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną leczonych z zastosowaniem zalecanej dawki 40 mg/kg/dobę (10, 10, 20 mg/kg; n=172) lub dawki 80 mg/kg/dobę (20, 20, 40 mg/kg; n=60) w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (n=172).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi przez co najmniej 5% wszystkich chorych leczonych atalurenem w ramach tych 2 badań z grupą kontrolną placebo były: wymioty, biegunka, nudności, ból głowy, ból w nadbrzuszu, nadmiar gazów jelitowych. W tych dwóch badaniach 1 chory na 232 (0,43%) chorych leczonych atalurenem przerwał stosowanie leku z powodu działania niepożądanego w postaci zaparcia i 1 na 172 (0,58%) przerwał leczenie z powodu działania niepożądanego w postaci progresji choroby (utrata zdolności chodu).

W celu oceny farmakokinetyki i bezpieczeństwa atalurenu przeprowadzono otwarte badanie z udziałem chorych w wieku 2 do 5 lat (n=14). W porównaniu z chorymi w wieku 5 lat i starszymi, w kategorii wiekowej 2-5 lat zgłaszano z większą częstością występowanie złego samopoczucia (7,1%), gorączki (42,9%), zakażenia ucha (28,6%) oraz wysypki (21,4%). Te dolegliwości zgłaszane są jednak ogólnie częściej u młodszych dzieci. Dane zgromadzone do oceny bezpieczeństwa w ciągu 28 tygodni leczenia wskazywały na podobny profil bezpieczeństwa atalurenu u chorych w wieku 2 do 5 lat w porównaniu z chorymi w wieku 5 lat i starszymi.

Działania niepożądane miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie zgłoszono poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych przyjmujących ataluren w czasie tych dwóch badań.

W tabeli poniżej przedstawiono reakcje niepożądane zgłoszone u chorych z nmDMD leczonych zalecaną dawką dobową 40 mg/kg/dobę atalurenu podczas 2 badań z grupą kontrolną placebo. Zdarzenia niepożądane odnotowane u więcej niż 1 chorego z grupy otrzymującej lek w dawce 40 mg/kg/dobę z częstością większą niż w grupie placebo zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, preferowanej terminologii oraz częstości występowania. Wyróżnia się następujące grupy częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Kody według klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisano jedynie działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Tabela 52.

Reakcje niepożądane odnotowane u więcej niż 1 chorego na nmDMD leczonego atalurenem z częstością większą niż w grupie placebo w czasie dwóch badań z grupą kontrolną placebo (analiza zbiorcza)

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, hipertriglicydemia	Często
	Zmiany profilu lipidowego (zwiększone stężenie trójglicerydów i cholesterolu)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, krwawienie z nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty (R11)	Bardzo często
	Nudności, ból nadbrzusza, nadmiar gazów jelitowych, biegunka, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, zaparcie	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka rumieniowa	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej	Często
	Nietrzymanie moczu, krwiomocz	Często

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmiany w wynikach badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny, azotu mocznika we krwi oraz cystatyny C)	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmniejszenie masy ciała	Często

W 48-tygodniowej kontynuacji badania prowadzonej metodą otwartej próby z udziałem chorych z nmDMD, chorzy chodzący i chorzy niechodzący wykazali podobny profil bezpieczeństwa stosowania leku. Dane dotyczące długofalowego bezpieczeństwa leku nie są dostępne.

Poniżej przedstawiono opis wybranych reakcji niepożądanych (nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych).

Stężenie lipidów w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie stężenia lipidów (cholesterolu i trójglicerydów) w surowicy. W niektórych przypadkach podwyższenie stężenia do nieprawidłowo wysokiego notowano już po 4 tygodniach.

Badania czynności nerek

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo obserwowano niewielkie zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznika we krwi oraz cystatyny C. Istniała tendencja do stabilizowania się tych wartości na wczesnym etapie badania – nie zwiększały się one wraz z kontynuacją leczenia.

3.17.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W bazie *ADRReports* odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych u 64 chorych stosujących ataluren. Dane te zbierano do lipca 2019 roku. Szczegółowe informacje wskazano w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych atalurem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Zaburzenia psychiczne	4
Zaburzenia układu nerwowego	8
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia naczyniowe	7
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Zaburzenia żołądka i jelit	13
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11
Badania diagnostyczne	15
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	18
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	1

Łącznie odnotowano 102 zdarzenia, przy czym najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (18 zdarzeń), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (15 zdarzeń) oraz zaburzenia żołądka i jelit (13 zdarzeń).

3.17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania atalurenu. Informacje zamieszczone na tej stronie

internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych atalurem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Zaburzenia psychiczne	4
Zaburzenia układu nerwowego	7
Zaburzenia w obrębie oka	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia naczyniowe	5
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Zaburzenia żołądka i jelit	15
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9
Badania diagnostyczne	16
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	16
Uwarunkowania społeczne	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	1
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	1

U chorych leczonych atalurenem najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (16 zdarzeń), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (16 zdarzeń) i zaburzenia żołądka i jelit (15 zdarzeń).

4. Analiza dodatkowa

4.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu na podstawie badania dawki

4.1.1. Ocena skuteczności

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkowo 1 badanie (*Finkel 2013*), w którym oceniano następujące dawki atalurenu: 4, 4, 8 mg/kg, 10, 10, 20 mg/kg oraz 20, 20, 40 mg/kg. Celem analizy jest ocena zarejestrowanej obecnie dawki leku (tj. 40 mg/kg/dobę), w związku z czym nie przedstawiano wyników dla pozostałych dawek.

Ekspresja dystrofiny

Po 28-dniowym leczeniu atalurenem u 8 na 20 chorych (40%) na podstawie jakościowej analizy immunohistochemicznej zaobserwowano większą ekspresję dystrofiny w porównaniu z wartością początkową. Na podstawie analizy ilościowej wykazano u części chorych⁴⁷ istotny wzrost ekspresji dystrofiny (mierzonej jako stosunek dystrofiny do spektryny). Wzrost ten był niezależny od typu mutacji nonsensownej, lokacji egzonu, wieku chorych oraz jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów. Stopień ekspresji dystrofiny po 28 dniach leczenia atalurenem wzrósł o 8,4% (w przypadku 55% chorych). Nie osiągnięto jednak poziomu istotności statystycznej (p-wartość=0,09).

Aktywność kinazy kreatynowej

Po 28 dniach leczenia atalurenem odnotowano zmniejszenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi. Różnica w porównaniu z wartością była istotna statystycznie (MD=37%; p-wartość=0,012). Po zakończeniu leczenia aktywność kinazy kreatynowej wróciła do wartości

⁴⁷ 23 z 38 (61%) chorych (wszystkie dawki); wynik po 28 dniach leczenia ATA, w porównaniu z wartością początkową był istotny statystycznie (MD=11%, p-wartość = 0,008).

z początku badania, co dodatkowo potwierdza fakt o skuteczności atalurenu w obniżaniu aktywności kinazy kreatynowej.

Efekty kliniczne

Zmiana siły mięśni kończyn górnych i dolnych oceniane w badaniach miometrycznych oraz wyniki testów sprawnościowych (wstawanie do pozycji stojącej, 10-metrowy marsz lub bieg, wejście po 4 stopniach), były niewielkie i nieistotne statystycznie w 28-dniowym okresie leczenia. Mimo że nie korzystano z ustalonego kwestionariusza oceny objawów, nauczyciele i rodzice zgłaszali zwiększoną aktywność i wytrzymałość oraz mniejsze nasilenie zmęczenia dzieci podczas leczenia atalurenem w czasie badania ankietowego.

4.1.2. Ocena bezpieczeństwa

Tam, gdzie było to możliwe, oceniano jedynie wyniki dla chorych leczonych dawką 40 mg/kg m.c./dobę. W innych przypadkach przedstawiono wyniki dla wszystkich dawek łącznie.

Zdarzenia niepożądane, które odnotowano w czasie leczenia, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Niezależnie od stosowanej dawki najczęściej obserwowano powikłania związane z zabiegami (z biopsją mięśni) – 29 z 38 chorych (76,3%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (wzdęcia, biegunkę, wymioty, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból, nudności) – 22 z 38 chorych (57,9%).

Nie odnotowano istotnych klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych powstałych w czasie leczenia. U jednego chorego (dawka 40 mg/kg/dobę) wystąpił dyskomfort w obrębie jamy brzusznej o łagodnym nasileniu, prowadzący do przerwania leczenia w dniu 3. i 4. chory otrzymał następnie wyższe dawki w 5. i 7. dniu, odpowiednio 15, 15, 30 mg/kg i 20, 20, 40 mg/kg m.c./dobę i ukończył badanie, dobrze tolerując zwiększenie dawki. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych.

4.2. Oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurenem

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono publikację (*Peay 2014*), która nie spełniała kryteriów włączenia, jednak, w opinii analityków, stanowiła ona cenne źródło na temat obserwacji efektów leczenia atalurenem dokonywanych przez badaczy i rodziców chłopców chorych na DBMD (ang. *Duchenne/Becker Muscular Dystrophy* – dystrofia

mięśniowa Duchenne'a/Beckera). Publikację tę należy traktować jako źródło mniej formalne, niż włączone do przeglądu *Badanie 007*, jednak niosące ze sobą istotne wnioski stanowiące uzupełnienie wyników przedstawionych w pozostałych rozdziałach.

Szczególnie istotne wydają się obserwacje poczynione przez rodziców chłopców chorych na DBMD, gdyż to oni zwykle sprawują nad nimi nieustanną opieką. Można spotkać się z zarzutem, że obserwacje te nie są obiektywne, jednak nie należy ich lekceważyć, właśnie ze względu na fakt, że rodzice mają możliwość stałej obserwacji chłopców oraz ocenę ich postępów w czasie leczenia z innej perspektywy. Ich osąd nie opiera się bowiem jedynie na założonych wcześniej, ściśle określonych punktach końcowych, lecz na ocenie ogólnej poprawy stanu zdrowia chorego, gdyż rodzice mają możliwość oceny efektów leczenia m.in. przez rozmowę z dzieckiem czy obserwację prostych, codziennych czynności wykonywanych przez dziecko. Należy także wspomnieć, że rodzice chłopców często mogą mieć znacznie zawyżone oczekiwania wobec leczenia niż badacze, a co za tym idzie, ich ocena może być surowsza. Dodatkowo, w wytycznych EMA z 2015 roku wskazano, że wśród drugorzędowych punktów końcowych należy uwzględnić, oprócz m.in. oceny codziennych aktywności, także ankietę z opiekunami dzieci [EMA 2015].

W związku z powyższym, wnioski z publikacji *Peay 2014* stanowią istotne źródło informacji na temat efektów zastosowanego leczenia atalurem, a opinii rodziców nie należy traktować jako pozbawionych obiektywności, lecz jako spojrzenie z innej perspektywy.

Badanie przeprowadzono na podstawie częściowo ustrukturalizowanych wywiadów telefonicznych z 9 badaczami oraz 12 rodzicami 11 dzieci (6 ojców, 6 matek), które uczestniczyły w dwóch badaniach klinicznych nad atalurem (*Badanie 004* i *Badanie 007*) w Stanach Zjednoczonych. Chłopcy, których rodziców ankietowano, stosowali ataluren w wysokiej lub niskiej dawce. Przeprowadzenie ankiety z rodzicami chłopców, którzy przyjmowali placebo, nie powiodło się. Wywiady przeprowadzono od października 2010 r. do czerwca 2011 r.

W publikacji zamieszczono dokładne cytaty wypowiedzi, często opisane językiem potocznym. Poniżej zamieszczono sparafrazowane najistotniejsze wypowiedzi rodziców chłopców chorych na DBMD oraz badaczy odnoszące się do efektów leczenia atalurem. Oryginalne wypowiedzi w języku angielskim znajdują się w publikacji *Peay 2014*.

4.2.1. Oczekiwania i nadzieje związane z badaniem

Rodzice

Ankietowanych poproszono o opisanie oczekiwań („co w mojej opinii miało się stać?” lub „pewność co do czegoś” i nadziei („optymistyczna wizja na temat najlepszego możliwego wyniku) związanych z nową terapią. Większość rodziców potrafiła rozróżnić nadzieje od oczekiwań, zdefiniowane jak powyżej oraz była dobrze poinformowana na temat badania (m.in. przez rozmowy z klinicystami lub sponsorami, materiały promocyjne, dane z badań na zwierzętach).

Wszyscy rodzice opisali swoje oczekiwanie jako spowolnienie progresji lub stabilizacja choroby. Dwoje z rodziców stwierdziło, że miało trudności z opisaniem swoich oczekiwań. Jeden z ojców, po zapoznaniu się z wynikami badań na zwierzętach, był przekonany, że ataluren może wyleczyć chorobę, natomiast inny ojciec, rozumiejąc mechanizm działania atalurenu, nie był w stanie określić, jaki w rzeczywistości przyniesie to efekt dla jego syna (tj. czy wpływ na funkcje mięśni będzie radykalny czy nieistotny). Ostatecznie jednak zaakceptował, że w najlepszym wypadku jego syn będzie silniejszy, a w najgorszym siła mięśni utrzyma się na stałym poziomie.

Niemal wszyscy rodzice mieli nadzieję na istotne zwiększenie siły i wytrzymałości chłopców, poprawę wyników w szkole oraz jakości życia. Wielu omawiało uczestnictwo w badaniu jako możliwość wyleczenia, podczas gdy niektórzy byli przekonani, że jest to odpowiednia opcja terapeutyczna. Część rodziców miała zbyt optymistyczne nadzieje co do efektów leczenia.

Badacze

Pięciu z 9 ankietowanych badaczy oczekiwało stabilizacji choroby lub częściowej poprawy. Dwóch badaczy miało niewielkie oczekiwania i nadzieje co do terapii ze względu na wcześniejsze doświadczenie w badaniach klinicznych. Kilkoro badaczy oceniło, że ich nadzieje zwiększyły się pod wpływem nawiązania relacji z uczestnikami badania. Trzech badaczy wyraziło po pewnym czasie swoje obawy co do zbyt optymistycznego nastawienia pod wpływem kontaktu z rodzinami zaangażowanymi w badanie. Wszyscy badacze ocenili, że rodzice badanych chłopców mieli nadzieję na korzyści z leczenia. Często badaczom trudno było poradzić sobie z oczekiwaniami i optymizmem rodziców. Zgodnie z opinią jednego z badaczy, rodzice mieli nierealne oczekiwania, licząc, że ataluren jest metodą wyleczenia choroby, przy czym bardziej realną opcją jest 50% szansa na uzyskanie poprawy. Większość badaczy starała się zmniejszyć oczekiwania rodziców, a część z nich wyraziła obawę, że nie zrobiła wystarczająco wiele, aby oczekiwania rodziców były realne.

4.2.2. Motywy i podejmowanie decyzji dot. udziału w badaniu

Rodzice

Głównym powodem decyzji rodziców o uczestnictwie ich dzieci w badaniu były potencjalne korzyści z leczenia. Rodzice wspominali o poczuciu dokonywania inwestycji, podekscytowaniu z uczestnictwa w badaniu oraz entuzjazmu związanego z próbami zmiany przebiegu choroby. Jeden z ojców ocenił, że był podekscytowany faktem, że ma możliwość wykorzystania jeszcze jednego narzędzia, aby pomóc swojemu synowi w chorobie. Mniej niż połowa ankietowanych rodziców wspomniała także o altruistycznych motywach, tj. pomocy przez uczestnictwo w badaniu innym chłopcom w przyszłości. Większość rodziców stwierdziła, że decyzja dotycząca uczestnictwa w badaniu była łatwa lub oczywista, tj. w przypadku pozytywnej kwalifikacji, udział w badaniu nie podlegał dyskusji. Rodzice mieli jednocześnie na uwadze ryzyko oraz potencjalne działania niepożądane. Niewielu rodziców oceniło, że istotną rolę w podjęciu decyzji o uczestnictwie w badaniu miał lekarz (lekarze zapewniali raczej dodatkowe informacje i wsparcie). Na podstawie informacji na temat profilu bezpieczeństwa leku, wszyscy rodzice uznali, że ryzyko związane z leczeniem jest bardzo niskie. W czasie wywiadu, tylko w nikłym stopniu, zgłaszano niezadowolenie z powodu podjętej decyzji. Rodzice zwykle chcieli, żeby dzieciom rzadziej przeprowadzano biopsję i pobierano krew. Rodzicom najwięcej trudności związanych z badaniem przyniosły kwestie logistyczne i wymagania samego badania.

Badacze

Większość badaczy aktywnie poszukiwała możliwości uczestnictwa w badaniu i była zadowolona z faktu, że może zaoferować chorym coś więcej niż tylko standardową opiekę. Wszyscy badacze ocenili, że rodzice zgłosili uczestnictwo swoich dzieci w badaniu w nadziei na uzyskanie korzyści zdrowotnych.

4.2.3. Presja związana z chorobą postępującą

Rodzice i badacze

Rodzice i badacze wspominali o presji spowodowanej tym, że DBMD to choroby postępujące i prowadzące do zgonu. Oceniano także, jak ten fakt wpływa na podejmowanie decyzji o uczestnictwie w badaniu oraz na oczekiwania związane z badaniem. Rodzice czuli się zobowiązani do uczestnictwa w badaniu zanim ich dzieci utracą możliwość samodzielnego

poruszania się. Z kolei badacze czuli się odpowiedzialni, aby poinformować rodziców o badaniu oraz zaproponować udział w nim. Największa presja związana była ze świadomością, że brak jakichkolwiek działań jest równoznaczny z akceptacją postępującego charakteru choroby oraz ze wczesnym zgonem. Jeden z ojców stwierdził, że w przypadku DMD wszystko jest kwestią czasu – wraz z utratą zdolności samodzielnego poruszania się, progresja następuje bardzo szybko. Stwierdził także, że gdy tylko dowiedział się o badaniu, chciał, aby jego syn jak najszybciej rozpoczął w nim udział, nie rozważając nawet kwestii skutków ubocznych leczenia, gdyż miał świadomość skutków naturalnego przebiegu choroby.

4.2.4. Postrzeganie korzyści płynących z leczenia

Rodzice

Rodzice określili bezpośrednio i pośrednio korzyści płynące z uczestnictwa w badaniu. Wszyscy rodzice obserwowali pewien stopień bezpośrednich korzyści (tj. od subtelnych zmian do ewidentnej poprawy) u swoich dzieci. Wśród tych korzyści wskazywano na zwiększenie siły i wytrzymałości oraz na poprawę zdolności poznawczych. Kilkoro rodziców opisało, że nie byli pewni korzyści, dopóki nie zaobserwowali pogorszenia w następstwie nagłego przerwania dostępu do leku. Zgodnie z wypowiedzią jednej z matek, nie było wątpliwości, że dziecko czerpie korzyści z leczenia. Jeden z ojców stwierdził, że jego syn czuł się silniejszy dzięki leczeniu – on sam również odczuwał zwiększenie siły chłopca. Jednocześnie starał się zachować ostrożność w ocenie, ze względu na subiektywny charakter tych odczuć, jednak po około dwóch tygodniach od zakończenia badania, chłopiec miał poczucie, że jego stan wrócił do stanu sprzed rozpoczęcia leczenia. Zdaniem ojca, fakt ten upewnia w poczuciu, że leczenie przynosiło korzyści.

Badacze

Kilkoro badaczy również zanotowało u części chorych poprawę zdolności poznawczych oraz zwiększenie siły.

4.2.5. Reakcje na zakończenie badania

Rodzice

Rodzice opisywali, że przerwanie badania wywołało u nich złość, niedowierzanie i rozpacz. Czuli się bezsilni i pozbawieni nadziei, którą dawało im uczestnictwo w badaniu. Przerwanie badania było niespodziewane i nagłe. Rodzice oczekiwali, że może to nastąpić jedynie w przypadku wątpliwości co do bezpieczeństwa leku, co w tym przypadku nie miało miejsca. Kilkoro rodziców zdawało sobie sprawę, że w przypadku badań klinicznych przerwanie badania może się zdarzyć i że zależy to od uzyskanych wyników. Zgodnie z wypowiedzią jednego z ojców, przerwanie badania wywołało w nim stan niedowierzania – nie miał wątpliwości, że leczenie przynosiło korzyści jego synowi. Jeden z rodziców stwierdził, że wiadomość o konieczności przerwania przyjmowania leku była gorsza niż rozpoznanie DMD u jego syna. Wiadomość była druzgocąca nie tylko dlatego, że odbierała nadzieję rodzinie, lecz przede wszystkim dlatego, że leczenie przynosiło efekty.

Po zakończeniu badania rodzice chcieli być dalej informowani przez sponsora o dalszych decyzjach dotyczących procesu rejestracyjnego atalurenu.

Badacze

W opinii badaczy decyzja o przerwaniu badania nie było konieczna, mając na uwadze, że nie została spowodowana kwestiami bezpieczeństwa leku. Ocenili, że negatywny efekt przerwania badania pogorszył postrzeganie przez rodziców korzyści płynących z leczenia. Badacze spotkali się z oskarżeniami, że decyzja o przerwaniu podawania leku jest niesprawiedliwa i nie bierze pod uwagę faktu, że ataluren jest jedyną opcją leczenia dla chłopców chorych na DMD. Rodzice zgłaszali liczne skargi i byli zdumieni decyzją, gdyż widzieli znaczną poprawę u chłopców, twierdząc jednocześnie, że przerwanie terapii doprowadzi do zgonu dzieci.

4.2.6. Chęć uczestnictwa w kolejnym badaniu

Niemal wszyscy rodzice zgłosili chęć uczestnictwa w badaniu w przyszłości. Dwoje rodziców nie miało pewności, argumentując, że po utracie przez chłopców zdolności do samodzielnego poruszania się, możliwość zakwalifikowania ich do badania była ograniczona.

4.2.7. Ograniczenia badania

Autorzy publikacji wskazali na następujące ograniczenia przeprowadzonego przez nich badania:

- ⊕ badanie retrospektywne;
- ⊕ brak możliwości zakwalifikowania rodziców dzieci, które stosowały PLC zamiast aktywnego leczenia, a co za tym idzie, brak możliwości porównania ich odczuć z odczuciami rodziców dzieci leczonych atalurenem;
- ⊕ nie wszystkie tematy zostały w pełni wyczerpane przez badaczy.

Dodatkowo można wskazać ograniczenie związane z faktem, że ankietowano także rodziców dzieci, które były leczone atalurenem w wysokiej dawce, która, jak wiadomo z *Badania 007*, nie wykazuje skuteczności. W publikacji *Peay 2014* nie rozróżniano, czy opisywane doświadczenia dotyczą wyższej czy niższej dawki, co może znacznie pogarszać ogólne odczucia rodziców i jednocześnie zaniżać korzystny efekt niższej, skutecznej dawki leku.

5. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ Do *Badaniu 007* możliwa była kwalifikacja chorych na BMD (brak informacji, ilu takich chorych włączono do badania), jednak wiadomo, że chorzy 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) [McDonald 2013]. Dodatkowo fakt ten potwierdza oświadczenie od Zamawiającego, zgodnie z którym w badaniu udział wzięło jedynie dwóch chorych na dystrofię mięśniową Beckera, jeden chory w grupie przyjmującej ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę (1,8%) oraz jeden chory w grupie przyjmującej ataluren w dawce 80 mg/kg/dobę (1,7%). Należy wskazać, że zarówno dystrofia mięśniowa Beckera, jak i dystrofia mięśniowa Duchenne'a według klasyfikacji ICD-10 są określane tym samym kodem, tj. G71.0.
- ⊕ *Badanie 007* projektowano zanim dokładnie poznano naturalny przebieg choroby, co znacznie utrudniało wybór odpowiednich punktów końcowych oraz obliczenie mocy statystycznej – są to jednak ograniczenia dokładnie przeanalizowane przez EMA, która mimo niedoskonałości *Badania 007*, dopuściła ataluren do obrotu ze względu na niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu DMD, obiecujące efekty zdrowotne oraz korzyści przewyższające ryzyko związane z zastosowaniem tego leku.
- ⊕ Wnioskowanie na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego w *Badaniu 007* jest utrudnione, gdyż początkowo nie wykazano w odniesieniu do niego istotnej statystycznie różnicy między grupami – należy jednak zauważyć, że po wnikliwej analizie naturalnego przebiegu choroby oraz po wykonaniu bardziej odpowiednich obliczeń, znamienna statystycznie różnica między grupą ATA a PLC została wykazana, a podejście to zostało zaakceptowane przez EMA. Co więcej, należy podkreślić, że niezależnie od przyjętej metodyki, **różnica ta była istotna klinicznie**.
- ⊕ Często dla jednego wyniku przedstawiano więcej niż jedną p-wartość (w zależności od zastosowanego testu statystycznego), co utrudniało jednoznaczną interpretację uzyskanych efektów zdrowotnych pod względem statystycznym – wykorzystanie zróżnicowanych metod należy jednak tłumaczyć brakiem wystarczającej wiedzy na

temat naturalnego przebiegu choroby w czasie projektowania badania. Dodatkowo EMA wykonała własne obliczenia, które przedstawiono w analizie.

- ⊕ Dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę *post-hoc*, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania. Należy jednak podkreślić, że zastosowanie analizy *post-hoc* w tym przypadku zostało zweryfikowane i zaakceptowane przez EMA.
 - ⊕ Grupy oceniane w badaniach mogą wydawać się stosunkowo niewielkie, jednak należy mieć na uwadze, że problemem zdrowotnym jest choroba rzadka, a zatem kwalifikacja dużej liczby chorych do badania jest utrudniona, można tym samym przyjąć, że grupy te są dość liczne, szczególnie w przypadku rejestru *STRIDE* (ok. 200 chorych).
 - ⊕ Niewielką część wyników przedstawiono na podstawie nieopublikowanych do tej pory danych (publikacji od Zamawiającego), w związku z czym związane jest z nimi pewne ryzyko niepewności. Należy jednak zaznaczyć, że zdecydowana większość wyników pochodzi z opublikowanych i wiarygodnych źródeł.
 - ⊕ Wnioski z publikacji *Peay 2014* dotyczyły zarówno dawki 40 mg, jak i nieskutecznej dawki 80 mg – nie sprecyzowano, które wypowiedzi rodziców lub badaczy dotyczyły dawki 40 mg, a które dawki 80 mg. Można jednak przypuszczać, że bardziej krytyczna ocena rodziców lub badaczy dotyczyła dawki 80 mg, która uznana została za nieskuteczną i nie jest zalecana w ChPL.
 - ⊕ Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano czas przeżycia chorych, a tym samym okres obserwacji we włączonych badaniach może wydawać się zbyt krótki, aby wykazać długookresowy wpływ atalurenu na śmiertelność chorych na nmDMD, przy czym należy zdecydowanie podkreślić, że jest on wystarczający, aby wykazać korzystny wpływ na zachowanie zdolności do samodzielnego poruszania się. Zdolność ta, w dłuższym okresie, przekłada się na późniejszą konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego, późniejszy rozwój skoliozy oraz niewydolności oddechowej ostatecznie prowadzącej do zgonu, czyli powikłań nmDMD skorelowanych z utratą zdolności do samodzielnego poruszania się [Humbertclaude 2012]. Ponadto należy wskazać, że są już dostępne wstępne wyniki z rejestru *STRIDE*, w którym okres obserwacji wynosił co najmniej 5 lat. Na podstawie tego rejestru można wnioskować o skuteczności atalurenu w zakresie opóźniania momentu utraty zdolności samodzielnego poruszania się. Dane z rejestru potwierdzają również korzystny profil bezpieczeństwa atalurenu.
-

- ⊕ Pierwotnie *Badanie 030* zaprojektowano jako badanie otwarte oceniające farmakokinetykę atalurenu (4 tygodnie) i nie przewidziano grupy kontrolnej PLC, w związku z czym narażone jest na różnego rodzaju błędy systematyczne. Okres obserwacji w badaniu został wydłużony do 48 tygodni (badanie nie zostało jeszcze zakończone a wyniki przedstawiono dla pierwszych 28 tygodni), aby możliwa była również ocena skuteczności i bezpieczeństwa w wyodrębnionej populacji. Okres ten jednak jest zbyt krótki, aby w pełni wykazać skuteczność atalurenu, w związku z czym wyniki z *Badania 030* należy traktować jedynie jako uzupełniające [EMA 2018]. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki z tego badania były wystarczające dla EMA, aby na ich podstawie rozszerzyć wskazanie o chorych od 2 do 5 r.ż. EMA dopuszcza rozszerzenie wskazanie tylko na podstawie ekstrapolacji wyników (np. wyników dla dorosłych chorych na populację dzieci) [EMA 2018a] – natomiast w tym przypadku podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki z badania dedykowanego we wskazanej grupie chorych, a zatem dane o wyższej jakości niż dane ekstrapolowane.
- ⊕ Populacje z *Badania 030* i CINRG różniły się pod względem stosowania kortykosteroidów (odpowiednio 29% i 42,9%) i masy ciała (przy porównywalnym między grupami współczynnika BMI), jednak mimo to populacje te zostały określone jako porównywalne. Wyniki zestawienia należy interpretować z ostrożnością, ponieważ masa ciała potencjalnie może mieć wpływ na dawkę leku jaką chorzy stosowali, a stosowanie kortykosteroidów, szczególnie w pierwszych latach leczenia, może mieć wpływ na progresję choroby [EMA 2018].
- ⊕ Wyniki z *Badania 030*, *Badania 019* oraz rejestru *STRIDE* (tj. dane długookresowe) nie zostały opublikowane jeszcze w pełnym tekście, jednak wyniki do tych badań przedstawiono w abstraktach konferencyjnych, a dodatkowo dla *Badania 030* i rejestru *STRIDE* wyniki przedstawiła EMA w dokumentach wydanych w 2018 i 2019 roku.
- ⊕ W analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla poprzedniego wniosku dot. atalurenu wskazano ograniczenia, które wymieniła NICE w czasie oceny leku Translarna®. Mimo pewnych ograniczeń, np. związanych z metodyką badań dla atalurenu, należy zdecydowanie podkreślić, że **NICE wydała pozytywną rekomendację dla tego leku**, mając na uwadze specyfikę choroby oraz korzyści płynące z leczenia, przewyższające ryzyko związane ze stosowaniem atalurenu. **EMA również uznała przedstawione wyniki za wystarczająco wiarygodne.**

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia atalurem w porównaniu z leczeniem objawowym oraz na podstawie badań jednoramiennych. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, iż zasadnym jest stosowanie atalurenu w leczeniu nmDMD, szczególnie, że jest to jedyne dostępne leczenie przyczynowe tej choroby. Do tej pory w terapii nmDMD istniała niezaspokojona potrzeba lecznicza.

Ocena skuteczności ATA w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat (badania randomizowane)

Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT (przedstawiona w metrach) – pierwszorzędowy punkt końcowy

W *Badaniu 007* odległość pokonaną w czasie 6MWT oceniano w populacji ITT oraz w populacji cITT, uznanej przez EMA za słusznie wyodrębnioną. W każdej z populacji zastosowano kilka różnych metod statystycznych, zgodnie z którymi w części przypadków wykazano między grupą ATA a PLC różnicę istotną statystycznie (lub różnica była na granicy istotności statystycznej). Z kolei **różnica istotna klinicznie między grupami została spójnie wykazana w każdej z populacji**, niezależnie od przyjętej metodyki. Zgodnie z przedstawionymi wynikami ataluren istotnie klinicznie (oraz statystycznie) opóźnia progresję mierzoną za pomocą 6MWT w czasie 48 tygodni w porównaniu z brakiem leczenia.

Szczegółowe wyjaśnienia dotyczące przyczyn stosowania zróżnicowanych metod statystycznych oraz wyodrębnienia populacji cITT znajdują się we wcześniejszych rozdziałach (3.6.3, 3.8).

Różnica między grupą ATA a PLC w odniesieniu do odległości pokonanej w czasie 6MWT jest jeszcze bardziej widoczna w przypadku podgrup wyodrębnionych w *Badaniu 007* (np. podgrupa ADP, chorzy z wynikiem początkowym 6MWT poniżej 350 m [REDACTED], w których odnotowano różnicę istotną statystycznie i klinicznie. Należy także wnioskować, że ataluren wykazuje korzyści u chorych niezależnie od stopnia nasilenia choroby, przy czym w bardziej zaawansowanych stadiach, efekt ten jest bardziej widoczny, ze względu na pogłębiającą się progresję. Zgodnie z opinią EMA stosowanie atalurenu w mniej zaawansowanych stadiach choroby jest równie zasadne.

Wyniki z *Badania 020* można uznać za zbliżone do wyników z *Badania 007* – mimo że w populacji ITT nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dla 6MWD, to przewaga atalurenu nad placebo była istotna klinicznie. **Istotne klinicznie** i statystycznie różnice obserwowano z kolei w wyodrębnionych podgrupach, tj. u chorych z wynikiem początkowym 6MWD wynoszącym od ≥ 250 do < 400 m, [REDACTED] oraz od ≥ 300 m do < 450 m.

Zgodnie z wynikiem metaanalizy, zarówno w populacji ADP [REDACTED] [REDACTED] odnotowano istotną statystycznie (**i klinicznie**) różnicę na korzyść ATA. W grupie ADP różnica wynosiła 21 m, natomiast w grupie z wynikiem początkowym 6MWD od ≥ 300 m do < 400 m aż 45 m.

Drugorzędowe punkty końcowe

W *Badaniu 007* zmianę 6MWD przedstawiono także jako procent wartości należnej. Różnica między grupą ATA a PLC wskazywała na korzyść grupy badanej oraz znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Ponadto odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z utrzymującym się 10-% pogorszeniem wyniku 6MWD w grupie ATA niż w grupie PLC. Co więcej, na podstawie niskiej wartości NNT można wnioskować o dużej sile interwencji. Jednocześnie stwierdzono istotne statystycznie, niemal 50-%, zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego, a zatem istotne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby w grupie ATA. W *Badaniu 020* u chorych leczonych ATA ryzyko wystąpienia 10-% pogorszenia wyniku zmniejszyło się o 25%, jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W *Badaniu 020* poprawa lub stabilizacja w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego w każdej podkategorii wskazywały na przewagę ATA. W grupie PLC większy odsetek chorych niż w grupie ATA wykazywał pogorszenie ocenianych podkategorii funkcjonowania fizycznego. W obu przypadkach nie stwierdzono jednak znamienych statystycznie różnic. Zmiany w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne były bardziej zróżnicowane niż w przypadku funkcjonowania fizycznego. Istotne statystycznie różnice na korzyść ATA odnotowano w częstości występowania poprawy/stabilizacji oraz pogorszenia w zakresie energii. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w przypadku zmiany wyniku według kwestionariusza PODCI.

W *Badaniu 007* leczenie ATA przyczyniło się do mniejszego wydłużenia czasu potrzebnego do wejścia na 4 stopnie, zejścia z 4 stopni oraz przejścia 10 metrów w porównaniu z grupą

PLC. Odnotowane różnice między grupami **były istotne klinicznie**, a dodatkowo znajdowały się na progu istotności statystycznej. W przypadku czasu potrzebnego na zmianę pozycji z leżącej na stojącą różnica między grupą ATA i PLC nie była istotna statystycznie, gdyż możliwość wykazania jakiegokolwiek efektu leczenia za pomocą tego testu była ograniczona (przed rozpoczęciem leczenia 23% chorych nie wykonało ocenianego ruchu w czasie założonych 30 sekund).

W *Badaniu 020* w populacji ITT oraz w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 300 m < 400 m odnotowano istotną statystycznie różnicę kombinacji liniowej złożonego wyniku punktu końcowego TTF między grupami, wskazującą na przewagę ATA. Ponadto we wskazanych populacjach stwierdzono **istotną klinicznie** i statystycznie różnicę między grupami ATA i PLC w czasie potrzebnym na zejście po 4 stopniach. Co więcej różnica między grupami we wspomnianej podgrupie, wskazująca na przewagę ATA, była również istotna statystycznie i **klinicznie** w przypadku wejścia po 4 stopniach. W populacji ITT czas potrzebny na wejście po 4 stopniach był krótszy w grupie ATA niż PLC, jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Czas potrzebny na przebycie 10 metrów w populacji ITT był krótszy w grupie ATA niż w grupie PLC, a różnice między grupami obserwowano przez cały okres badania. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami, przy czym w podgrupie 6MWD ≥ 300 m < 400 różnica była **istotna klinicznie** na korzyść ATA.

Zgodnie z wynikiem metaanalizy *Badania 007* i *Badania 020* w podgrupie ADP oraz w grupie z początkowym wynikiem 6MWD ≥ 300 m do < 400 m różnice między grupą ATA i PLC w wynikach wszystkich testów sprawnościowych na czas były istotna statystycznie. Niemal we wszystkich przypadkach różnice te były także **istotna klinicznie** (wyjątek stanowił wynik 10-metrowego biegu/marszu w grupie ADP, który znajdował się **na granicy istotności klinicznej**).

W *Badaniu 020* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w odsetku chorych, który utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach, jednak chorzy leczeni ATA częściej utrzymywali zdolność do wejścia/zejścia po 4 stopniach niż chorzy w grupie PLC. Czas do utraty zdolności do wejścia/zejścia po 4 stopniach nie różnił się istotnie statystycznie między grupami, mimo że wartość parametru HR wskazywała na korzyść ATA (w obu przypadkach ryzyko utraty wspomnianych zdolności zmniejszyło się o ok. 50%).

W *Badaniu 007* oraz w *Badaniu 020* chorzy leczeni atalurenem rzadziej doświadczali utraty zdolności samodzielnego poruszania się w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC, jednak

zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami. W obu badaniach chorzy z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 400 m w grupie ATA i grupie PLC zachowali zdolność do samodzielnego poruszania się. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W *Badaniu 007* zaobserwowano pozytywny trend na korzyść ATA w odniesieniu do zmiany długości czasu spędzonego na aktywności (niezależnie od stopnia).

W *Badaniu 020* dla zmiany całkowitego wyniku po przekształceniu liniowym według kwestionariusza NSAA istotna statystycznie różnica między grupami wystąpiła w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWD od ≥ 300 m do < 400 m. Poprawę odnotowano również w populacji ITT, jednak nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy. Analogiczne wnioski można wyciągnąć w przypadku zmiany wyniku całkowitego według kwestionariusza NSAA. W *Badaniu 020* przedstawiono również procentową utratę zdolności do wykorzystywania aktywności według kwestionariusza NSAA. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ATA. Redukcja ryzyka utraty zdolności do wykonywania aktywności wg kwestionariusza NSAA wyniosła 31% w populacji ITT oraz 46% w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWD ≥ 300 m < 400 m.

W *Badaniu 020* utrata zdolności do wykonywania czynności ocenianych kwestionariuszem NSAA (z wyjątkiem podnoszenia głowy i stania na lewej nodze) następowała u niższego odsetka chorych w grupie ATA niż w grupie PLC. Dla żadnej z 17 ocenianych aktywności według kwestionariusza NSAA nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przedstawione dane wiążą się jednak z określoną niepewnością ze względu na ich odczyt z wykresu.

W *Badaniu 007* średni odsetek dni spędzonych na wózku inwalidzkim wzrósł znacznie bardziej w grupie PLC niż w grupie ATA (odpowiednio 11,5% do 4%). W tym samym badaniu w grupie leczonej ATA przypadkowe upadki występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie przyjmującej PLC.

W populacji ITT różnice w badaniach miometrycznych między grupą ATA a PLC były niewielkie, co wskazuje na ich nieznaczne pogorszenie w czasie 48 tygodni. Wskazały one jednak na mniejszy stopień pogorszenia siły mięśni u chorych w grupie ATA.

Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat (badanie jednoramienne + dane dla grupy historycznej)

W *Badaniu 030* w każdym z testów sprawnościowych na czas odnotowano poprawę wyników, tj. skrócenie czasu potrzebnego na wykonanie danej czynności. Najbardziej wyraźna przewaga ATA nad brakiem aktywnego leczenia (grupa CINRG) nastąpiła dla czasu potrzebnego na wstanie z pozycji leżącej. W grupie CINRG średni czas potrzebny na wstanie z pozycji leżącej uległ nieznacznie poprawie w porównaniu z wartością początkową, tj. o ok. 11%, natomiast wśród chorych leczonych ATA odnotowano poprawę na poziomie ok. 43%. Autorzy badania wskazują, że wyniki dowodzą korzyści klinicznych ze stosowania ATA w ocenianej grupie wiekowej. **Wynik ten można uznać za istotny klinicznie**, podobnie jak wynik dla czasu potrzebnego na wejście po 4 stopniach w porównaniu z wartością początkową.

W grupie CINRG wynik 8-składowego kwestionariusza NSAA po 28 tygodniach nie zmienił się w porównaniu z wartością początkową, natomiast u chorych w *Badaniu 030* wynik poprawił się o 1,5 punktu, co według autorów publikacji, jest dowodem na uzyskiwaną korzyść kliniczną z leczenia ATA. W przypadku 3-składowego kwestionariusza NSAA po 28 tygodniach odnotowano wzrost wyniku 0,09 punktu w grupie CINRG, natomiast w *Badaniu 030* w tym samym okresie poprawa wyniku była znacznie większa i wynosiła 0,5 punktu. W grupie CINRG całkowity wynik NSAA uległ nieznacznej poprawie w porównaniu z wartością początkową, natomiast w *Badaniu 030* zmiana wyniosła 3,4 punktu od wartości początkowej, mimo że chorzy z grupy CINRG wykazywali większą sprawność na początku badania. Autorzy publikacji oceniają różnicę między grupami jako znaczną i podkreślają korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania ATA. W grupie CINRG poprawa całkowitego wyniku po przekształceniu liniowym wg kwestionariusza NSAA w 28. tygodniu była znacznie większa w grupie ATA niż w grupie CINRG (8,2 pkt vs 0,40 pkt). Podobnie jak w przypadku wyników częściowych według kwestionariusza NSAA ponownie stwierdzono korzyść kliniczną (a także potencjalnie istotnie kliniczną poprawę) wynikającą z leczenia ATA.

Ocena skuteczności atalurenu u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat (badanie jednoramienne)

W 52. tygodniu odnotowano skrócenie czasu potrzebnego na wejście po 4 stopniach o 23%, a dla zejścia po 4 stopniach o 24% (różnica była istotna statystycznie w przypadku czasu potrzebnego na zejście po 4 stopniach). Istotnemu statystycznie skróceniu uległ także czas potrzebny na 10-metrowy marsz lub bieg, tj. o 14,5%. Skrócił się również czas potrzebny na

wstanie z pozycji leżącej (o 21%). Wyniki te (oprócz 10-metrowego marszu lub biegu) w porównaniu z wartościami początkowymi uznaje się za **istotne klinicznie**. Całkowity wynik wg kwestionariusza NSAA po 52 tygodniach leczenia uległ znamiennej statystycznie poprawie w porównaniu z wartością początkową o 37%. Wynik 8-składowego kwestionariusza NSAA po 52 tygodniach leczenia poprawił się o 23%, a i w tym przypadku różnica była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową. W przypadku 3-składowego kwestionariusza NSAA odnotowano mniej wyraźną poprawę (tj. 6%).

Według autorów publikacji *EMA 2019* nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na podstawie tych danych ze względu na brak grupy kontrolnej oraz na ciągły rozwój chorych, który może mieć wpływ na uzyskiwanie lepszych wyników wraz z wiekiem.

Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu (badanie jednoramienne)

Po pierwszych 48 tygodniach badania długookresowego nad atalurenem, zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT wyniosła 41 metrów w porównaniu z wartością początkową. Z kolei zmiana czasu potrzebnego na wstanie z pozycji leżącej wyniosła średnio 3,3 sekundy (11,4 sekundy na początku badania), a zmiana czasu potrzebnego na pokonanie 10 metrów 1,6 sekundy (8,4 sekundy na początku badania). Wyniki te są spójne z wynikami badań z grupą kontrolną.

Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się w czasie pierwszych 48 tygodni trwania badania wyniósł zaledwie 2%. Po 48 tygodniach leczenia atalurenem wynik według kwestionariusza NSAA w porównaniu z wartościami początkowymi (19,1 punktu) zmniejszył się o 2,9 punktu. Wyniki te są korzystniejsze niż wyniki w populacjach ITT leczonych ATA w badaniach z grupą kontrolną.

Szczególnie istotny jest fakt, że chorzy, biorący udział w badaniu byli już wcześniej leczeni atalurenem, a zatem potencjalnie byli starsi i w wyższym stadium zaawansowania choroby – to z kolei sugeruje, że ataluren jest skuteczny w spowalnianiu progresji choroby również u tych chorych.

Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu (rejestr + dane dla grupy historycznej)

Mediana wieku, w którym chorzy leczeni ATA tracili zdolność do samodzielnego poruszania się, była wyższa w porównaniu z medianą uzyskaną przez chorych nieleczonych ATA, tj. odpowiednio 14,5 r.ż. oraz 11,0 r.ż. Według doniesień z literatury zwykle zdolność ta zostaje

utracona między 8. a 12 r.ż. [Moxley 2010]. Oznacza to, że terapia ATA znacznie przyczynia się do wydłużenia tego czasu. Autorzy publikacji podali, że różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ATA. Ponadto znacznie niższy odsetek chorych stosujących ATA utracił zdolność do samodzielnego poruszania się w porównaniu z chorymi nieleczonymi ATA z rejestru *CINRG*, tj. odpowiednio 19% vs 59% chorych.

Długoterminowa ocena skuteczności atalurenu (rejestr)

Po 48 tyg. leczenia ATA odległość przebyta w czasie 6MWT uległa skróceniu o 35 metrów w porównaniu z wartością początkową. Jest to korzystniejszy wynik w zestawieniu z wynikiem z eksperymentalnego *Badania 020*, w którym odległość ta skróciła się o 42,2 m u chorych stosujących ATA). Średnie wydłużenie czasu potrzebnego na wejście po 4 stopniach wyniosło 1,2 sekundy, czasu potrzebnego na zejście po 4 stopniach wyniosło 0,5 sekundy, czasu potrzebnego na pokonanie 10 metrów wyniosło 1,6 sekundy, a czasu potrzebnego na wstanie z pozycji leżącej wyniosło 2,9 sekundy (w porównaniu z wartościami początkowymi). Wyniki te każdorazowo są korzystniejsze w zestawieniu z wynikami z eksperymentalnego *Badania 020*. Średnia wieku chorych w chwili utraty zdolności do samodzielnego poruszania się wynosiła 15,5 r.ż. Ponadto połowa chorych ocenianych w ramach rejestru *STRIDE* miała zachowaną zdolność do samodzielnego poruszania się w wieku 16,5 lat. Zwykle zdolność ta zostaje utracona między 8. a 12 r.ż. [Moxley 2010], co oznacza, że leczenie ATA znacznie przyczynia się do wydłużenia tego czasu.

Ocena bezpieczeństwa ATA w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat (badania randomizowane)

W *Badaniu 007* w żadnej z analizowanych grup chorych w czasie 48 tygodni nie odnotowano zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie 48 tygodni terapii w *Badaniu 020* wystąpiły jedynie w grupie PLC – u 1 chorego (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą ATA a grupą PLC w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia zarówno w *Badaniu 007*, jak i w *Badaniu 020* (w grupie ATA zdarzenia te odnotowano w obu przypadkach u 3,5% chorych). W *Badaniu 020* zarówno w grupie ATA, jak i w grupie PLC wśród zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, tj. u odpowiednio 3,5% i 6,1%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami dla żadnego ze zdarzeń.

Większość zdarzeń niepożądanych w *Badaniu 007* w grupie ATA wystąpiło w umiarkowanym stopniu nasilenia (54%). Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia u chorych leczonych ATA odnotowano u 28%, a zdarzenia o ciężkim nasileniu u 14%. Nie obserwowano zdarzeń zagrażających życiu. W *Badaniu 020* większość zdarzeń niepożądanych w grupie ATA miała łagodne nasilenie (53%), zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia wystąpiły u 30%, a zdarzenia o ciężkim nasileniu u 6%. W obu badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w zależności od stopnia nasilenia.

W *Badaniu 007* w grupie ATA wśród zdarzeń niepożądanych najwięcej (44%) określono jako zdarzenia o możliwym związku z leczeniem. W tej samej grupie zdarzenia prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem odnotowano u 30%, zdarzenia niezwiązane z leczeniem u 14%, a prawdopodobnie związane z leczeniem u 9%. Z kolei w *Badaniu 020* w grupie ATA wśród zdarzeń niepożądanych najwięcej (38%) określono jako zdarzenia niezwiązane z leczeniem. W tej samej grupie zdarzenia o możliwym związku z leczeniem wystąpiły u 24%, zdarzenia prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem u 17%, a prawdopodobnie związane z leczeniem u 10%. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami dla żadnej z kategorii zdarzeń przedstawionych według prawdopodobieństwa związku z leczeniem.

W *Badaniu 007* zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych w obu grupach. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą ATA a PLC dla żadnej z kategorii ocenianych zdarzeń. W *Badaniu 020* w grupie ATA zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u niemal 90% chorych. W grupie PLC zdarzenia te obserwowano u zbliżonego odsetka chorych, tj. u 88% (brak istotnych statystycznie różnic między grupami). W przypadku poszczególnych zdarzeń w większości przypadków nie było znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiła biegunka i krwimocz, która występowała częściej w grupie ATA oraz zaparcia, które obserwowano częściej w grupie PLC. W obu badaniach do najczęściej występujących kategorii zdarzeń w obu grupach zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Średnie stężenie cholesterolu i trójglicerydów znajdowało się w górnym zakresie normy już na początku badania, a w czasie leczenia wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, szczególnie u chorych otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy. Jednak jedynie dla zmiany stężenia cholesterolu odnotowano istotną statystycznie zmianę na niekorzyść ATA w grupie leczonej jednocześnie kortykosteroidami. Ciśnienie tętnicze krwi w czasie leczenia

wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami.

Ocena bezpieczeństwa atalurenu u chorych w wieku ≥ 2 do < 5 lat (badanie jednoramienne)

Działania niepożądane odnotowano u 36% chorych. Określono, że zdarzenia te w zdecydowanej większości miały łagodny stopień nasilenia. Zdarzenia o ciężkim nasileniu obserwowano u 1 chorego (7%), o umiarkowanym nasileniu u 57%, a o łagodnym nasileniu u 36%. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych, natomiast u żadnego chorego nie wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane. Do najczęściej występujących zdarzeń zaliczono gorączkę (43%), zakażenie ucha (36%), zapalenie nosogardzieli i wymioty (oba zdarzenia u 29%). Dostępne dane z *Badania 030* potwierdzają znany już profil bezpieczeństwa atalurenu. Profil bezpieczeństwa atalurenu prawdopodobnie jest zbliżony w populacji chorych od 2 do 5 r.ż. i chorych po 5 r.ż.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu (badanie jednoramienne)

W czasie pierwszych 48 tygodni ciężkie działania niepożądane odnotowano u 2% chorych, a działania niepożądane u 26%. Zdarzenia niepożądane obserwowano u 84%, z czego najczęstszymi, podobnie jak w przypadku badań randomizowanych, były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (38%) i zaburzenia żołądka i jelit (36%).

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu (rejestr)

Długoterminową ocenę bezpieczeństwa (co najmniej 5 lat) przeprowadzono na podstawie wyników międzynarodowego rejestru *STRIDE*. Uznano je za spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa atalurenu.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa przede wszystkim wskazywano na możliwość nefrotoksyczności wywołanej aminoglikozydami. Przypadki pogorszenia czynności nerek podczas jednoczesnego stosowania atalurenu i dożylnych aminoglikozydów obserwowano jednak tylko u chorych na mukowiscydozę warunkowaną przez mutację nonsensowną. Stosunek korzyści do ryzyka atalurenu oceniono jako korzystny.

Wnioski z dodatkowych publikacji

Badanie dawki – *Finkel 2013*

Po 28-dniowym leczeniu ATA zaobserwowano większą ekspresję dystrofiny w porównaniu z wartością początkową, niezależnie od typu mutacji nonsensownej, lokacji egzonu, wieku chorych oraz jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów. Odnotowano również istotne statystycznie zmniejszenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi w porównaniu z wartością początkową. Po zakończeniu leczenia aktywność kinazy kreatynowej wróciła do wartości z początku badania, co potwierdza skuteczność ATA. Zmiana siły mięśni kończyn górnych i dolnych oraz wyników testów sprawnościowych była niewielka i nieistotna statystycznie. Nauczyciele i rodzice zgłaszali jednak zwiększoną aktywność i wytrzymałość oraz mniejsze nasilenie zmęczenia dzieci podczas leczenia ATA. Zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Niezależnie od stosowanej dawki najczęściej obserwowano powikłania związane z zabiegami (biopsją) oraz zaburzenia żołądka i jelit. Nie stwierdzono istotnych klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych.

Oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurenem

Wszyscy rodzice opisali swoje oczekiwania jako spowolnienie progresji lub stabilizację choroby. Niemal wszyscy mieli nadzieję na znaczne zwiększenie siły i wytrzymałości dzieci, poprawę ich wyników w szkole oraz poprawę jakości życia. Część rodziców miała zbyt optymistyczne nadzieje co do efektów leczenia. Większość ankietowanych badaczy

oczekiwało stabilizacji choroby lub częściowej poprawy. Kilkoro badaczy oceniło, że ich nadzieje wzrosły pod wpływem relacji z uczestnikami badania.

Głównym powodem decyzji rodziców o uczestnictwie ich dzieci w badaniu były potencjalne korzyści z leczenia, a decyzja dotycząca uczestnictwa w badaniu była dla większości oczywista. Wszyscy rodzice uznali, że ryzyko związane z leczeniem jest bardzo niskie. Rodzice i badacze wspominali o presji spowodowanej tym, że DBMD to choroby postępujące i prowadzące do zgonu. Największa presja związana była ze świadomością, że brak jakichkolwiek działań przyczynia się do wczesnego zgonu.

Wszyscy rodzice obserwowali pewien stopień bezpośrednich korzyści (tj. od subtelnych zmian do ewidentnej poprawy) u swoich dzieci. Wśród korzyści wskazywano na zwiększenie siły i wytrzymałości oraz poprawę zdolności poznawczych. Kilkoro rodziców opisało, że nie byli pewni korzyści, dopóki nie zaobserwowali pogorszenia w następstwie nagłego przerwania dostępu do leku. Kilkoro badaczy również zanotowało u części chorych poprawę zdolności poznawczych oraz zwiększenie siły.

Rodzice opisywali, że przerwanie badania wywołało u nich niedowierzanie i rozpacz. Wiadomość była druzgocąca nie tylko dlatego, że odbierała rodzinie nadzieję, lecz głównie dlatego, że leczenie przynosiło efekty. W opinii badaczy decyzja o przerwaniu badania nie było konieczna, tym bardziej, że nie została spowodowana kwestiami bezpieczeństwa leku. Niemal wszyscy rodzice zgłosili chęć ponownego uczestnictwa w badaniu.

Wnioski

Bezpośrednią korzyść kliniczną leczenia atalurenem stanowi spowolnienie procesu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Spowolnienie progresji przekłada się z kolei na inne korzyści kliniczne (np. wydłużenie czasu do konieczności wspomaganie oddychania, mniejsze obciążenie dla opiekunów chorego). Należy podkreślić, że obecnie nie istnieje inna metoda leczenia przyczynowego nmDMD – jedyną obecnie dostępną opcją jest ataluren. Trudności w wykazaniu istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do części punktów końcowych nie powinny umniejszać korzystnego wpływu atalurenu na chorych na nmDMD, tym bardziej, że wielokrotnie wykazano, że **uzyskiwane wyniki były istotny klinicznie, wskazując na przewagę atalurenu**. Ponadto warto wspomnieć, że trudności te związane były z nie do końca poznanym naturalnym przebiegiem choroby w czasie projektowania *Badania 007*, co z kolei przekładało się niedoszacowanie mocy analizy statystycznej.

W niniejszej analizie wyniki dla części punktów były nieistotna statystycznie, lecz istotne kliniczne. Nie jest to zjawisko niespotykane, dlatego w literaturze coraz częściej pojawiają się

propozycje zwrócenia większej uwagi na analizę istotności klinicznej obserwowanych zjawisk oraz w przypadku zastosowania zróżnicowanych testów statystycznych ostrożną interpretację izolowanej p-wartości. Podkreśla się również, że zjawiska nieistotne statystycznie mogą być istotne klinicznie [Kamińska 2015]. Fakt ten należy szczególnie wziąć pod uwagę w przypadku chorób rzadkich, z którymi wiążą się trudności w wykazaniu skuteczności leczenia ze względu na nie do końca poznany przebieg choroby i stosunkowo niewielkie grupy chorych uczestniczące w badaniach.

Warto wskazać, że w analizie wykorzystano dane z rejestru *STRIDE*, oceniającego rzeczywistą praktykę kliniczną. Wyniki rejestrów mają wysoką wartość, ponieważ pokazują faktyczną skuteczność i bezpieczeństwo w rzeczywistej praktyce klinicznej, niezakłóconą metodyką badań eksperymentalnych (częstsze wizyty lekarskie, badania diagnostyczne). Zgodnie z wynikami z rejestru *STRIDE* należy wnioskować o wysokiej skuteczności atalurenu, potwierdzonej nie tylko w badaniach klinicznych, ale także w praktyce oraz o jego korzystnym profilu bezpieczeństwa. Co więcej, wskazuje się, że wyniki z rejestru *STRIDE* są korzystniejsze niż te uzyskane w badaniach eksperymentalnych, mimo że w rejestrze oceniano starszych chorych, a dodatkowo w znacznie dłuższym okresie obserwacji. Pokazuje to, że na przestrzeni lat chorzy na nmDMD odnoszą znaczną korzyść z terapii, niezależnie od postępującego charakteru choroby.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono tym samym, iż zasadnym jest stosowanie atalurenu w praktyce klinicznej, gdyż stanowi on **skuteczną, a zarazem jedyną metodę leczenia przyczynowego chorych na nmDMD**. Profil bezpieczeństwa atalurenu jest korzystny.

7. Dyskusja

Obecnym standardem jest terapia glikokortykosteroidami wiążąca się z występowaniem licznych działań niepożądanych, m.in. niskim wzrostem, złamaniami, zaćmą, znacznym przyrostem masy ciała, nadmiernym owłosieniem czy zaburzeniami behawioralnymi [AAN 2016]. Co więcej, leki te nie są również zarejestrowane w terapii nmDMD, a zatem stosunek korzyści do ryzyka nie został oceniony przez EMA. Na podstawie analizy wyników uznano, iż zasadnym jest stosowanie atalurenu w leczeniu nmDMD, szczególnie biorąc pod uwagę brak innej metody leczenia przyczynowego tej choroby. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (w tym ciężkich) była zbliżona w grupie ATA i PLC. Profil bezpieczeństwa atalurenu oceniono jako korzystny.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na dwóch badaniach randomizowanych z liczną, jak na chorobę rzadką i zróżnicowaną grupą chorych, z których każde zostało ocenione na maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Dodatkowo do analizy włączono dwa badania jednoramienne (w tym także zestawienie danych z grupą historyczną) oraz rejestr, ocenione odpowiednio na 5/8, 7/8 i 5/8 punktów w skali NICE. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona również została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono dwa randomizowane badania kliniczne. Do analizy włączono eksperymentalne badanie jednoramienne (z dodatkowym zestawieniem z danymi dla grupy historycznej) w populacji chorych w wieku od 2 do 5 lat oraz jedno badanie jednoramienne, zaprojektowane jako długookresowe, w populacji chorych leczonych uprzednio atalurem. Ponadto włączono długookresowe dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, również w zestawieniu z danymi dla chorych nieleczonych atalurem (naturalnym przebiegiem choroby). Analizę uzupełniono o dodatkowe wyniki m.in. z badania dawki, ankiety przeprowadzonej wśród badaczy i rodziców zaangażowanych w badanie oceniające ataluren czy PSUR. Badana w analizie populacja jest zróżnicowana i przedstawia szeroki zakres stopnia progresji u chłopców chorych na DMD (dodatkowo wyniki przedstawiono w podgrupach) – można zatem uznać ją za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej, szczególnie mając na względzie potwierdzone długookresowe skuteczność i bezpieczeństwo w ramach rejestru.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących atalurenu stosowanego w analizowanej populacji.

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano liczne trwające jeszcze badania nad atalurem stosowanym u chorych na nmDMD. W szczególności na uwagę zasługuje *Badanie 041* (NCT03179631), które ocenia długoterminowy wpływ atalurenu na progresję nmDMD, *Badanie 016* (NCT01247207), oceniające długoterminowe bezpieczeństwo atalurenu u chorych na nmDMD leczonych uprzednio atalurem, a także fazę przedłużoną *Badania 020* (tj. *Badanie 020e*, NCT02090959).

Kwestie związane z badaniami randomizowanymi dla atalurenu

Należy podkreślić, że według opinii ekspertów SAG, mimo niewystarczających danych, wyniki *Badania 007* były zachęcające. Pewność wyników była ograniczona ze względu na zróżnicowanie danych wyjściowych dotyczących skuteczności oraz niewielką skuteczność

w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. Ponadto wiele głównych wniosków wyciągnięto na podstawie analizy *post-hoc* [EMA 2014]. Eksperci SAG mieli jednak świadomość, że w czasie, gdy prowadzono badanie, wiedza na temat naturalnego przebiegu choroby była uboższa – a zatem wówczas badanie zostało przeprowadzone zgodnie z najlepszą dostępną wiedzą. Co za tym idzie, wyodrębnienie *post-hoc* podgrup było klinicznie i naukowo uzasadnione. Eksperci uznali, że wyniki te można uznać za istotne klinicznie, szczególnie w przypadku podgrup w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Dodatkowo stwierdzili, że brak efektu w przypadku drugorzędowych punktów końcowych można wyjaśnić spodziewanym mechanizmem działania atalurenu, tj. częściowym przywróceniem produkcji dystrofiny. Dla większości drugorzędowych punktów końcowych, wykazanie efektu musi być związane ze wzrostem siły a nie z poprawą funkcjonowania. Ekspertom dostarczono nowe dane, ukazujące, że minimalny wzrost dystrofiny może prowadzić do poprawy funkcjonowania, ale nie zwiększenia siły mięśniowej [EMA 2014], gdyż nie zwiększa ona siły mięśniowej, a jedynie ją stabilizuje [Bushby 2014]. Aby wykazać wzrost siły, produkcja dystrofiny musiałaby znajdować się na poziomie zbliżonym do poziomu jej wytwarzania w zdrowych mięśniach. Eksperci uznali, że uzasadnia to rozbieżność w wykazaniu efektu między pierwszorzędownymi a drugorzędowymi punktami końcowymi [EMA 2014]. Ponadto uznaje się, że spowolnienie progresji choroby to realne oczekiwanie co do terapii stabilizujących stężenie dystrofiny, a chorzy i ich opiekunowie odczuwają je jako znaczną korzyść wynikającą z leczenia [McDonald 2017].

Kryteria włączenia do *Badania 020* w założeniu miały na celu zapewnić udział chorych, którzy znajdują się w fazie pogorszenia funkcji poruszania się (ang. *ambulatory decline phase*), jednak jednocześnie kryteria te umożliwiły włączenie chorych o szerokim zakresie wyników początkowych 6MWD (142,5-526,0 m) i ostatecznie cel założony przez badaczy nie został osiągnięty. Chorzy o wysokim stopniu samodzielności w poruszaniu się (wynik początkowy 6MWD ≥ 400 m) stanowili 37% chorych w badaniu. Ta podgrupa chorych pozostaje stabilna jak pokazują badania nad naturalnym przebiegiem choroby oraz grupa PLC w badaniu trwającym 48 tygodni. Włączenie chorych z takim wynikiem mogło utrudnić wykazanie skuteczności atalurenu. Najprawdopodobniej bardziej rygorystyczne kryteria dot. wyniku 6MWD w czasie kwalifikacji, zwiększyłyby obserwowany efekt leczenia atalurenem, tak jak jest to widoczne w przypadku predefiniowanej podgrupy chorych z wynikiem początkowym 6MWD 300-400 m lub ≤ 400 m. Ze względu na ograniczoną wrażliwość testu 6MWT (w czasie 48 tyg.) u chorych z wynikiem 6MWD ≥ 400 m oraz ze względu na zwiększone zróżnicowanie chorych z wynikiem 6MWD < 300 m, efekt leczenia byłby najlepiej obserwowany w grupie z wynikiem

6MWD (≥ 300 m to < 400 m)⁴⁸. Ponadto ze względu na powolną progresję choroby, rekomendowany jest dłuższy okres obserwacji leczenia (rekomendacje te nie były jeszcze dostępne w chwili projektowania *Badania 020*, jednak obecnie trwają badania długoterminowe). Dodatkowo należy wskazać, że wyniki dla punktów końcowych ocenianych w badaniu zależały od wkładanego wysiłku w wykonanie poszczególnych testów, przez co były narażone na ryzyko błędu. Autorzy *Badania 020* przyznają, że należy kontynuować badania nad wyselekcjonowaniem odpowiednich punktów końcowych, które w obiektywny sposób będą w stanie wykazać skuteczność leczenia [McDonald 2017].

W *Badaniu 020* jedno z ograniczeń związanych z punktem końcowym 6MWD związane było z utratą możliwości do samodzielnego poruszania się – w momencie, gdy ten stan został osiągnięty, choremu przypisywano w czasie kolejnych wizyt wynik 6MWD równy 0. Metodę tę (analizę kowariancji, ANCOVA) porównano, analizując nachylenie krzywej (ang. *slope analysis*). Wyniki do tej analizy przeliczono ze zmiany w metrach/tydzień na całkowitą zmianę w porównaniu zwartością początkową po 48 tyg. i 72 tyg. Wydaje się, że ta metoda oceny jest bardziej miarodajna w przypadku zmiany wyniku 6MWD niż wcześniej stosowane metody. Do porównania tych metod oceny skuteczności atalurenu wykorzystano także dane dla chorych z wysokim ryzykiem utraty możliwości samodzielnego poruszania się (6MWD < 300 m). Ponadto wykorzystano dane z fazy przedłużonej dla tego badania (72 tyg.). W przypadku porównania ATA i PLC w 48. tygodniu obie analizy wykazały zbliżoną korzyść w odległości przebytej w czasie 6MWT (13,0 m – ANCOVA i 18,8 m – *slope analysis*). Z kolei zgodnie z wynikami *slope analysis* u chorych z wynikiem początkowym 6MWD < 300 m wykazano znaczną korzyść dla porównania ATA vs PLC (61,1 m w porównaniu z -7,7 m wg analizy kowariancji). Efekt ten utrzymał się także w 72. tyg. (w populacji ITT różnica między grupą ATA a PLC wynosiła 21,9 m, a w grupie z wynikiem 6MWD < 300 m od 48 tygodnia do 72 tygodnia 80,2 m [Ozdas 2018]⁴⁹.

Zrozumiałe jest także, że skuteczność leczenia jest bardziej widoczna w przypadku chorych o wyższym stopniu zaawansowania choroby, jednak pozytywny trend jest widoczny niezależnie od stopnia nasilenia DMD. Efekt ten jest spodziewany ze względu na fakt, że progresja w DMD nie ma charakteru liniowego, co oznacza, że stopień pogarszania się funkcjonowania wzrasta coraz bardziej wraz z przebiegiem choroby. W związku z tym,

⁴⁸ omawiane podgrupy zostały predefiniowane w badaniu

⁴⁹ Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego, który nie spełniał kryteriów ekstrakcji danych (nie była możliwa ocena istotności statystycznej dla podanych wyników)

niezwykle trudno jest wykazać istotną poprawę w funkcjonowaniu u chorych w łagodniejszym stadium choroby w okresie obserwacji trwającym zaledwie 12 czy 24 miesiące (badania długookresowe są obecnie w toku). Dla porównania, u chorych w późniejszych stadiach nawet niewielka zmiana w funkcjonowaniu będzie widoczna i istotna klinicznie. Zgodnie z powyższym, eksperci SAG uznali, że nie istnieje naukowe uzasadnienie, dla którego należałoby pozbawić leczenia atalurem chorych w początkowych stadiach, jeśli skuteczność wykazano w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [EMA 2014].

Wpływ atalurenu na ekspresję dystrofiny

Ocena istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu atalurenu na ekspresję dystrofiny w porównaniu z PLC była niemożliwa na podstawie dostępnych danych. W tym miejscu należy wskazać, że w czasie wcześniejszej oceny przez AOTMiT Rada Przejrzystości, wskazując na poważne wątpliwości w zastosowaniu atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a, przytoczyła informację, że wzrost ekspresji dystrofiny wynosił jedynie 2,8%. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że ekspresja dystrofiny jest jedynie surogatem – nie jest bezpośrednio odczuwalna przez chorego (w analizie skuteczności oceniano wiele innych, klinicznie istotnych punktów końcowych, które są znacznie bardziej właściwe do wnioskowania), a co więcej stężenie dystrofiny nie zawsze przekłada się w prostej relacji na utratę zdolności chodzenia⁵⁰.

Ekspresja dystrofiny nie jest zatwierdzonym biomarkerem, do oceny stanu klinicznego chorych na DMD ani nawet nie istnieje zatwierdzona metoda pomiaru dystrofiny. Obecnie dyskutuje się nad istniejącą metodyką pomiaru poziomu dystrofiny z biopsji mięśni w zakresie jej wiarygodności i dokładności w oszacowaniach ekstremalnie niskich stężeń dystrofiny, przy czym oznaczenie jej stężenia z biopsji mięśni może obecnie być rozważane jedynie jako wyjaśniający punkt końcowy (ang. *exploratory endpoint*) w analizie skuteczności. Z wymienionych powodów EMA [EMA 2015] zaleca, aby w badaniach dotyczących DMD stosowano miary sprawnościowe.

Należy również mieć na uwadze, że jakość próbek w badaniu 2b była bardzo zróżnicowana, co wynika z metodyki oceny, konieczności transportu próbek, umiejętności badaczy itp. W badaniu fazy 2a 23 z 38 (61%) chorych (wszystkie dawki); wzrost ekspresji dystrofiny po 28 dniach leczenia ATA, w porównaniu z wartością początkową był istotny statystycznie

⁵⁰ W badaniu *Nicholson 1990* wykazano, że chorzy z poziomem dystrofiny <5% byli w stanie utrzymać zdolność chodzenia dłużej niż chorzy, którzy mieli poziom dystrofiny powyżej 25%

(MD=11%, p-wartość = 0,008), mimo że nie wszyscy chorzy stosowali wówczas dawkę zalecaną. Wpływ na taki wynik ma najprawdopodobniej wyższa jakość próbek niż w przypadku badania fazy 2b. Ponadto wzrost ekspresji dystrofiny w badaniu 2b na poziomie 2,8% w grupie leczonej atalurenem znacznie, bo przeszło 31-krotnie, przeważał wynik uzyskany w grupie placebo (0,09%), co pozwala przypuszczać, że różnica między grupami była istotna statystycznie. Dysponując wynikami dla chorych, którzy otrzymywali placebo zamiast aktywnego leczenia, nie wolno rozpatrywać wyników dla grupy badanej w oderwaniu od wyników dla grupy kontrolnej. Co więcej osiągnięty wzrost dystrofiny był wystarczający, aby wykazać zmiany istotne statystycznie/klinicznie w przypadku innych punktów końcowych, takich jak odległość przebyta w sześciominutowym teście chodzenia, odsetek chorych z pogorszeniem wyniku 6MWD czy czas do pogorszenia wyniku 6MWD. Ponadto należy wspomnieć, że stosowanie atalurenu umożliwiającego wytwarzanie prawidłowej dystrofiny, pozwala zachować sprawność mięśni, ale nie należy oczekiwać wzrostu siły mięśniowej. Bez leczenia przyczynowego choroby, dochodzi do ciągłego i nieodwracalnego uszkodzenia mięśni. Minimalny wzrost ilości dystrofiny jest wystarczający, aby poprawić funkcjonowanie mięśni, ale nie zwiększa siły mięśniowej, a jedynie ją stabilizuje. Aby wykazać wzrost siły, produkcja dystrofiny musiałaby znajdować się na poziomie zbliżonym do poziomu jej wytwarzania w zdrowych mięśniach, co obecnie nie jest możliwe. Należy jednak zauważyć, że nawet minimalny wzrost przekłada się na zdecydowanie lepsze funkcjonowanie chorych, co pokazują wyniki badań w zakresie czynnościowych punktów końcowych.

Ataluren – lek sierocy

Według danych zamieszczonych na stronie EMA, produkt leczniczy Translarna® otrzymał w 2005 roku status leku sierocego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a [EMA 2015a]. Status ten utrzymano przy ponownej ocenie leku w 2014 roku [EMA 2014] oraz w 2016 roku [EMA 2016]. W 2018 r. podmiot odpowiedzialny otrzymał pozwolenie na leczenie chorych na nmDMD już od 2 roku życia⁵¹ [EMA 2018]. Dodatkowo należy podkreślić, że odnaleziono rekomendację NICE, w której organizacja rekomenduje finansowanie atalurenu u chorych na nmDMD w wieku powyżej 5 r.ż. [NICE 2016] (w chwili wydawania rekomendacji ataluren nie był jeszcze wskazany u chorych od 2 r.ż.).

⁵¹ Początkowo podmiot odpowiedzialny wnioskował o obniżenie wieku do 6 mies. i przeprowadzenie badań w populacji od 6 mies. do 5 r.ż., jednak Komitet Pediatryczny EMA uznał, że ze względu na możliwe różnice w farmakokinetyce oraz obawy związane z bezpieczeństwem, badania należy rozdzielić na dwie grupy wiekowe (6 mies.-2 r.ż. i 2-5 r.ż.)

Przyznanie warunkowej rejestracji przez EMA oznacza, że korzyść płynąca z umożliwienia natychmiastowego dostępu do leczenia znacznie przewyższa ryzyko dotyczące nie w pełni poznanych danych. Takie rozwiązanie jest standardowym postępowaniem m.in. w przypadku chorób, które zagrażają życiu lub są głęboko upośledzające oraz w przypadku leków sierocych. CHMP przyznaje warunkową rejestrację w przypadku spełnienia następujących kryteriów: stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, wnioskodawca będzie w stanie dostarczyć bardziej wiarygodne dane, zostaje spełniona niezaspokojona potrzeba lecznicza, korzyści płynące z dostępu do leku przeważają nad ryzykiem związanym z koniecznością prowadzenia dalszych badań. Oznacza to, że lek Translarna® spełnił wszystkie powyższe warunki.

W niniejszej analizie na szczególną uwagę zasługuje fakt, że dotyczy ona leku sierociego stosowanego w chorobie rzadkiej. Istotnym jest, że obecnie, poza atalurem, nie istnieje leczenie przyczynowe nmDMD. Podkreśla się, że leki sieroce nie powinny być oceniane tak jak inne technologie medyczne. W Europie niektóre kraje zaczynają lepiej dostrzegać konieczność innego podejścia do ich oceny, wprowadzając odpowiednie regulacje prawne. Przykładowo, w Niemczech, w czasie oceny leków sierocych podniesiono próg istotności statystycznej do 10% w przypadku niewielkich populacji (tj. w chorobach rzadkich), natomiast we Francji przyznaje się tymczasowe pozwolenie na stosowanie leku sierociego, jeśli choroba zagraża życiu i/lub jeśli brak jest innej alternatywy w leczeniu [Tordrup 2014]. W przypadku nmDMD ataluren nie tylko jest jedyną opcją leczenia przyczynowego, ale także przejawia pozytywny trend w wynikach – wykazano bowiem, że w odniesieniu do wielu punktów końcowych (w tym także pierwszorzędowego punktu końcowego) różnica między atalurem a placebo była istotna statystycznie i/lub istotna klinicznie.

Wpływ DMD na chorych oraz ich rodziny

Jakość życia

U chłopców chorych na DMD obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u ich zdrowych rówieśników [Bendixen 2012, Uzark 2012]. Wraz z progresją choroby pogarsza się jakość życia a także sprawność fizyczna, w tym możliwość chodzenia [Landfeldt 2014].

Już od najmłodszych lat, dzieci chore na DMD wykazują niższą aktywność fizyczną. Na początku choroby (od ok. 3 do 12 r.ż.) dzieci nie nadążają za zdrowymi rówieśnikami – mają trudności w chodzeniu, podskakiwaniu, bieganiu, wchodzeniu na schody i często się przewracają. Chłopcy chorzy na DMD rzadko mają możliwość w pełni zaangażować się

w aktywność fizyczną typową dla ich wieku, taką jak bieganie, gra w piłkę czy jazda na rowerze. Wraz z progresją choroby doświadczają narastających trudności w chodzeniu, a ostatecznie są zdolni do poruszania się jedynie w domu, czasem korzystając z wózka inwalidzkiego. Po osiągnięciu tego stanu, progresja następuje szybko i chorzy są zmuszeni do ciągłego korzystania z wózka inwalidzkiego, całkowicie tracąc możliwość samodzielnego poruszania się. Zanim chłopcy utracą zdolność chodzenia, często upadają, co może skutkować złamaniami kończyn. Te z kolei przekładają się na utratę sprawności prowadzącą nawet do stałej konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego [McDonald 2002, Vestergaard 2001].

Utrata możliwości samodzielnego poruszania się, a zatem ciągła konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego, stanowi przełom w życiu chłopców i wiąże się ze znacznym pogorszeniem ich jakości życia [Landfeldt 2014].

U chłopców i młodych mężczyzn, którzy utracili zdolność do poruszania się, następuje stopniowa utrata czynności mięśni górnych kończyn, tułowia, szyi, a zatem codzienne czynności takie jak kąpiel, korzystanie z toalety, ubieranie się czy jedzenie, stają się upośledzone lub nawet niemożliwe do wykonania przez chorego bez pomocy opiekuna. Przekłada się to znacznie na jakość życia opiekunów i rodziny [EMA 2015, Landfeldt 2014]. Chłopcy, w związku ze znacznym osłabieniem mięśni, mogą również cierpieć na skrzywienie kręgosłupa, w efekcie wymagając konieczności przeprowadzenia rozległego zabiegu chirurgicznego oraz podjęcia fizjoterapii. Chłopcy, u których następuje postępujące pogorszenie czynności oddechowych prowadzące do trudności w oddychaniu, ostatecznie wymagają wspomagania oddychania, które stanowi kolejny czynnik pogarszający jakość życia.

Większość chłopców chorych na DMD jest całkowicie zależna od opiekunów, mimo że część pozostaje stosunkowo sprawna nawet do wczesnego wieku dojrzałości. W tym okresie

następuje jednak narastanie objawów choroby zmuszające chorych do pozostania zależnymi od innych.

Ciężar obarczający rodziców związany z opieką nad chłopcami chorymi na DMD jest znaczny [Pangalila 2012]. Rodzice chorych dzieci oceniają, że ciężar ten odczuwalny jest już od wczesnego dzieciństwa, jednak najpoważniejszego obciążenia emocjonalnego doświadczają dopiero w okresie utraty samodzielnego poruszania się chłopców [Bray 2011]. Oprócz konieczności pomocy w codziennych czynnościach, takich jak karmienie, ubieranie się lub podnoszenie dziecka, rodzice muszą zmagać się dodatkowo z problemami behawioralnymi dzieci, często spotykanymi u chorych na DMD. Rodzice zwykle muszą budzić się w nocy (nawet 6-10 razy), aby pomóc chłopcom np. zmienić pozycję na łóżku [EMA 2015].

Utrata możliwości poruszania się i powikłania związane z DMD

Głównym celem leczenia, w okresie, gdy chory nie utracił jeszcze zdolności do samodzielnego poruszania się, jest zachowanie tej zdolności tak długo, jak to możliwe [Bushby 2010]. Utrata możliwości samodzielnego poruszania się ma ogromny wpływ na jakość życia opiekunów dzieci. Dodatkowo jest związana z utratą funkcji kończyn górnych oraz niewydolnością płuc [Henricson 2013, Humbertclaude 2012].

Zachowanie zdolności samodzielnego poruszania się jest również związane z późniejszym wystąpieniem i zwiększeniem nasilenia skoliozy [Humbertclaude 2012, Kinali 2007, Yilmaz 2004]. Mimo że wczesną skoliozę można obserwować już w późnym stadium, w którym nie utracono jeszcze możliwości chodzenia, zazwyczaj postępuje ona w czasie okresu dojrzewania. Chłopcy, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się po zakończeniu okresu dojrzałości, mają ogólnie niższe ryzyko rozwoju skoliozy oraz niższe ryzyko rozwoju postępującej skoliozy wymagającej przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego [Eagle 2002, Humbertclaude 2012].

Ponadto wiek, w którym dochodzi do utraty zdolności do poruszania się stanowi czynnik predykcyjny dla wystąpienia niewydolności oddechowej o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. U dzieci, u których utrata zdolności do samodzielnego poruszania się nastąpiła przed 8 r.ż. (średnia wieku 7,1), między 8 a 11 r.ż. (średnia 9,25) oraz między 11 i 16 r.ż. (średnia 12,01), wiek wystąpienia niewydolności oddechowej o ciężkim nasileniu wynosił odpowiednio 14,7, 18,1 i 22,1 roku (p-wartość dla porównań wynosiła 0,001). Parametry natężonej pojemności życiowej również w istotny sposób korelowały z wiekiem utraty zdolności życiowych a różnice dla porównań były istotne statystycznie [Humbertclaude 2012].

Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się jest także związana z większą śmiertelnością. Zgodnie z holenderskimi danymi na 473 chorych na DMD urodzonych w latach 1961-1982 odnotowano, że od momentu, gdy chory staje się całkowicie zależny od korzystania z wózka inwalidzkiego, średnio po 7,9 roku następuje zgon. Ryzyko względne zgonu związane z utratą zdolności do chodzenia oszacowano na 1,22 (95%CI 1,09; 1,36), a u chorych, którzy utracili tę zdolność przed 10 r.ż., mediana przeżycia całkowitego wynosi 17,3 roku (95% CI 16,7; 18,0) w porównaniu do chorych, którzy tę zdolność utracili po 10 r.ż., u których mediana przeżycia całkowitego wynosi 20,1 roku (95%CI 19,4; 20,9). Ponadto udowodniono, że zgon z powodu niewydolności oddechowej występuje istotnie statystycznie częściej u chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się we wcześniejszym wieku [Humbertclaude 2012].

Podsumowując, istotą problemu zdrowotnego nmDMD jest jego niezaspokojona potrzeba lecznicza. Ataluren daje realną możliwość spowolnienia progresji choroby, niezależnie od stadium choroby. CHMP uznała, że korzystny efekt atalurenu jest wiarygodny i istotny klinicznie w leczeniu DMD. Profil bezpieczeństwa atalurenu był zbliżony do profilu bezpieczeństwa placebo. EMA, przyznając tymczasowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zwiększyła dopuszczalny poziom niepewności odnośnie korzyści i ryzyka, mając na uwadze ciężkie upośledzenie wywoływane przed DMD oraz fakt, że jest to choroba zagrażająca życiu. Uznała jednocześnie, że nie ma naukowego uzasadnienia dla nieleczenia atalurenem chorych we wcześniejszych stadiach choroby, mimo że efekt leczenia był najlepiej widoczny u chorych w fazie pogorszenia się funkcji poruszania się [Haas 2015].

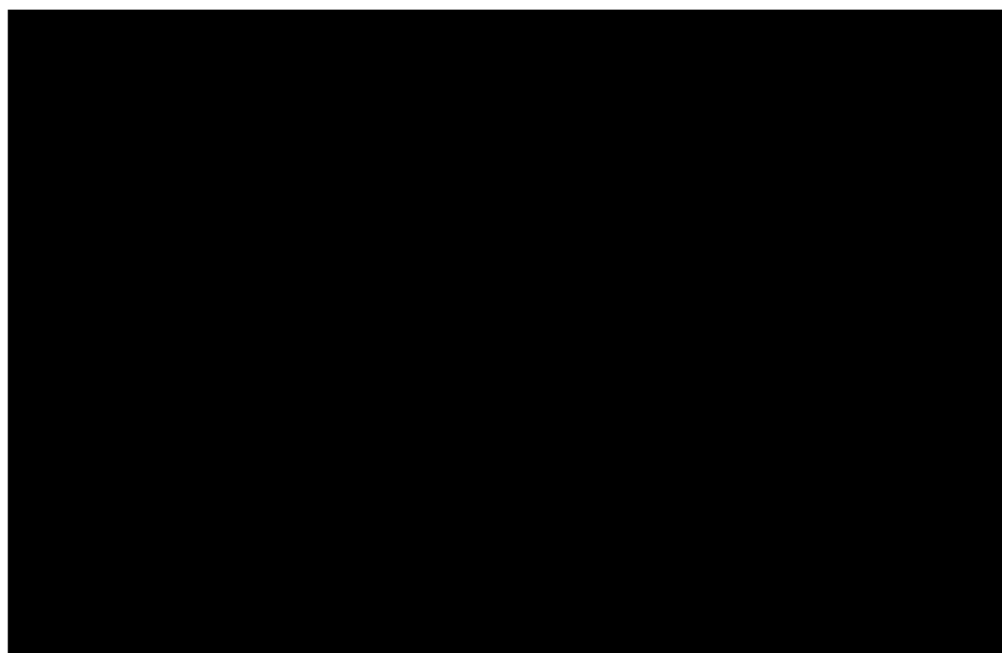
Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wcześnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego dystrofiny o pełnej długości. W odróżnieniu od kortykosteroidów, hamuje progresję choroby, działając bezpośrednio jej przyczynę. Zahamowanie progresji w nawet niewielkim stopniu przekłada się w sposób istotny na funkcjonowanie chorego oraz odsuwa w czasie utratę zdolności do samodzielnego poruszania się. W efekcie opóźnia także powikłania związane z DMD, które ostatecznie prowadzą do przedwczesnego zgonu chorego. Ataluren stabilizuje siłę mięśniową, ale nie jest w stanie odwrócić zmian, które już nastąpiły, dlatego tak kluczowe wydaje się jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii.

Zdaniem analityków, uniemożliwienie chorym na nmDMD podjęcia leczenia atalurenem, wydaje się nieetyczne, gdyż przy chorobie szybko postępującej i zagrażającej życiu, ataluren stanowi obecnie jedyną szansę na spowolnienie jej progresji. To z kolei przekłada się na

możliwość dłuższego zachowania samodzielności przez chorych (co potwierdzono długookresowymi wynikami z rzeczywistej praktyki klinicznej), przyczyniając się jednocześnie do mniejszego obciążenia opiekunów dzieci. Należy podkreślić, że rodzice dzieci chorych na nmDMD są zwykle w wieku produkcyjnym a konieczność nieustannej opieki nad dzieckiem może wiązać się z ograniczeniem bądź rezygnacją z aktywności zawodowej. Należy zatem zdecydowanie podkreślić, że zdaniem analityków ryzyko rozpoczęcia leczenia nie przewyższa ryzyka, które niosą ze sobą skutki nieleczzonej nmDMD.

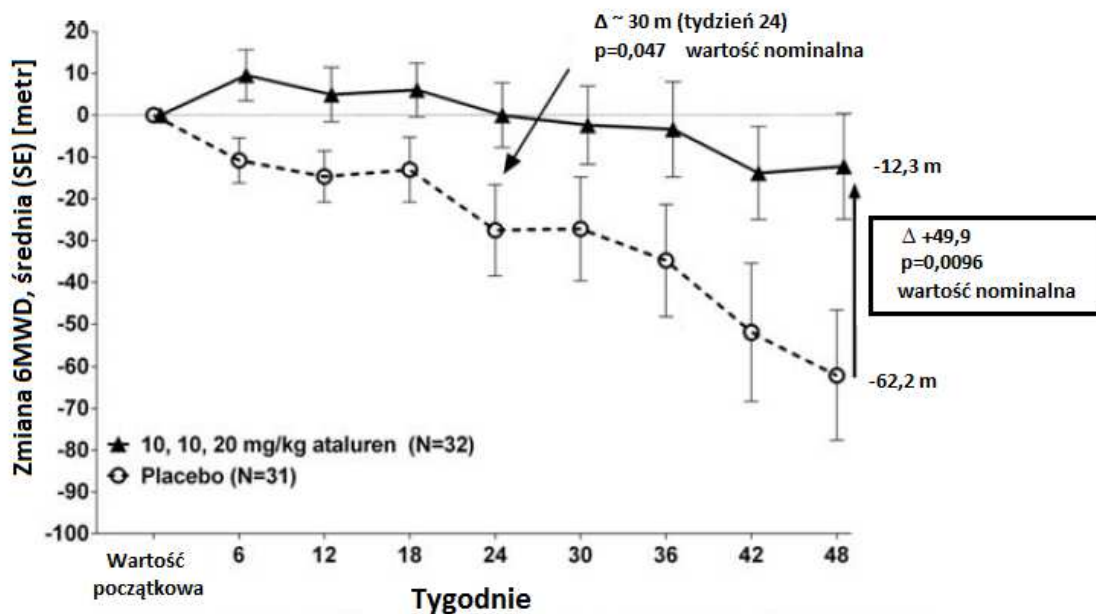
8. Załączniki

8.1. Wykresy z wynikami do oceny skuteczności atalurenu



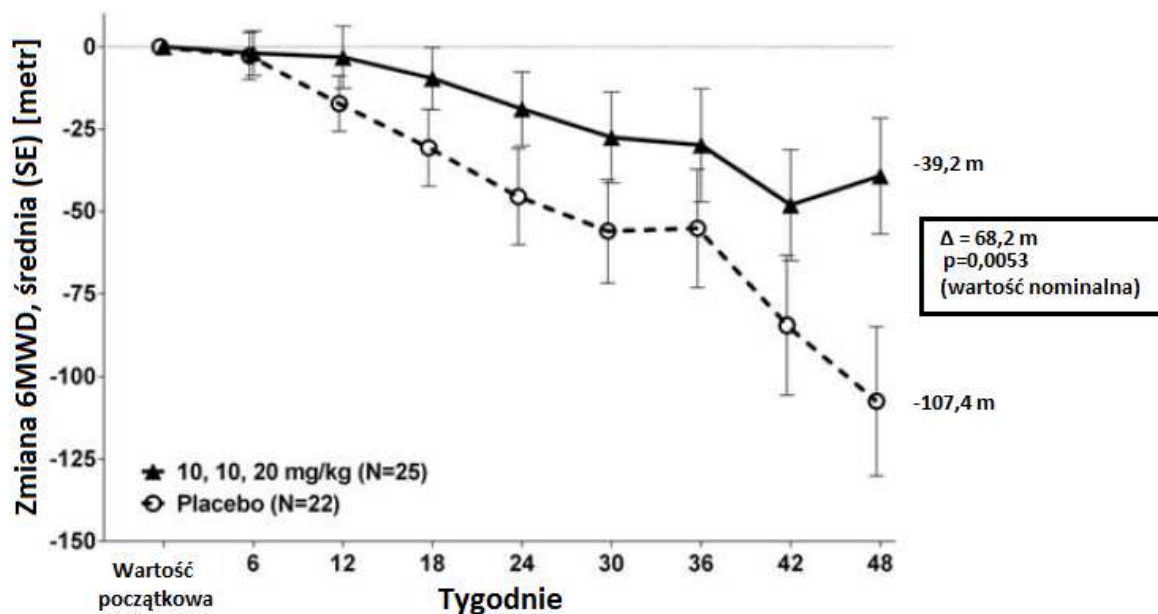
Rysunek 5.

Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (podgrupa ADP) – *Badanie 007* [Bushby 2014]



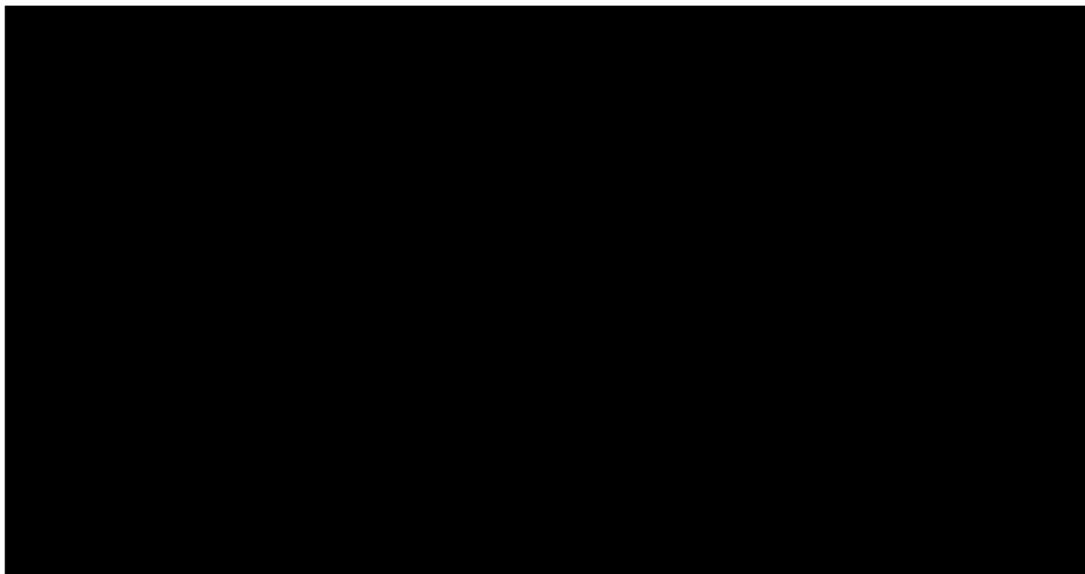
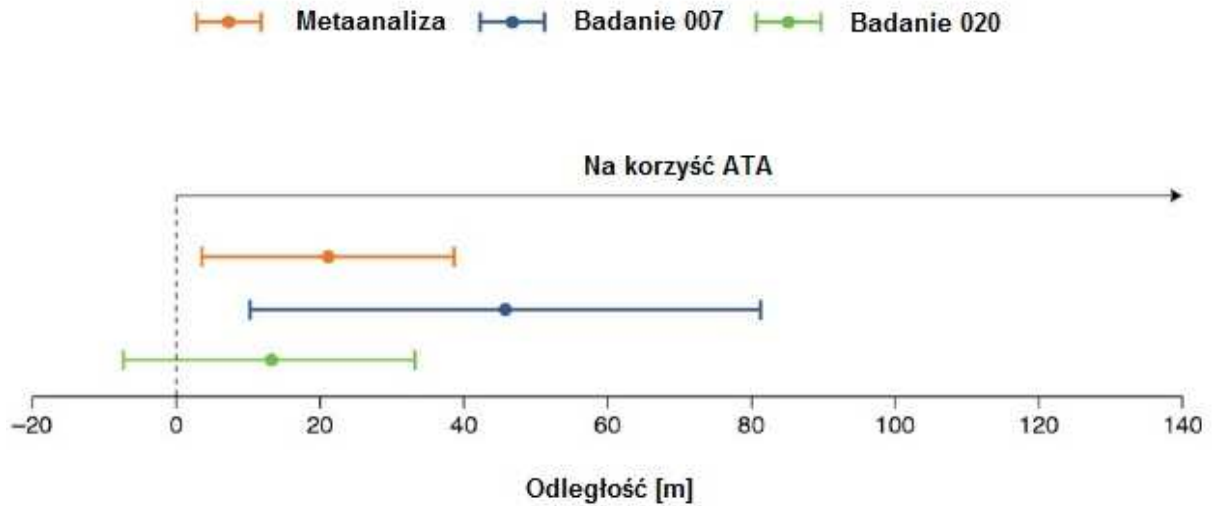
Rysunek 6.

Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (podgrupa 6MWD<350 m) – *Badanie 007* [Bushby 2014]



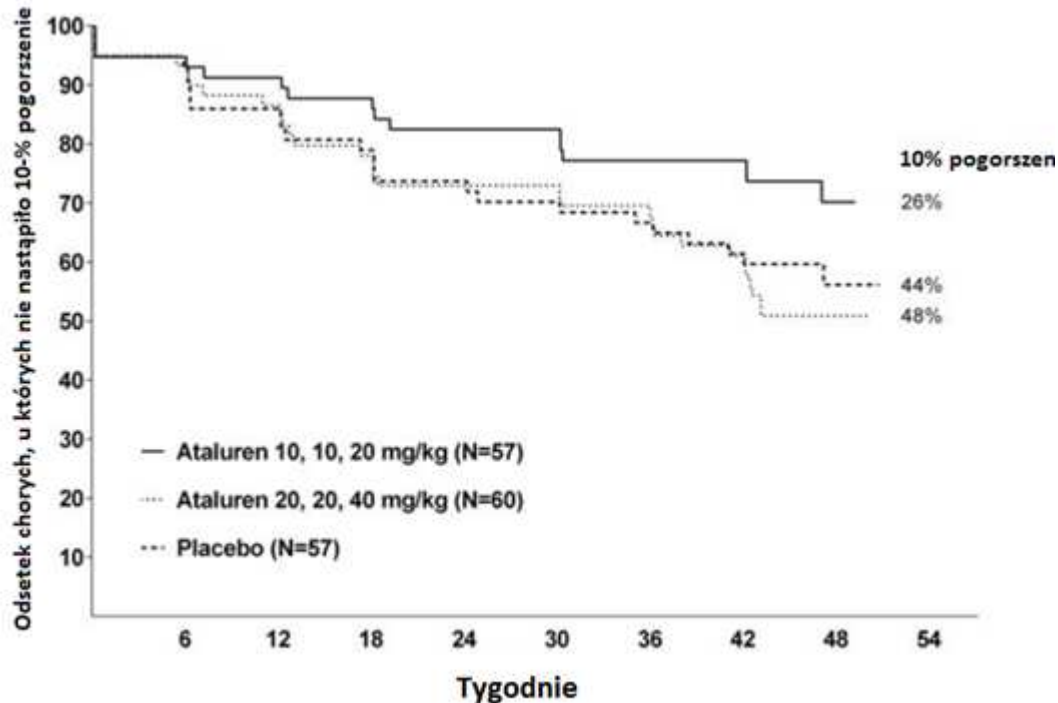
Rysunek 7.

Zmiana odległości przebytej w 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. – metaanaliza wyników z *Badania 007* (podgrupa ADP) i *Badania 020* (populacja ITT) [McDonald 2017]



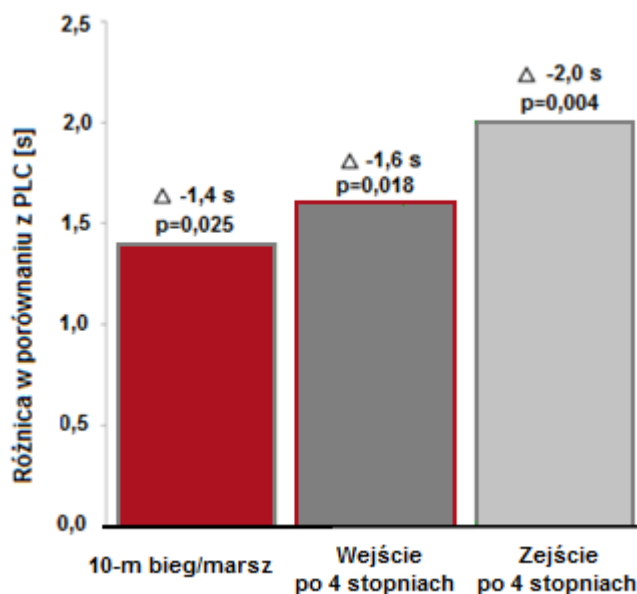
Rysunek 9.

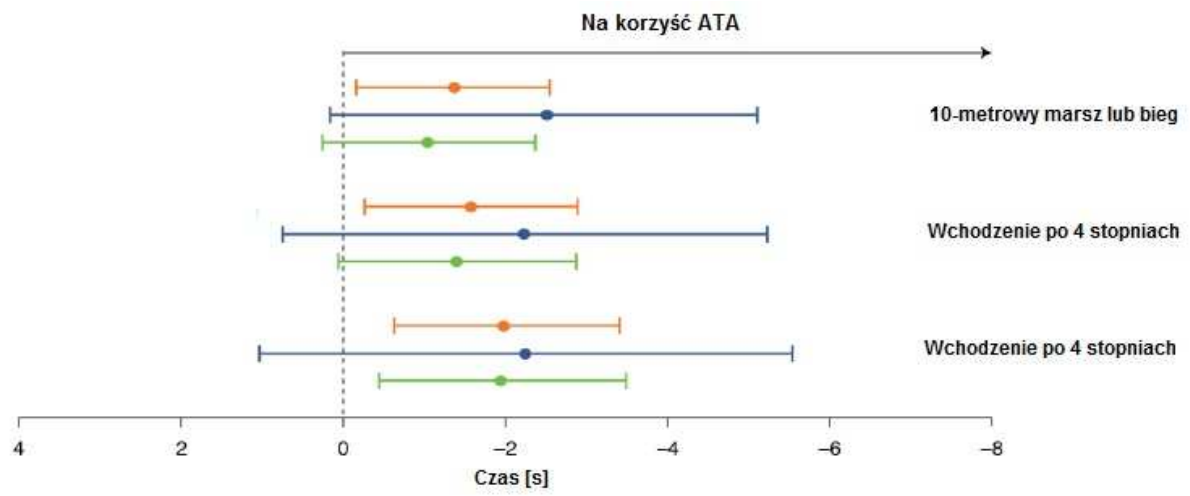
Czas do progresji choroby (utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową) – Badanie 007 [Bushby 2014]



Rysunek 10.

Zmiana wyniku TFT w porównaniu z wartościami początkowymi w czasie 48 tyg. – metaanaliza wyników z *Badania 007* i *Badania 020* (podgrupa ADP) [ESD 2105, McDonald 2017]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 54

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla atalurenu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Phase 2, Non-Interventional, Clinical Study to Assess Dystrophin Levels in Subjects With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy Who Have Been Treated With Ataluren for ≥9 Months</i>	NCT03796637	Badanie w fazie rekrutacji chorych	PTC Therapeutics	Obserwacyjne, kohortowe, nieinterwencyjne	Dodatkowa ocena wpływu atalurenu na stężenie dystrofiny u chorych na nmDMD leczonych atalurenem co najmniej 9 miesięcy.	Kwiecień 2019 r.	Maj 2019 r.
<i>Phase 2 Clinical Pharmacology Study to Assess Dystrophin Levels in Subjects With nmDMD Before and After Treatment With Ataluren (PTC124-GD-045-DMD)</i>	NCT03648827	Badanie w fazie przed rekrutacją chorych	PTC Therapeutics	Jednoramienne, interwencyjne, otwarte	Ocena wpływu atalurenu na stężenie dystrofiny w komórkach mięśni u chorych na nmDMD.	Listopad 2018 r.	Luty 2020 r.
<i>A Phase 2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ataluren (PTC124®) in Patients Aged ≥2 to <5 Years Old With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (PTC124-GD-030-DMD)</i>	NCT02819557	Badanie zakończone, nieopublikowane	PTC Therapeutics	Jednoramienne, interwencyjne, otwarte	Ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych od ≥2. do <5. r.ż.	Czerwiec 2016 r.	Luty 2018 r.
<i>A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Ataluren in</i>	NCT03179631	Badanie w fazie rekrutacji chorych	PTC Therapeutics	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane	Długoterminowa ocena wpływu terapii atalurenem na progresję choroby w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a	Lipiec 2017 r.	Grudzień 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy and Open-Label Extension (PTC124-GD-041-DMD)</i>				PLC + otwarta faza przedłużona badania	warunkowanej przez mutację nonsensowną.		
<i>A Phase 2a Extension Study of PTC124 in Subjects With Nonsense-Mutation-Mediated Duchenne Muscular Dystrophy (PTC124-GD-004e-DMD)</i>	NCT00759876	Badanie zakończone przed czasem	PTC Therapeutics	Jednoramienne, interwencyjne, otwarte	Faza przedłużona <i>Badania 004</i> , oceniano długoterminowe bezpieczeństwo oraz zmiany w chodzeniu, czynności mięśni i inne zmiany istotne klinicznie u chorych na DMD	Lipiec 2008 r.	Maj 2010 r.
<i>A Phase 2b Extension Study of Ataluren (PTC124) in Subjects With Nonsense-Mutation-Mediated Duchenne and Becker Muscular Dystrophy (PTC124-GD-007e-DMD)</i>	NCT00847379	Badanie zakończone przed czasem	PTC Therapeutics	Jednoramienne, interwencyjne, otwarte	Faza przedłużona <i>Badania 007</i> , w której oceniano długookresowe bezpieczeństwo oraz zmiany w chodzeniu, czynności mięśni i inne zmiany istotne klinicznie u chorych na nmDMD/BMD.	Styczeń 2009 r.	Maj 2010 r.
<i>An Open-label, Safety Study for Previously Treated Ataluren (PTC124) Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (PTC124-GD-016 DMD)</i>	NCT01247207	Badanie, w fazie rekrutacji chorych (rekrutacja możliwa jedynie przez zaproszenie do udziału w badaniu)	PTC Therapeutics	Jednoramienne, interwencyjne, otwarte	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa atalurenu u chorych na DMD wcześniej leczonych atalurenem w ośrodku w Stanach Zjednoczonych	Listopad 2010 r.	Grudzień 2020 r.
<i>An Open-Label Study for Previously Treated Ataluren (PTC124) Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (PTC124-GD-019-DMD)</i>	NCT01557400	Badanie w toku, zakończona rekrutacja chorych	PTC Therapeutics	Jednoramienne, interwencyjne, otwarte	Długookresowa ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności atalurenu u chorych na DMD, którzy byli leczeni atalurenem w badaniu sponsorowanym przez PTC Therapeutics w ośrodkach w Europie, Izraelu, Australii i Kanadzie.	Maj 2012 r.	Marzec 2018 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 3 Extension Study of Ataluren (PTC124) in Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (PTC124-GD-020e-DMD)</i>	NCT02090959	Badanie zakończone, nieopublikowane	PTC Therapeutics	Otwarte, jednoramienne, interwencyjne	Faza przedłużona <i>Badania 020</i> , której celem jest dokonanie długookresowej oceny bezpieczeństwa atalurenu u chłopców chorych na nmDMD. Ponadto celem jest ocena wpływu leku na funkcjonowanie fizyczne, czynność płuc oraz inne istotne klinicznie zmiany laboratoryjne.	Marzec 2014 r.	Czerwiec 2017 r.
<i>Long-Term Observational Study of Translarna Safety and Effectiveness in Usual Care (PTC124-GD-025o-DMD)</i>	NCT02369731	Badanie w fazie rekrutacji chorych	PTC Therapeutics	Jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, rejestr	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz wzorców przepisywania atalurenu chorym na DMD po dopuszczeniu leku do obrotu	Kwiecień 2015 r.	Kwiecień 2022 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2018 r.

8.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 55.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I II etap

Nr	Zapytanie [#]	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, tn##]
#1	"duchenne syndrome" OR "muscular dystrophy" OR "morbus duchenne"	24 576	907	27 769
#2	Translarna OR ataluren OR "ptc 124" OR ptc124 OR "PTC-124"	191	118	602
#3	#1 AND #2	65	69###	235

[#]zapytania zostały wykorzystane w bazach Medline, The Cochrane Library i Embase

^{##}deskryptor tn tylko do wiersza #2

^{###}66 publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 3 (I etap)

Data wyszukiwania: 08.07.2019 r.

8.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 56.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Translarna OR ataluren	4
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Translarna	344
	ataluren	382
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Translarna OR ataluren	2

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Translarna OR ataluren	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Translarna	6
	ataluren	18
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Translarna OR ataluren	32
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Translarna OR ataluren	19
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Translarna	1
	Ataluren	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 10.07.2019 r.

8.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy podstawowej

8.5.1. Badanie 007

Badanie 007 [Bushby 2014, EMA 2014, Haas 2015, ESD 2015]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie (w analizie nie uwzględniono wyników dla grupy leczonej atalurem w dawce 80 mg/kg/dobę, gdyż nie jest ona zalecana w ChPL, jednak zdecydowano się przedstawić dane demograficzne dla tej grupy)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano za pomocą systemu IVR/IWR (ang. <i>interactive voice response/interactive web response</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej/odpowiedzi internetowej) w stosunku 1:1:1 oraz poddano stratyfikacji ze względu na wiek (<9 r.ż. vs ≥9 r.ż.), stosowanie glikokortykosteroidów (tak vs nie), wynik 6MWT (≥350 m vs <350 m);</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: chorzy, rodzice/opiekunowie, personel ośrodka badawczego, pracownicy PTC Therapeutics oraz inne osoby zaangażowane w badanie byli zaślepieni do momentu ukończenia leczenia przez wszystkich chorych i zamknięcia baz; podawane placebo było identyczne jak ataluren pod względem wyglądu, zapachu, smaku, opakowania, oznakowania oraz dawkowania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w grupie ATA 40 mg/kg/dobę i PLC nie utracono żadnego chorego; w grupie ATA 80 mg/kg/dobę utracono jednego chorego (1,7%) z powodu niestosowania się do zaleceń.</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; wszystkie punkty końcowe, oprócz zmiany 6MWT przedstawionej jako % wartości należnej oraz wyników TFT, przedstawiono dla populacji ITT definiowanej jako wszyscy zrandomizowani chorzy z prawidłowym wynikiem 6MWT ocenionym na początku badania oraz na co najmniej 1 wizycie w czasie leczenia, dodatkowo <i>post-hoc</i> wyszczególniono skorygowaną populację ITT, dla której przedstawiono następujące wyniki: zmiana 6MWT (przedstawiona w metrach oraz jako % wartości należnej) i wyniki TFT;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: PTC Therapeutics;</p> <p>Liczba ośrodków: 37 (11 krajów: Australia, Belgia, Francja, Hiszpania, Izrael, Kanada, Niemcy, Stany Zjednoczone, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ płeć męska; ⊕ wiek ≥5 r.ż.; ⊕ udokumentowana mutacja nonsensowna w genie dystrofiny (DMD lub BMD); ⊕ 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>Kryteria wykluczenia:</p>

Badanie 007 [Bushby 2014, EMA 2014, Haas 2015, ESD 2015]				
⊕ istotnie kliniczna choroba lub powikłania DBMD o ciężkim nasileniu – trwające lub w wywiadzie ⁵² ; ⊕ zapalenie wątroby typu B lub C potwierdzone badaniem serologicznym; ⊕ zmiana w profilaktyce/leczeniu zastoinowej niewydolności serca na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania.				
Dane demograficzne*				
Parametr		Grupa badana (ATA 40 mg/kg/dobę)	Grupa badana (ATA 80 mg/kg/dobę)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		57	60	57
BMD, n (%)		1 (1,8%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
Mężczyźni, n (%)		57 (100,0)	60 (100,0)	57 (100,0)
Wiek, średnia [lata]	SD	8,8 (2,91)	8,4 (2,53)	8,3 (2,33)
	Zakres	5; 20	5; 16	5; 15
Rasa, n (%)	Kaukaska	53 (93,0)	50 (83,3)	54 (94,7)
	Czarna	1 (1,8)	1 (1,7)	0 (0,0)
	Azjatycka	1 (1,8)	4 (6,7)	1 (1,8)
	Latynoska	1 (1,8)	2 (3,3)	1 (1,8)
	Inna	1 (1,8)	3 (5,0)	1 (1,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		31,2 (12,1)	31,9 (12,8)	28,6 (9,1)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		124,5 (15,3)	126,2 (13,8)	123,4 (11,8)
Współczynnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		19 (3,5)	19 (4,8)	18 (3,7)
Pary rodzeństwa, n**		1	1	4
Typ kodonu nonsensownego, n (%)	Urydyna-guanozyna-adenozyna	29 (50,9)	23 (38,3)	31 (54,4)
	Urydyna-adenozyna-guanozyna	17 (29,8)	19 (31,7)	12 (21,1)
	Urydyna-adenozyna-adenozyna	11 (19,3)	18 (30,0)	14 (24,6)
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (SD) [lata]		3,3 (1,8)	3,8 (2,0)	3,9 (2,3)
Czas od rozpoznania do randomizacji, średnia (SD) [lata]		5,4 (3,4)	4,6 (3,1)	4,4 (2,5)
Fenotyp w chwili rozpoznania, n (%)	Oslabienie mięśni proksymalnych	49 (86,0)	52 (86,7)	50 (87,7)
	Chód kołyszący	43 (75,4)	49 (81,7)	44 (77,2)
	Objaw Gowensa	50 (87,7)	51 (85,0)	47 (82,5)

⁵² W analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla poprzedniego wniosku dot. atalurenu analitycy AOTMiT wskazali jako ograniczenie kryterium wykluczenia z Badania 007 ograniczenia, tj. istotną klinicznie chorobę lub powikłania DBMD o ciężkim nasileniu – trwającą lub w wywiadzie. Kryterium to nie zostało jednak uwzględnione w programie lekowym, co może oznaczać, że wyniki uzyskane w tym badaniu będą lepsze niż obserwowane w praktyce klinicznej. Należy jednak zauważyć, że powikłania DBMD o ciężkim nasileniu zwykle obserwuje się u chorych na DMD, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się, zatem przypuszczalnie kryterium to dotyczy w większości chorych w bardzo zaawansowanym stadium choroby.

Badanie 007 [Bushby 2014, EMA 2014, Haas 2015, ESD 2015]				
	Przerost łydek	48 (84,2)	55 (91,7)	56 (98,2)
	Inne***	19 (33,3)	13 (21,7)	12 (21,1)
Czynniki stratyfikacyjne				
Wiek, n (%)	<9 r.ż.	32 (56,1)	34 (56,7)	32 (56,1)
	≥9 r.ż.	25 (43,9)	26 (43,3)	25 (43,9)
Stosowanie glikokortykosteroidów, n (%)	Tak	41 (71,9)	43 (71,7)	40 (70,2)
	Nie	16 (28,1)	17 (28,3)	17 (29,8)
Wynik początkowy 6MWT, n (%)	≥350 m	32 (56,1)	33 (55,0)	35 (61,4)
	<350 m	25 (43,9)	27 (45,0)	22 (38,6)
Ocena czynności				
6MWT, średnia (SD) [m]		350 (97,6)	361 (99,7)	361 (87,5)
%-wartości należnej 6MWT, średnia (SD)		59,6 (18,06)	61,6 (17,78)	61,9 (16,26)
Czas wejścia po 4 stopniach, średnia (SD) [s]		6,9 (6,47)	7,5 (7,46)	6,0 (5,67)
Czas zejścia po 4 stopniach, średnia (SD) [s]		6,1 (5,98)	6,7 (7,21)	5,5 (5,75)
Czas 10-m biegu/marszu, średnia (SD) [s]		7,4 (4,37)	7,4 (4,36)	6,7 (2,67)
Czas wstania z pozycji leżącej, średnia (SD) [s]		10,8 (9,92)	12,3 (11,19)	11,5 (11,44)
Liczba upadków/dzień, średnia (SD)*		0,3 (0,48)	0,4 (0,60)	0,5 (0,94)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: ataluren doustnie, 3 razy dziennie (rano, w południe i wieczorem) przez 48 tygodni w następujących dawkach: 10, 10 i 20 mg/kg) – łączna dawka 40 mg/kg/dobę lub 20, 20 i 40 mg – łączna dawka 80 mg/kg/dobę. Przerwy między kolejnymi dawkami powinny wynosić po 6h w ciągu dnia oraz 12 h od wieczornej do porannej dawki. Zalecano podanie leku 30 minut po posiłku.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone stosowanie stałej dawki glikokortykosteroidów; żaden chory nie przerwał w czasie badania leczenia glikokortykosteroidami, zmiany w dawkowaniu w czasie badania były niewielkie; w grupie ATA 40 mg/kg/dobę 71,9% stosowało glikokortykosteroidy, a w grupie PLC 70,2%. Jeśli chory nie stosował wcześniej kortykosteroidów, odradzano rozpoczęcie ich stosowania w czasie badania, o ile nie występowały istotne przesłanki medyczne. Zwiększenie dawki wraz ze wzrostem masy ciała, było dozwolone, ale nieobowiązkowe.</p> <p>Odsetek chorych stosujących się do zaleceń dotyczących leczenia (ang. <i>compliance</i>) wynosił 97%.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT; ⊕ zmiana 6MWD (przedstawiona jako procent wartości należnej); ⊕ odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD; ⊕ czas do progresji (pogorszenia wyniku 6MWD); ⊕ testy sprawnościowe na czas; ⊕ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się; ⊕ czas spędzony na wózku inwalidzkim; ⊕ przypadkowe upadki; ⊕ zmiana siły mięśniowej; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Punkty niespełniające kryteriów włączenia lub zasad ekstrakcji danych wymienionych w podrozdziale 3.6.5 				

*zgodnie z oświadczeniem Zamawiającego w badaniu udział wzięło jedynie dwóch chorych z dystrofią mięśniową Beckera

8.5.2. Badanie 020

Badanie 020 [McDonald 2017, EDS 2015]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano za pomocą systemu IVR/IWR (randomizacja blokowa) w stosunku 1:1: oraz poddano stratyfikacji ze względu na wiek (<9 r.ż. vs ≥9 r.ż.), czas stosowania glikokortykosteroidów (≥12 mies. vs <6-12 mies.), wynik 6MWT (≥350 m vs <350 m);</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, w badaniu podano informację, że zaślepieniu pod kątem przydzielonego leczenia poddani byli chorzy, rodzice/opiekunowie, personel ośrodka badawczego, pracownicy PTC Therapeutics oraz inne osoby zaangażowane w badanie. Placebo było identyczne jak substancja aktywna pod względem wyglądu, smaku, zapachu, opakowania i etykiety;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w grupie ATA 40 mg/kg i PLC nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; ITT definiowano jako wszyscy zrandomizowani chorzy, niezależnie od tego czy chory otrzymał właściwy lek do jakiego go przydzielono w chwili randomizacji, dodatkowo na początku badania wyselekcjonowano podgrupy chorych w zależności od początkowego wyniku 6MWT, tj. <300 m i ≥400 m;</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: IIA;</p> <p>Sponsor: PTC Therapeutics;</p> <p>Liczba ośrodków: 54 (Ameryka Północna, Europa, rejon Azji i Pacyfiku, Ameryka Środkowa);</p> <p>Okres obserwacji: 2 tyg. badania przesiewowego i 48 tygodni, następnie chorzy przechodzili do fazy otwartej badania (faza w toku);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<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.; ⊕ zwiększona aktywność kinazy kreatynowej; ⊕ trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥150 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania; ⊕ wyniki początkowy 6MWT ≤80% wartości należnej dla wieku i wzrostu; ⊕ 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, z oczekiwaniem, że dawkowanie to nie zmieni się przez co najmniej 3 miesiące trwania badania. <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 lub innych niekontrolowanych objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; ⊕ trwająca terapia antykoagulantami kumarynowymi; ⊕ wcześniejsze leczenie atalurem; ⊕ nadwrażliwość na badany lek lub substancje pomocnicze; ⊕ terapia lekiem eksperymentalnym w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia atalurem; ⊕ poważny zabieg chirurgiczny w czasie 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia atalurem; ⊕ trwająca terapia lekami immunosupresyjnymi (innymi niż kortykosteroidy); ⊕ wcześniejsze uczestnictwo w innym badaniu klinicznym; ⊕ planowany poważny zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania; ⊕ konieczność wspomagania oddychania w ciągu dnia;

Badanie 020 [McDonald 2017, EDS 2015]		
⊕ wcześniejszy lub obecny stan zdrowia, wyniki badania fizykalnego, elektrokardiogramem lub laboratoryjne, które mogą niekorzystnie wpłynąć na bezpieczeństwo chorego i uniemożliwić choremu zakończenie leczenia lub zaburzyć wykonanie oceny w czasie badania.		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ATA)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	115	115
Mężczyźni, n (%)	115 (100,0)	115 (100,0)
Wiek, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [lata]	9,0 (7; 10)	9,0 (8; 10)
Rasa, n (%)	Kaukaska	89 (77,4)
	Czarna	1 (0,9)
	Azjatycka	7 (6,1)
	Latynoska	4 (3,5)
	Inna	7 (6,1)
	Brak danych	7 (6,1)
Masa ciała, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [kg]	29,3 (23; 37)	27,0 (24; 34)
Wzrost, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [cm]	125,6 (118; 132)	126,0 (118; 133)
Współczynnik BMI, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [kg/m ²]	18,4 (16; 22)	17,9 (16; 20)
Wiek w chwili rozpoznania, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [lata]	4,0 (3,3; 6,8)	4,0 (2,3; 6,9)
Czas od rozpoznania do randomizacji, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [lata]	4,8 (2,2; 5,5)	4,7 (2,1; 5,9)
Rozpoznanie fenotypu, n (%)	Chód kołyszący	83 (72,2)
	Objaw Gowensa	83 (72,2)
	Przerost łydki	91 (79,1)
6MWD, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [m]	375,2 (314; 421)	370,5 (314; 422)
6MWD, n (%)	<300 m	25 (21,7)
	<300 do 400 m	47 (40,9)
	≥400 m	43 (37,4)
Stosowanie kortykosteroidów w czasie badania, n (%)	Deflazakort	50 (43,5)
	Prednizon	38 (33,0)
	Prednizolon	29 (25,2)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ataluren doustnie, 3 razy dziennie (rano, w południe i wieczorem) przez 48 tygodni w następujących dawkach: 10, 10 i 20 mg/kg) – łączna dawka 40 mg/kg/dobę. Dawki podawane co 6 godzin w ciągu dnia, z zachowaniem 12 godz. Przerwy w nocy.		
Interwencja kontrolna: placebo podawane analogicznie jak ataluren.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
⊕ zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT;		
⊕ czas do progresji (pogorszenia wyniku 6MWD);		

Badanie 020 [McDonald 2017, EDS 2015]

- ⊕ ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego;
- ⊕ ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne;
- ⊕ zmiana wyniku według kwestionariusza PODCI;
- ⊕ testy sprawnościowe na czas;
- ⊕ odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach;
- ⊕ czas do utraty zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach;
- ⊕ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się;
- ⊕ zmiana całkowitego wyniku według kwestionariusza NSAA;
- ⊕ procentowa utrata zdolności do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA;
- ⊕ odsetek chorych, którzy utracili do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ Punkty niespełniające kryteriów włączenia lub zasad ekstrakcji danych wymienionych w podrozdziale 3.6.5

8.5.3. Badanie 030

Badanie 030 [EMA 2019, EMA 2018, Tian 2018 (poster i abstrakt konferencyjny), NCT02819557]
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, otwarte, II fazy</p> <p>Badanie zostało zaprojektowane jako jednoramienne, ale jego wyniki zestawiono z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu DMD uzyskanymi z bazy CINRG. Dane demograficzne dla tej grupy przedstawiono poniżej, jednak <i>Badanie 030</i> oceniano wg skal służących do klasyfikacji badań jednoramiennych.</p> <p>Skala NICE: 5/8 (brak danych na temat liczby ośrodków badawczych, analizy w podgrupach oraz informacji czy chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: według danych odciętych 21 lipca 2017 roku z badania nie utracono żadnego chorego stosującego ATA;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: PTC Therapeutics;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: całkowity czas trwania badania: 60 tyg., w tym 4 tyg. faza kwalifikacji do badania, po której wykonywano ocenę farmakokinetyczną, faza przedłużona (okres leczenia) do 48 tyg.⁵³ (łącznie 52 tyg.) oraz 4 tyg. okres obserwacji dla chorych, którzy ukończyli okres leczenia;</p> <p>Analiza statystyczna: n/d – zestawienie z historyczną grupą kontrolną;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ płeć męska; ⊕ wiek od 2. do <5. r.ż.; ⊕ nmDMD potwierdzona badaniem genetycznym; ⊕ masa ciała co najmniej 12 kg; ⊕ brak istotnych klinicznie nieprawidłowości oraz dobry ogólny stan zdrowia oceniany podczas etapu przesiewowego; ⊕ udokumentowana obecność mutacji nonsensownej co najmniej 1 allelu genu dystrofii, z możliwością weryfikacji próbki krwi w celu sekwencjonowania genu dystrofii; ⊕ gotowość i możliwość dostosowania się do wizyt kontrolnych oraz procedur i ograniczeń związanych z przyjmowaniem leków. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, otrzymywanie badanego leku w czasie ostatnich 3 miesięcy przed wizytą przesiewową lub przewidywane uczestnictwo w takim badaniu w trakcie trwania badania klinicznego; ⊕ jednoczesne stosowanie leków zabronionych protokołem; ⊕ oczekiwanie na poważny zabieg chirurgiczny; ⊕ uprzedni lub trwający stan medyczny, wywiad medyczny, stan fizyczny lub nieprawidłowości laboratoryjne mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo chorego, dawkowanie atalurenu lub obserwację chorego; ⊕ nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku; ⊕ równoczesne stosowanie wybranych leków, w tym leków metabolizowanych przez CYP2C8 lub CYP2C9, inhibitorów białka oporności raka piersi, substratów leków z rodziny 1 glukuronylotransferaz, lub inhibitorów glukuronylotransferaz; ⊕ terapia antybiotykami aminoglikozydowymi o działaniu układowym w czasie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ⊕ wcześniejsza terapia atalurenem.
Dane demograficzne##

⁵³ Badanie nie zostało jeszcze zakończone. W publikacji EMA przedstawiono wyniki dla 28 tygodni, natomiast wyniki dla maks. 52 tygodni leczenia przedstawiono na posterze konferencyjnym *Tian 2018*

Badanie 030 [EMA 2019, EMA 2018, Tian 2018 (poster i abstrakt konferencyjny), NCT02819557]

Parametr		Grupa badana (ATA)	Historyczna grupa kontrolna (naturalny przebieg choroby)
Liczba chorych		14	31
Mężczyźni, n (%)		14 (100,0)	31 (100,0)
Grupa etniczna, n (%)	Kaukaska	11 (78,6)	23 (74,2)
	Afroamerykanie	0 (0,0)	0 (0,0)
	Azjaci	3 (21,4)	6 (19,4)
	Latynosi	3 (21,4)	0 (0,0)
	Inna	0 (0,0)	2 (6,5)
	Brak danych	0 (0,0)	0 (0,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		3,4 (0,76)	3,52 (0,63)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		16,99 (3,26)	15,91 (1,80)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		99,43 (5,28)	96,88 (4,95)*
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		17,09 (2,22)	16,94 (1,61)*
Stosowanie steroidów, n (%)	Nie	8 (57,1)	22 (71,0)
	Prednizon	2 (14,3)	1 (3,2)
	Deflazakort	3 (21,4)	1 (3,2)
	Prednizolon	1 (7,1)	7 (22,6)
10-metrowy marsz lub bieg, średnia (SD) [s]		6,6 (2,37)	7,32 (2,31)
Wejście po 4 stopniach, średnia (SD) [s]		7,1 (6,95)	7,30 (5,14)***
Zejście po 4 stopniach, średnia (SD) [s]		7,5 (3,95)#	b/d
Wstawanie z pozycji leżącej, średnia (SD) [s]		7,2 (7,21)	5,68 (2,57)^
Wynik 8-składowego kwestionariusza NSAA, średnia (SD)		10,5 (2,56)	14,00 (2,15)^^
Wynik 3-składowego kwestionariusza NSAA, średnia (SD)		5,4 (0,63)	5,91 (b/d)^^
Całkowity wynik wg kwestionariusza NSAA, średnia (SD)		16,0 (4,66)	24,00 (5,53)^^
Całkowity wynik po przekształceniu liniowym wg kwestionariusza NSAA, średnia (SD)		51,2 (9,75)**	66,10 (11,)^^^
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: ATA p.o. podawany 3 razy/dobę w dawce 10-, 10- i 20 mg/kg m.c.;</p> <p>Interwencja kontrolna: historyczna grupa kontrolna (naturalny przebieg choroby).</p> <p>Leczenie wspomagające: w grupie badanej 6 (42,9%) chorych otrzymywało dodatkowo terapię steroidową. W grupie kontrolnej leczenie steroidowe otrzymało 9 (29,0%) chorych.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			

Badanie 030 [EMA 2019, EMA 2018, Tian 2018 (poster i abstrakt konferencyjny), NCT02819557]

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ testy sprawnościowe na czas;
- ⊕ zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Punkty niespełniające kryteriów włączenia lub zasad ekstrakcji danych wymienionych w podrozdziale 3.6.5

*dane dla N=30

**dane dla N=12 chorych

***dane dla N=28 chorych

^dane dla N=25 chorych

^^dane dla N=11 chorych

^^^dane dla N=10 chorych

#dane dla N=13 chorych

##w przypadku rozbieżności danych między publikacjami, wykorzystywano dane z najbardziej aktualnej publikacji, tj. *EMA 2019*

8.5.4. Badanie 019

Badanie 019 (Campbell 2016, Mercuri 2016, NCT01557400) [ref]		
METODYKA		
<p>Badanie jednoramienne, otwarte (badanie w toku) W badaniu udział wzięli chorzy samodzielnie poruszający się oraz chorzy niechodzący – w analizie uwzględniono wyniki dla chorych z zachowaną zdolnością samodzielnego poruszania się. Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno); Opis utraty chorych z badania: utracono 1 chorego (2,0%) z 50 chorych chodzących, tj. 1,1% z 94 chorych (chodzących i niechodzących); Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: PTC Therapeutics; Liczba ośrodków: 21 (Europa, Izrael, Australia, Kanada); Okres obserwacji: do 240 tyg. (wg danych z The U.S. National Institutes of Health ok. 336 tyg.) – dane przedstawione w analizie dotyczą pierwszych 48 tygodni badania; Analiza statystyczna: n/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ płeć męska; ⊕ nmDMD; ⊕ stosowanie atalurenu we wcześniejszych badaniach klinicznych; ⊕ wstrzeźliwość seksualna lub stosowanie antykoncepcji w czasie leczenia oraz 6 tygodni po jego zakończeniu u chorych aktywnych seksualnie; ⊕ chęć oraz możliwość uczestniczenia w wizytach, stosowania się do planu podawania leku, procedur badania, poddawania się badaniom laboratoryjnym i innym wymaganiom badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stosowanie innego leku eksperymentalnego w czasie 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia atalurenem; ⊕ spełnianie kryteriów włączenia do innego badania nad atalurenem, do którego trwa rekrutacja; ⊕ nadwrażliwość na badany lek lub substancje pomocnicze; ⊕ trwająca terapia antykoagulantami kumarynowymi; ⊕ leczenie układowe aminoglikozydami; ⊕ wcześniejszy lub obecny stan zdrowia, wyniki badania elektrokardiogramem lub laboratoryjne, które w opinii badacza mogą niekorzystnie wpłynąć na bezpieczeństwo chorego i uniemożliwić choremu zakończenie badania. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ATA) Chorzy chodzący i niechodzący	Grupa badana (ATA) Chorzy chodzący
Liczba chorych	94	50
Mężczyźni, n (%)	94 (100,0)	50 (100,0)
Stosowanie steroidów, n (%)	83 (88,3)	47 (94,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	12,8 (2,31)	12,1 (2,08)
BMI, średnia (SD)	23,64 (4,67)	22,8 (4,63)
6MWD, średnia (SD) [m]/N	b/d	341,6 (108,11)/49
10-metrowy marsz lub bieg, średnia (SD) [s]	b/d	8,4 (4,7)
Wstawanie z pozycji leżącej, średnia (SD) [s]/N	b/d	11,4 (9,5)/37

Badanie 019 (Campbell 2016, Mercuri 2016, NCT01557400) [ref]		
Całkowity wynik wg kwestionariusza NSAA, średnia (SD)	b/d	19,1 (8,5)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ATA p.o. podawany 3 razy/dobę w dawce 10-, 10- i 20 mg/kg m.c.;		
Leczenie wspomagające: 47 (94,0%) z 50 chorych chodzących stosowało steroidy.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT; ⊕ testy sprawnościowe na czas; ⊕ odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się; ⊕ zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA; ⊕ profil bezpieczeństwa. 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
Punkty niespełniające kryteriów włączenia lub zasad ekstrakcji danych wymienionych w podrozdziale 3.6.5		

8.5.5. STRIDE

STRIDE (Muntoni 2019, Muntoni 2019a, Delage 2019, Delage 2019a, DZ 2019, NCT02369731)	
METODYKA	
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe (rejestr), w toku</p> <p>Badanie STRIDE zostało zaprojektowane jako jednoramiennie, jednak jego wyniki zestawiono metodą <i>propensity score matching</i> (z uwzględnieniem wieku w chwili wystąpienia pierwszych objawów oraz czasu stosowania deflazakortu lub innych steroidów) z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu nmDMD uzyskanymi z bazy CINRG (Muntoni 2019a, DZ 2019). Dane demograficzne dla tych grup przedstawiono poniżej.</p> <p>Skala NICE: 5/8 (brak danych na temat liczby ośrodków badawczych, analizy w podgrupach oraz informacji czy chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Sponsor: PTC Therapeutics;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (w abstrakcie konferencyjnym <i>Muntoni 2019</i> podano, że dane pochodziły z 12 krajów, z kolei w rejestrze badań klinicznych podano jedynie 5 krajów, w związku z czym dane te mogą być nieaktualne);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>W abstrakcie konf. <i>Muntoni 2019</i> OBS wynosił co najmniej 5 lat od daty włączenia chorego do badania lub do momentu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu bądź zgonu, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. Dane wyjściowe chorych z nmDMD (stan na 31.01.2018)</p> <p>W abstrakcie konf. <i>Delange 2019a</i> okres obserwacji wynosił 48 tyg. Średni czas ekspozycji na ataluren wynosił od 71,8 do 121,6 pacjentolat. Data odcięcia danych to 9 lipca 2018 r.</p> <p>W abstrakcie konf. <i>Delange 2019</i> średnia ekspozycja na ataluren w rejestrze wynosiła 372,6 pacjentolat, z czego 44,6% chorych przyjmowało ataluren przez ponad 720 dni. Data odcięcia danych to 9 lipca 2018 r.</p> <p>Analiza statystyczna: b/d</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nmDMD; ⊕ stosowanie lub planowane stosowanie atalurenu w ramach standardowego dostępu do leczenia lub w ramach programu wczesnego dostępu; ⊕ wyrażenie na piśmie świadomej zgody na procedury związane ze zbieraniem danych w badaniu (zgoda wyrażona przez chorego lub przez upoważnionego opiekuna prawnego). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ otrzymywanie atalurenu lub placebo w randomizowanym, zaślepionym badaniu klinicznym; ⊕ otrzymywanie atalurenu w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym lub programie wczesnego dostępu, który uniemożliwia udział w tym badaniu. 	
Dane demograficzne <i>Muntoni 2019</i>	
Parametr	Grupa badana (ATA)
Liczba chorych	154
Mężczyźni, n (%)	151 (98,1)
Wiek, mediana (zakres*) [lata]	10,2 (5,0; 45,4)
Rozpoznanie nmDMD w wieku od 5 do 10 lat, n (%)	74 (48,1)
Wiek rozpoznania choroby potwierdzonego badaniem genetycznym, mediana (zakres*) [lata]	5,5 (0,02, 39,1)
Wiek wykrycia pierwszych objawów, mediana (zakres*) [lata]	2,5 (0; 30)

STRIDE (Muntoni 2019, Muntoni 2019a, Delage 2019, Delage 2019a, DZ 2019, NCT02369731)			
Czas między pierwszymi objawami klinicznymi/biochemicznymi a potwierdzeniem rozpoznania nmDMD, średnia (SD) [lata]	3,0 (2,5)		
Dane demograficzne Muntoni 2019a, DZ 2019			
Parametr	Grupa badana (ATA)	Historyczna grupa kontrolna (naturalny przebieg choroby)	
Liczba chorych	187	187 ≥	
Wiek, średnia (SD) [lata]	2,7 (1,8)	2,9 (1,6)	
Stosowanie kortykosteroidów ≥12 miesięcy, n (%)	106 (56,7)	103 (55,1)	
Stosowanie deflazakortu, n (%)	46 (24,6)	44 (23,5)	
Stosowanie innych kortykosteroidów, n (%)	65 (34,8)	65 (34,8)	
Dane demograficzne Delage 2019a			
Parametr	Grupa badana (ATA) rejestr STRIDE	Grupa badana (ATA) Badanie 020	Grupa kontrolna (PLC) Badanie 020
Liczba chorych	231	115	115
Wiek, średnia (SD) [lata]	9,8 (3,7)	8,9 (1,8)	9,0 (1,7)
Dane demograficzne Delage 2019			
Parametr	Grupa badana (ATA)		
Liczba chorych	207		
Wiek chorych rozpoczynających leczenie, średnia (SD) [lata]	9,8 (3,7)		
Stosowanie steroidów, n (%)	185 (89,4**)		
Wiek chorych w dniu ekstrakcji danych z rejestru, średnia (SD) [lata]	11,6 (3,6)		
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badania: ataluren 40 mg/kg/dobę</p> <p>Interwencja kontrolna (abstrakty konferencyjne DZ 2019, Muntoni 2019a): historyczna grupa kontrolna (naturalny przebieg choroby).</p> <p>Leczenie wspomagające: w grupie badanej oraz w historycznej grupie kontrolnej chorzy mogli stosować leczenie steroidowe.</p> <p>W publikacji <i>Delage 2019a</i> porównano chorych z rejestru STRIDE (≥48 tygodni między pierwszą i ostatnią oceną) z wynikami chorych z <i>Badania 020</i> otrzymujących ataluren lub placebo przez 48 tygodni.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT; ⊕ testy sprawnościowe na czas; ⊕ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się; ⊕ zachowanie zdolności do samodzielnego poruszania się; ⊕ profil bezpieczeństwa (opisowo). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <p>Punkty niespełniające kryteriów włączenia lub zasad ekstrakcji danych wymienionych w podrozdziale 3.6.5</p>			

* brak jest informacji jaka jest to miara rozrzutu, najprawdopodobniej jest to zakres liczony w miesiącach

**w publikacji podano, że procent chorych leczonych ATA i kortykosteroidami wynosi 89,2%

8.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy dodatkowej

Tabela 57.
Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ATA 40 mg/kg/dobę)	Komparator (PLC)
<i>Badanie 004</i>	Badanie dawki (faza 2), otwarte	Czas leczenia – 28 dni, okres obserwacji po zakończeniu leczenia – 28 dni	Chłopcy chorzy na nmDMD w wieku od 5 lat, chorzy chodzący lub niechodzący, ale niewymagający wspomaganie oddychania	Grupa ATA 40 mg/kg/dobę: N=20 (o ile było to możliwe, analizowano wyniki wyłącznie dla tej podgrupy) Grupa 16 mg/kg/dobę N=6 Grupa 80 mg/kg/dobę N=12	Dobowa dawka ATA wynosiła 10, 10 i 20 mg/kg (odpowiednio rano, w południe i wieczorem).	n/d
<i>Peay 2014</i>	Ankieta	n/d	Ankieta przeprowadzono wśród badaczy oraz rodziców dzieci uczestniczących w badaniu II fazy, w którym oceniano leczenie atalurem u chłopców chorych na DBMD	12 rodziców oraz 9 badaczy	Chłopcy leczeni w badaniu stosowali dawkę 40 mg/kg/dobę lub 80 mg/kg/dobę	Nie oceniano grupy otrzymującej PLC

8.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 58.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Blat 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a	Blat Y. Blat S., <i>Drug discovery of therapies for Duchenne muscular dystrophy</i> , Journal of Biomolecular Screening. 20 (10) (pp 1189-1203), 2015
<i>Bushby 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Raport międzynarodowej grupy roboczej badającej dystrofię mięśniową Duchenne'a	Bushby K. Connor E., <i>Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: Report from International Working Group meetings</i> , Clinical Investigation. 1 (9) (pp 1217-1235), 2011
<i>Crone 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Nie przedstawiono krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu ani ilościowej i/lub jakościowej syntezy wyników badań dla atalurenu	Crone M., Mah J., <i>Current and Emerging Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy</i> , Current Treatment Options in Neurology. 20 (8) (no pagination), 2018
<i>Guiraud 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności wg kryteriów Cook	Guiraud S., Davies K., <i>Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy</i> , Current Opinion in Pharmacology. 34 (pp 36-48), 2017
<i>Landfeldt 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności wg kryteriów Cook	Landfeldt E., Sejersen T., Tulinius M, <i>A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. (no pagination), 2018
<i>Landfeldt 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności wg kryteriów Cook	Landfeldt E., Sejersen T., Tulinius M. i in., <i>A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2019, 108 (2) (pp 224-230)
<i>Nelson 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii genowych stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a	Nelson S., Crosbie R., Miceli M., Spencer M., <i>Emerging genetic therapies to treat Duchenne muscular dystrophy</i> , Current Opinion in Neurology. 22 (5) (pp 532-538), 2009
<i>Reining 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności wg kryteriów Cook	Reinig A.M., Mirzaei S., Berlau D., <i>Advances in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: New and Emerging Pharmacotherapies</i> , Pharmacotherapy. 37 (4) (pp 492-499), 2017

<i>Zhou 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a	Zhou G., Xie H., Zhang S., Yang Z., <i>Current understanding of dystrophin-related muscular dystrophy and therapeutic challenges ahead</i> , Chinese Medical Journal. 119 (16) (pp 1381-1391), 2006
------------------	----------------------	--	---

Tabela 59.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Butterfield 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Butterfield R.J.; Luo X.; Elfring G. i in., <i>Meta-Analyses of ataluren in patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (nmDMD)</i> , Muscle and Nerve. Conference: 2016 Muscle Study Group Meeting: Models of Neuromuscular Disease Across the Lifespan. United States. 54 (Supplement 1) (pp S12-S13), 2016
<i>Campbell 2016a</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Campbell C.; Muntoni F.; Mercuri E. i in., <i>Meta-analyses of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 14 th International Congress on Neuromuscular Diseases, ICNMD 2016. Canada. 3 (Supplement 1) (pp S135-S136), 2016
<i>Campbell 2016b</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Campbell C.; Muntoni F.; Mercuri E. i in., <i>Meta-analyses of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Annals of Neurology. Conference: 45 th Annual Meeting of the Child Neurology Society. Canada. 80 (Supplement 20) (pp S366), 2016
<i>Finkel 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dawki atalurenu. Publikację wykorzystano w analizie jedynie dodatkowo, jednak publikacja nie spełniała kryteriów włączenia.	Finkel R., Flanigan K., Wong B. i in., <i>Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , PLoS ONE. 8 (12) (no pagination), 2013
<i>Kong 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny nie zawiera wyników	Kong R., O'Mara E., Luo X. i in., <i>A phase 2 trial of the safety and pharmacokinetics of ataluren in patients aged >=2 to <5 years with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Neuromuscular Disorders. Conference: 11 th Annual Neuromuscular Translational Research Conference. United Kingdom. 28 (Supplement 1) (pp S12-S13), 2018
<i>McDonald 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki analizy <i>post-hoc</i> do <i>Badania 007</i> dotyczące oceny i walidacji	McDonald C., Henricson E., Abresch R. I in., <i>The 6-minute walk test and</i>

		6MWT. Wnioski z publikacji przedstawiono w analizie jedynie dodatkowo, jednak publikacja nie spełniała kryteriów włączenia.	<i>other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study</i> , Muscle and Nerve. 48 (3) (pp 343-356), 2013
McDonald 2013a	Niewłaściwa metodyka	Opis naturalnego przebiegu choroby na podstawie grupy otrzymującej placebo w <i>Badaniu 007</i> . Wnioski z publikacji przedstawiono w analizie jedynie dodatkowo, jednak publikacja nie spełniała kryteriów włączenia	McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., <i>The 6-minute walk test and other clinical endpoints in 198pediali muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study</i> , Muscle & nerve YR: 2013 VL: 48 NO: 3 PG: 357-68
McDonald 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny nie zawiera wyników	McDonald C.; Bushby K.; Tulinius M. i in., <i>Ataluren: An overview of clinical trial RESULTSs in nonsense mutation muscular dystrophy</i> , Neurology. Conference: 68 th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN 2016. Vancouver, BC Canada. Conference Publication: (var.pagings). 86 (16 SUPPL. 1) (no pagination), 2016
McDonald 2016a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny nie zawiera wyników	McDonald C.M.; Bushby K.; Tulinius M. i in., <i>Ataluren: An overview of clinical trial RESULTSs in nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy (nmDMD)</i> , Canadian Journal of Neurological Sciences. Conference: 51 st Annual Congress of the Canadian Neurological Sciences Federation. Canada. 43 (Supplement 2) (pp S8), 2016
Muntoni 2018	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Muntoni F.; Mercuri E.; Luo X. i in., <i>Meta-analyses of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Neuromuscular Disorders. Conference: 11 th Annual Neuromuscular Translational Research Conference. United Kingdom. 28 (Supplement 1) (pp S12), 2018
Ozdas 2018	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Ozdas S.; Trifillis P.; Souza M. i in., <i>Slope analysis of 6-minute walk distance as an alternative METHOD to determine treatment effect in trials in Duchenne muscular dystrophy</i> , Acta Myologica. Conference: 13 th Meeting of the Mediterranean Society of Myology, MSM 2018. Turkey. 37 (2) (pp 172), 2018
Ozdas 2018a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny nie zawiera wyników.	Ozdas S.; O'Mara E.; Luo X.; Trifillis P. <i>A phase 2 trial of the safety and pharmacokinetics of ataluren in patients aged >= 2 to < 5 years with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Acta Myologica. Conference: 13 th Meeting of the Mediterranean Society of Myology,

			MSM 2018. Turkey. 37 (2) (pp 173), 2018
<i>Ozdas 2018b</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Ozdas S.; Muntoni F.; Mercuri E., <i>Meta-analysis of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Acta Myologica. Conference: 13 th Meeting of the Mediterranean Society of Myology, MSM 2018. Turkey. 37 (2) (pp 172), 2018
<i>Peay 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Doświadczenia i odczucia rodziców oraz badaczy zaangażowanych w badanie klinicznie porównujące ataluren i placebo. Wnioski z publikacji przedstawiono dodatkowo, jednak publikacja nie spełniała kryteriów włączenia.	Peay H., Tibben A., Fisher T. i in., <i>Expectations and experiences of investigators and parents involved in a clinical trial for Duchenne/Becker muscular dystrophy</i> , Clinical Trials. 11 (1) (pp 77-85), 2014h
<i>Riebling 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie nie zidentyfikowano danych spełniających kryteria ekstrakcji wyników.	Riebling P.; Souza M.; Elfring G. i in., <i>Slope analysis of 6-minute walk distance as an alternative METHOD to determine treatment effect in trials in Duchenne muscular dystrophy</i> , European Journal of Paediatric Neurology. Conference: 12 th European Paediatric Neurology Society Congress, EPNS 2017. France. 21 (Supplement 1) (pp e94), 2017
<i>Schara 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny nie zawiera wyników.	Schara U.; McDonald C.M.; Bushby K. i in., <i>Ataluren: Clinical trial RESULTS in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (nmDMD)</i> , Neuropediatrics. Conference: 42 nd Annual Meeting of the Society for Neuropediatrics. Germany. 47 (Supplement 1) (no pagination), 2016
<i>Shah 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny nie zawiera wyników.	Shah N., <i>Ambulatory outcome measures after the initial 48-week period of a long-term, open-label treatment with ataluren in patients previously enrolled in ataluren clinical trials for nonsense mutation Duchenne</i> , Muscle and Nerve. Conference: 64 th Annual Meeting of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, AANEM 2017. United States. 56 (3) (pp 588), 2017
<i>Tian 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (EMA 2018)	Tian C.; Kong R.; O'Mara E. i in., <i>Ataluren in patients aged >= 2 to < 5 years with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (nmDMD): 28-week RESULTS from a phase 2 study</i> , Muscle and Nerve. Conference: 2018 Muscle Study Group Annual Scientific Meeting: The Changing Landscape of NeuroMuscular Disease: The Future

			is Here. United Kingdom. 58 (Supplement 1) (pp S15), 2018
Trifillis 2018	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Trifillis P.; Riebling P.; Souza M. i in., <i>Slope analysis of 6-minute walk distance as an alternative METHOD to determine treatment effect in trials in 200peciali muscular dystrophy</i> , Neurology. Conference: 70 th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2018. United States. 90 (15 Supplement 1) (no pagination), 2018
Trifillis 2018a	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Trifillis P.; Schilling T.; Souza M. i in., <i>Slope analysis of 6-minute walk distance as an alternative METHOD to determine treatment effect in trials in Duchenne muscular dystrophy</i> , Muscle and Nerve. Conference: 2018 Muscle Study Group Annual Scientific Meeting: The Changing Landscape of NeuroMuscular Disease: The Future is Here. United Kingdom. 58 (Supplement 1) (pp S6), 2018
Trifillis 2018b	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie zidentyfikowano nowych wyników lub wyniki zostały już uwzględnione na podstawie innej publikacji (np. abstraktu opublikowanego ze starszą datą)	Trifillis P.; Werner C.; Souza M. i in., <i>Slope analysis of 6-minute walk distance as an alternative METHOD to determine treatment effect in trials in Duchenne muscular dystrophy</i> , Neuromuscular Disorders. Conference: 11 th Annual Neuromuscular Translational Research Conference. United Kingdom. 28 (Supplement 1) (pp S13), 2018
Vilchez 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny nie zawiera wyników.	Vilchez J., Nascimento A., Rodriguez J. i in., <i>Ataluren: An overview of clinical trial RESULTSs in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , Sinapse. Conference: Congresso de Neurologia 2016. Portugal. 16 (2) (pp 98), 2016

8.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 60.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 61.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 62.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 63.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Wysokie ryzyko błędu ◦ Niskie ryzyko błędu ◦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Wysokie ryzyko błędu ◦ Niskie ryzyko błędu ◦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Wysokie ryzyko błędu ◦ Niskie ryzyko błędu ◦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Wysokie ryzyko błędu ◦ Niskie ryzyko błędu ◦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Wysokie ryzyko błędu ◦ Niskie ryzyko błędu ◦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Wysokie ryzyko błędu ◦ Niskie ryzyko błędu ◦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Wysokie ryzyko błędu ◦ Niskie ryzyko błędu ◦ Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 64.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

8.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 67.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ◦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ◦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ◦ metodyki badań 	Tak, Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.8-3.15
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 3.3.1, 3.4.1 oraz 8.3 i 8.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3, 3.4 oraz 8.5.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały 3.6. i 8.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały 3.6. i 8.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdziały 3.6. i 8.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdziały 3.6. i 8.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały 3.6. i 8.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdziały 3.6. i 8.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdziały 3.6. i 8.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdziały 3.6. i 8.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.6.3 i 3.8-3.15
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA i FDA	Tak, Rozdział 3.17

9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	27
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	31
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy podstawowej	40
Tabela 4. Punkty końcowe oceniane w czasie 48 tygodni w <i>Badaniu 007</i> , <i>Badaniu 020</i> i metaanalizie tych badań	44
Tabela 5. Punkty końcowe oceniane w <i>Badaniu 030</i> i w <i>Badaniu 019</i>	45
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy.....	47
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla <i>Badania 007</i> i <i>Badania 020</i> przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook.....	61
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	64
Tabela 9. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową	71
Tabela 10. Zmiana 6MWD (przedstawiona jako procent wartości należnej) w porównaniu z wartością początkową (analiza MMRM, populacja cITT)	74
Tabela 11. Odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD (utrzymujące się 10-% pogorszenie w porównaniu z wartością początkową) (populacja ITT)	75
Tabela 12. Czas do progresji (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową)	76
Tabela 13. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego (populacja ITT) – odsetek chorych, u których odnotowano poprawę/stabilizację lub pogorszenie	77

Tabela 14. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne (populacja ITT) – odsetek chorych, u których odnotowano poprawę/stabilizację lub pogorszenie	78
Tabela 15. Zmiana wyniku według kwestionariusza PODCI w porównaniu z wartością początkową	79
Tabela 16. Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (populacja cITT)	82
Tabela 17. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wejścia lub zejścia po 4 stopniach.....	85
Tabela 18. Czas do utraty zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach.....	86
Tabela 19. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się	87
Tabela 20. Zmiana długości czasu spędzonego na aktywności w porównaniu z wartościami początkowymi.....	88
Tabela 21. Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA w porównaniu z wartościami początkowymi.....	89
Tabela 22. Procentowa utrata zdolności do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA	90
Tabela 23. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA	90
Tabela 24. Procentowa zmiana liczby dni spędzonych na wózku inwalidzkim w porównaniu z wartościami początkowymi	92
Tabela 25. Zmiana częstości występowania przypadkowych upadków w porównaniu z wartościami początkowymi	92
Tabela 26. Zmiana siły mięśniowej w porównaniu z wartościami początkowymi oceniana w badaniu miometrycznym (populacja ITT).....	93

Tabela 27. Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi – porównanie wyników z <i>Badania 030</i> i <i>CINRG</i>	96
Tabela 28. Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi	97
Tabela 29. Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA	99
Tabela 30. Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA względem wartości początkowych	100
Tabela 31. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową	102
Tabela 32. Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi	102
Tabela 33. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się	103
Tabela 34. Zmiana wyniku według kwestionariusza NSAA w porównaniu z wartościami początkowymi.....	103
Tabela 35. Zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT w porównaniu z wartością początkową	105
Tabela 36. Testy sprawnościowe na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi	105
Tabela 37. Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się – porównanie wyników z rejestru <i>STRIDE</i> i badania <i>CINRG</i>	106
Tabela 38. Wiek utraty zdolności do samodzielnego poruszania się	107
Tabela 39. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się – porównanie wyników z rejestru <i>STRIDE</i> i badania <i>CINRG</i>.....	107
Tabela 40. Odsetek chorych z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się w wieku 16,5 lat	108

Tabela 41. Częstość występowania zgonów odnotowanych w czasie 48 tygodni leczenia.....	109
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich zdarzeń prawdopodobnie związanych z leczeniem powstałych w czasie 48 tygodni leczenia.....	109
Tabela 43. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie 48 tygodni leczenia.....	110
Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia w czasie 48 tygodni leczenia.....	111
Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według stopnia nasilenia powstałych w czasie 48 tygodni leczenia.....	113
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych według prawdopodobieństwa związku z leczeniem powstałych w czasie 48 tygodni leczenia.....	114
Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie 48 tygodni leczenia.....	116
Tabela 48. Zmiana stężenia cholesterolu i trójglicerydów w porównaniu z wartością początkową.....	122
Tabela 49. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z wartością początkową.....	123
Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa atalurenu na podstawie <i>Badania 030</i>.....	124
Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa atalurenu na podstawie <i>Badania 019</i>.....	127
Tabela 52. Reakcje niepożądane odnotowane u więcej niż 1 chorego na nmDMD leczonego atalurenem z częstością większą niż w grupie placebo w czasie dwóch badań z grupą kontrolną placebo (analiza zbiorcza).....	133
Tabela 53. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych atalurenem.....	135

Tabela 54	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla atalurenu w populacji docelowej	175
Tabela 55.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I II etap	178
Tabela 56.	Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	178
Tabela 57.	Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy	193
Tabela 58.	Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	194
Tabela 59.	Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..	195
Tabela 60.	Kryteria Cook.....	199
Tabela 61.	Ocena jakości danych wg skali Jadad	199
Tabela 62.	Ocena jakości danych wg skali NICE.....	199
Tabela 63.	Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	200
Tabela 64.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	201
Tabela 65.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	202
Tabela 66.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	202
Tabela 67.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	203

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	29
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....	36
Rysunek 3 Naturalny przebieg DMD na podstawie zmiany w wyniku 6MWT w czasie 48 tygodni (grupa PLC z <i>Badania 007</i>) [ESD 2015].....	56
Rysunek 4. Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (populacja cITT, analiza post-hoc, z testem permutacyjnym, dane nieprzekształcone) – <i>Badanie 007</i> [ESD 2015].....	169
Rysunek 5. Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (podgrupa ADP) – <i>Badanie 007</i> [Bushby 2014].....	170
Rysunek 6. Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (podgrupa 6MWD<350 m) – <i>Badanie 007</i> [Bushby 2014]	170
Rysunek 7. Zmiana odległości przebytej w 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. – metaanaliza wyników z <i>Badania 007</i> (podgrupa ADP) i <i>Badania 020</i> (populacja ITT) [McDonald 2017].....	171
Rysunek 8. Zmiana odległości przebytej w 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. – metaanaliza wyników z <i>Badania 007</i> i <i>Badania 020</i> (podgrupy 6MWT ≥300 m <400 m) [ESD 2015]	171
Rysunek 9. Czas do progresji choroby (utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową) – <i>Badanie 007</i> [Bushby 2014]	172
Rysunek 10. Zmiana wyniku TFT w porównaniu z wartościami początkowymi w czasie 48 tyg. – metaanaliza wyników z <i>Badania 007</i> i <i>Badania 020</i> (podgrupa ADP) [ESD 2105, McDonald 2017]	172
Rysunek 11. Zmiana wyniku TFT w porównaniu z wartościami początkowymi w czasie 48 tyg. – metaanaliza wyników z <i>Badania 007</i> i <i>Badania 020</i> (podgrupa 6MWT ≥300 m <400 m) [ESD 2015].....	173

Rysunek 12. Zmiana wyniku wg kwestionariusza NSAA w porównaniu z wartością początkową po 48 tyg. (populacja ITT, podgrupa 6MWD \geq300 m <400 m) – <i>Badanie 020</i> [ESD 2015]	174
Rysunek 13. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność do wykonywania czynności według kwestionariusza NSAA	174

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AAN 2016	Gloss D., Moxley R., Ashwal S., Oskoui M., <i>Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology</i> , Neurology. 2016 Feb 2;86(5):465-72 AN 2016
APD 2019	██████████ <i>Translarna® (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat – analiza problemu decyzyjnego</i> , 2019
Bendixen 2012	Bendixen R.M., Senesac C., Lott D.J., <i>Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health</i> , Health Qual Life Outcomes. 2012 May 22;10:43
Bray 2011	Bray P., Bundy A.C., Ryan M.M., i in., <i>Health status of boys with Duchenne muscular dystrophy: a parent's perspective</i> , J Paediatr Child Health. 2011 Aug;47(8):557-62
Bushby 2010	Bushby K., Finkel R., Birnkrant D. i in., <i>Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management</i> , Lancet Neurol 2010; 9: 77–93
ChPL Translarna®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna®
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, 27 listopada 2017 https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
Eagle 2002	Eagle M., Baudouin S., Chandler C. i in., <i>Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation</i> . Neuromuscul Disord. 2002; 12(10): 926-929
EMA 2014	European Medicines Agency, <i>Translarna (ataluren) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization</i> , EMA/COMP/340003/2014, 2014
EMA 2015	European Medicines Agency, <i>Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy</i> , EMA/CHMP/236981/2011, 2015
EMA 2015a	European Medicines Agency, <i>Public summary of opinion on orphan designation, 3-[5-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzoic acid for the treatment of Duchenne muscular dystrophy</i> , EMA/COMP/122996/2005 Rev.6, 2015
EMA 2016	European Medicines Agency, <i>Assessment report. Translarna. International non-proprietary name: ataluren, Procedure No. EMEA/H/C/002720/R/002223</i> , 2016
EMA 2018a	European Medicines Agency, <i>Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics</i> , 2018
Flanigan 2009	Flanigan K., Dunn D., von Niederhausen A. i in., <i>Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort</i> , Hum Mutat. 2009 Dec;30(12):1657-66. doi: 10.1002/humu.21114.
Griggs 2013	Griggs R., Herr B., Reha A. i in., <i>Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice</i> , Muscle Nerve. 2013 Jul;48(1):27-31
Henricson 2013	Henricson E., Abresch R., Han J.J., i in., <i>The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year, Version 3</i> . PloS Curr. 2013 Jul 8 [revised 2013 Jul 8];5

Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
Humbertclaude de 2012	Humbertclaude V., Hamroun D., Bezzou K. I in, <i>Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials</i> , Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16(2): 149-160
ICD-10 Wersja 2010	ICD-10 Version:2010: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/G71 , (data dostępu styczeń 2019)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Kamińska 2015	Kamińska D., Kusztal M., Świadome i nieświadome zniekształcanie wyników badań naukowych, Polim. Med. 2015, 45, 1, 7–9
Kinali 2007	Kinali M., Main M., Eliahoo J. i in., <i>Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy</i> , Eur J Paediatr Neurol. 2007; 11(3): 160-166
Landfeldt 2014	Landfeldt E., Lindgren P., Bell C. I in, <i>The burden of Duchenne muscular dystrophy: an international, cross-sectional study</i> , Neurology. 2014; 83(6): 529-536
Mazzone 2016	<u>Mazzone E., Martinelli D., Berardinelli A. i in., <i>North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy</i>, Neuromuscul Disord. 2010 Nov;20(11):712-6</u>
McDonald 2002	McDonald C.M., <i>Physical Activity, Health Impairments, and Disability in Neuromuscular Disease</i> , Am J Phys Med Rehabil 2002;81(Suppl):S108 –S120
McDonald 2013	McDonald C., Henricson E., Abresch R. I in, <i>The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study</i> , Muscle and Nerve. 48 (3) (pp 343-356), 2013
McDonald 2013a	McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., <i>The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study</i> , Muscle & nerve YR: 2013 VL: 48 NO: 3 PG: 357-68
Moxley 2010	Moxley R., Pandya S., Cialfoni E. i in. <i>Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management</i> , J Child Neurol. 2010; 25(9): 1116-1129
NICE 2016	<u>National Institute For Health And Care Excellence, <i>Highly specialized technologies guidance, Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene</i>, lipiec 2016</u>
NICE 2019	Quality assessment for Case series, <i>Formularz NICE</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu 10.01.2019)
Nicholson 1990	Nicholson LV, Johnson MA, Gardner-Medwin D, I in. <i>Heterogeneity of dystrophin expression in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy</i> . Acta Neuropathol. 1990;80(3):239-50
Pangalila 2012	Pangalila R., Bos van den G., Stam H i in., <i>Subjective caregiver burden of parents of adults with Duchenne muscular dystrophy</i> , Disabil Rehabil. 2012;34(12):988-96
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 17.01.2019)
PTC Therapeutics 2016	<i>Oświadczenie PTC Therapeutics dotyczące liczby chorych na BMD uczestniczących w Badaniu 007</i> , 2016
Ricotti 2016	Ricotti V., <i>Evolving natural history in Duchenne muscular dystrophy: Implications for standard of care and experimental therapies</i> , 2016
Rozporządzenie w sprawie	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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

minimalnych wymagań	specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Tordrup 2014	Tordrup D., Bertollini R., <i>Consolidated research agenda needed for health economic evaluation in Europe</i> , BMJ. 2014 Sep 3;349:g5228
Uzark 2012	Uzark K., King E., Cripe L., i in., <i>Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy</i> , Pediatrics. 2012 Dec;130(6):e1559-66
Vestergaard 2001	Vestergaard P., Glerup H., Steffensen B. i in., <i>Fracture risk in patients with muscular dystrophy and spinal muscular atrophy</i> , J Rehabil Med. 2001; 33(4): 150-155
Wytoczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Yilmaz 2004	Yilmaz O., Karaduman A., Topaloğlu H., <i>Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis</i> , Eur J Neurol. 2004; 11(8): 541-544
Badania włączone do podstawowej części analizy	
Bushby 2014	Bushby K., Finkel R., Wong B. i in., <i>Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy</i> , Muscle and Nerve. 50 (4) (pp 477-487), 2014
Campbell 2016	Campbell C.; McIntosh J.; Fengbin J. i in., <i>Safety of ataluren in ambulant and non-ambulant patients in the initial 48-week period of a long-term open-label extension trial of patients previously enrolled in ataluren clinical trials for nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (NMDMD)</i> , Annals of Neurology. Conference: 45th Annual Meeting of the Child Neurology Society. Canada. 80 (Supplement 20) (pp S366-S367), 2016
Delage 2019	Delage A.; Buccella F.; Desguerre I. i in., <i>Long-term efficacy of ataluren for the treatment of nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: observational data from the STRIDE Registry</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 12th UK Neuromuscular Translational Research Conference. 4th and 5th April 2019. (pp S30-S31), 2019
Delage 2019a	Delage A.; Buccella F.; Desguerre I. i in., <i>Effect of Ataluren on Age at Loss of Ambulation in nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy: Observational Data from the STRIDE Registry</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 12th UK Neuromuscular Translational Research Conference. 4th and 5th April 2019. (pp S31-S32), 2019
DZ 2019	PTC Therapeutics. Dane dot. czasu do utraty zdolności do samodzielnego poruszania się, 2019, 1-2
EMA 2014	European Medicines Agency, <i>Translarna (ataluren). Procedure No. EMEA/H/C/002720</i> , 2014
EMA 2018	European Medicines Agency, <i>CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Translarna. International non-proprietary name: ataluren. Procedure No. EMEA/H/C/002720/II/003731</i> , 2018
EMA 2019	European Medicines Agency, <i>Assessment report. Translarna. International non-proprietary name: ataluren, Procedure No. EMEA/H/C/002720/III/0049</i> , 2019
ESD 2015	PTC Therapeutics, <i>Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document</i> , 24.12.2015
Goemans 2016	Goemans N., Campbell C., McDonald C. i in., <i>ACT DMD: Effect of Ataluren on Timed Function Tests (TFTs) in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy</i> [#P08-147], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016
Haas 2015	Haas M., Vlcek V., Balabanov P. i in., <i>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. 25 (1) (pp 5-13), 2015
McDonald 2017	McDonald C.M.; Campbell C.; Torricelli R.E i in., <i>Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> , The Lancet. 390 (10101) (pp 1489-1498), 2017
Mercuri 2016	Mercuri E.; McIntosh J.; Fengbin J. i in., <i>Ambulatory outcome measures after the initial 48-week period of a long-term, open-label treatment with ataluren in patients previously enrolled in ataluren clinical trials for nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (NMDMD)</i> , Annals

	of Neurology. Conference: 45th Annual Meeting of the Child Neurology Society. Canada. 80 (Supplement 20) (pp S368-S370), 2016
Muntoni 2019	Muntoni F.; Desguerre I.; Guglieri M. i in., <i>A Patient Registry Study Examining the Use of Ataluren (Translarna™) in Patients with Nonsense Mutation Muscular Dystrophy (nmDMD)</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 12th UK Neuromuscular Translational Research Conference. 4th and 5th April 2019. (pp S32-S33), 2019
Muntoni 2019a	Muntoni F.; Buccella F.; Desguerre I. i in., <i>Age at loss of ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy from the STRIDE Registry and the CINRG Natural History Study: A matched cohort analysis</i> . Conference: 5th Congress of the European Academy of Neurology 29 June to 2 July, Oslo, Norway (1-2), 2019
NCT01557400	Rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health do <i>Badania 019</i> , https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557400 , data dostępu 14.01.2019
NCT02819557	Rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health do <i>Badania 030</i> , https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819557 , data dostępu 14.01.2019
NCT02369731	Rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health do STRIDE, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02369731 , data dostępu 11.07.2019
Tian 2018	Tian C.; Kong R.; Jin F. i in., <i>Ataluren in patients aged >= 2 to <5 years with NMDMD: 28-week RESULTS from a phase 2 study</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 15th International Congress on Neuromuscular Diseases, ICNMD 2018. Austria. 5 (Supplement 1) (pp S200-S201) (2 publikacje: abstrakt konferencyjny i poster)
Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	
ADRReports 2019	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 14.01.2019)
ChPL Translarna®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna®
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Procedure Management and Committees Support Division. Draft agenda for the meeting on 11-14 January 2016</i> , EMA/PRAC/22240/2016
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Procedure Management and Committees Support Division. Draft agenda for the meeting on 11-14 January 2016</i> , EMA/PRAC/22240/2016
PSUR 2018	PTC Therapeutics, <i>Periodic Benefit Risk Evaluation Report for active substance(s): Ataluren</i> . ATC Code(s): M09ax03, 5.10.2015
WHO UMC 2018	WHO UMC, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 14.01.2019)
Publikacje włączone do analizy dodatkowej	
Finkel 2013	Finkel R., Flanigan K., Wong B. i in., <i>Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , PLoS ONE. 8 (12) (no pagination), 2013
McDonald 2013	McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., <i>The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study</i> , Muscle and Nerve. 48 (3) (pp 343-356), 2013
McDonald 2013a	McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., <i>The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study</i> , Muscle & nerve YR: 2013 VL: 48 NO: 3 PG: 357-68
Peay 2014	Peay H., Tibben A., Fisher T. i in., <i>Expectations and experiences of investigators and parents involved in a clinical trial for Duchenne/Becker muscular dystrophy</i> , Clinical Trials. 11 (1) (pp 77-85), 2014