



IGNORANTIA NOCET

# Translarna<sup>®</sup> (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  
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:  
PTC Therapeutics International Limited

Warszawa 21.02.2019 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis interwencji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis komparatorów;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>

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.

---

## 1. Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Problem zdrowotny – dystrofia mięśniowa Duchenne'a .....</b>	<b>12</b>
3.1. Wybór populacji docelowej .....	12
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	12
3.3. Etiologia i czynniki ryzyka .....	13
3.4. Patomechanizm .....	13
3.5. Rozpoznanie .....	14
3.6. Objawy .....	15
3.7. Naturalny przebieg choroby, rokowanie i czynniki rokownicze .....	16
3.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	19
Wpływ DMD na chorych oraz ich rodziny .....	19
3.9. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....	22
3.10. Aktualne postępowanie medyczne .....	23
3.10.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce ....	23
3.10.2. Aktualna praktyka kliniczna .....	25
<b>4. Interwencja – ataluren .....</b>	<b>26</b>
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania atalurenu .....	28
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji .....	28
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT .....	30
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>33</b>

---

---

5.1. Kortykosteroidy .....	34
<b>6. Efekty zdrowotne .....</b>	<b>40</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>44</b>
<b>8. Kierunki analiz.....</b>	<b>45</b>
8.1. Analiza kliniczna .....	45
8.2. Analiza ekonomiczna .....	47
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	48
9. Załączniki.....	50
9.1. Projekt programu lekowego.....	50
9.2. Wyniki badania ankietowego z 2019 roku .....	52
9.3. Wyniki badania ankietowego z 2016 roku .....	56
9.3.1. Ekspert 1 .....	56
9.3.2. Ekspert 2 .....	61
9.3.3. Ekspert 3 .....	65
9.3.4. Ekspert 4 .....	69
9.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	73
<b>10. Spis tabel.....</b>	<b>74</b>
<b>11. Bibliografia .....</b>	<b>75</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>the 6-minute walk test</i> – sześciominutowy test chodzenia
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATA	ataluren
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMD	ang. <i>Becker Muscular Dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Beckera
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – amerykańskie centrum zajmujące się zwalczaniem chorób oraz zapobieganiem chorobom
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
CK	ang. <i>creatine kinase</i> – kinaza kreatyny
DMD	ang. <i>Duchenne Muscular Dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Duchenne'a
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecki Wspólny Komitet Federalny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
MMP	metaloproteinaza
mRNA	ang. <i>ribonucleic acid messenger</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy
MZ	Minister Zdrowia
NF-κB	ang. <i>nuclear factor κB</i> – transkrypcyjny czynnik jądrowy κB
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
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

Skrót	Rozwinięcie
OATP1B3	ang. <i>organic anion-transporting polypeptide</i> – polipeptyd transportujący aniony organiczne typu 1B3
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PODCI	ang. <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> – skala mierząca stan funkcjonalny ze szczególnym zwróceniem uwagi na funkcjonowanie układu kostno-mięśniowego, przeznaczona dla dzieci i młodzieży
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkocka agencja oceny technologii medycznych
TREAT-NMD	ang. <i>Translational Research in Europe – Assessment of Neuromuscular Diseases</i> – Europejska Sieć Badawcza – Diagnostyka i Leczenie Chorób Nerwowo-Mięśniowych
UGT	urydino-5'-difosforan glukuronylotransferazy
URPLW MiPB	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

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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 oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Translarna® (ATA, ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

### POPULACJA

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Translarna® została określona na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Translarna®). Stanowią ją chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD, ang. *nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*), chodzący, w wieku od 2 lat.

---

---

W ankiecie przeprowadzonej w 2019 roku na potrzeby wskazania: chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny,

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD, ang. *Duchenne muscular dystrophy*) jest wieloaspektowe i składa się na nie m.in. leczenie nerwowo-mięśniowe (stosowanie glikokortykosteroidów), rehabilitacja, opieka endokrynologiczna, opieka gastroenterologiczna oraz stosowanie odpowiedniej diety, opieka pulmonologiczna, opieka kardiologiczna, wspieranie układu kostnego, opieka ortopedyczna czy opieka psychologiczna. Wytyczne CDC (ang. *Centers for Disease Control and Prevention* – amerykańskie centrum zajmujące się zwalczaniem chorób oraz zapobieganiem chorobom) z 2018 w sposób szczegółowy omawiają poszczególne, wymienione aspekty leczenia DMD, które należy określić jako BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające). Ataluren (Translarna®) jest pierwszym zatwierdzonym lekiem do leczenia przyczynowego DMD warunkowanej mutacją nonsensowną.

### **INTERWENCJA**

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie ataluren stosowany w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat.

### **KOMPARATORY**

Ze względu na fakt, że ATA jest pierwszym przyczynowym leczeniem dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, jedyną dostępną dotąd alternatywą było leczenie objawowe (na które głównie składa się steroidoterapia). Glikokortykosteroidy nie są obecnie refundowane w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.

---



---

## Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do 6-minutowego testu chodu, jakości życia związanej ze zdrowiem, testów sprawnościowych na czas, utraty zdolności do samodzielnego poruszania się, aktywności fizycznej, badań miometrycznych i profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na jakość życia) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

## Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

## DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa atalurenu w porównaniu z wybranym komparatorem tj. leczeniem objawowym, na które w głównej mierze składają się glikokortykosteroidy.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym istnieją dwa badania: *Badanie 007* i *Badanie 020*. Są to randomizowane, zaślepienie, wielośrodkowe badania III fazy prowadzone z udziałem chorych na nmDMD od 5 r.ż. Badania te umożliwiają przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym. Dodatkowo zidentyfikowano jednoramienne *Badanie 030*, które może posłużyć ocenie w populacji chorych

---

---

na nmDMD od 2 do 5 r.ż. oraz *Badanie 019*, które ocenia długookresową skuteczność i bezpieczeństwo atalurenu.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Translarna® (ataluren) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Translarna® (ataluren) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Translarna® w przedstawionym wskazaniu.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Translarna® (ataluren, ATA) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - ⊕ proponowana interwencja (I);
  - ⊕ proponowane komparatory (C);
  - ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
  - ⊕ rodzaj włączanych badań (S).
-

---

## 3. Problem zdrowotny – dystrofia mięśniowa Duchenne'a

### 3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla atalurenu stanowią chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD, ang. *nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*), chodzący, w wieku od 2 lat. Populacja ta jest zgodna ze wskazaniem określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Translarna<sup>®</sup>* (ChPL) [ChPL Translarna<sup>®</sup>].

██  
██  
██  
██  
██

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Dystrofie mięśniowe określa się jako wrodzone schorzenia, związane z postępującym osłabieniem i zwyrodnieniem mięśni poprzecznie prążkowanych. Obecnie do grupy tej zalicza się około 30 jednostek chorobowych o różnym przebiegu. Wśród najczęstszych postaci choroby wymienia się dystrofię mięśniową Duchenne'a (DMD, ang. *Duchenne Muscular Dystrophy*) i dystrofię mięśniową Beckera (BMD, ang. *Becker Muscular Dystrophy*), które spowodowane są uszkodzeniem tego samego genu kodującego dystrofinę [Ferens-Sieczkowska 2011].

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a to choroba genetyczna dziedziczona w sposób recesywny sprzężony z płcią (chromosom X) [Bushby 2010]. Ze względu na sposób dziedziczenia na DMD chorują niemal wyłącznie chłopcy – istnieją pojedyncze przypadki wystąpienia DMD u dziewczynek z zespołem Turnera (ze względu na jeden chromosom X) [Ferrier 1965].

---

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych ICD-10<sup>1</sup> dystrofie mięśniowe należą do grupy chorób określanych jako pierwotne zaburzenia mięśniowe (kod ICD-10: G71). Do grupy dystrofii mięśniowych zaliczane są następujące typy:

- ⊕ typ autosomalny recesywny, dziecięcy, przypominający typ Duchenne'a lub Beckera,
- ⊕ łagodna (typu Beckera),
- ⊕ łagodna łopatkowo-strzałkowa z wczesnymi przykurczami (Emery'ego-Dreifussa),
- ⊕ dystalna,
- ⊕ twarzowo-łopatkowo-ramienna,
- ⊕ obręczy kończyn,
- ⊕ oczna,
- ⊕ oczno-gardłowa,
- ⊕ łopatkowo-strzałkowa,
- ⊕ **ciężka (Duchenne'a)** [ICD-10 Wersja 2010].

### 3.3. Etiologia i czynniki ryzyka

Wystąpienie pojedynczego przypadku DMD w rodzinie nie oznacza jego izolowanego pojawienia się, gdyż jedynie 1/3 wszystkich zachorowań jest wywołana nowopowstałą mutacją, a wiele nosicielek nie rodzi następnego chorego syna i przekazuje mutację córce. Jeśli kobieta urodziła jednego chorego syna i co najmniej jednego zdrowego, gdy obaj dziedziczą ten sam allel (scharakteryzowany miejscami restrykcyjnymi i sekwencjami mikrosatelitarnymi) można uważać, że mutacja zaszła tylko u chorego chłopca i kobieta nie jest nosicielką. Istnieje jednak niewielka grupa kobiet, które somatycznie nie są nosicielkami, lecz w linii komórek rozrodczych posiadają klon niosący mutację. U większości kobiet nosicielek mutacji obserwuje się zwiększoną aktywność kinazy kreatyny (CK, ang. *creatine kinase*) [Zimowski 1997]. Ze względu na fakt, że DMD jest chorobą dziedziczną, najistotniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia DMD jest występowanie choroby w rodzinie [DoveMed 2018].

### 3.4. Patomechanizm

Podłożem molekularnym DMD jest uszkodzenie genu dystrofiny składającego się z 79 egzonów, których łączna długość wynosi 14 tysięcy nukleotydów. Białkowy produkt genu –

<sup>1</sup> ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

dystrofina pełnej długości o ciężarze cząsteczkowym 427 kD – występuje we wszystkich włóknach mięśniowych. Połączona jest z kompleksem glikoprotein błonowych, tworząc strukturalno-funkcjonalny pomost pomiędzy cytoszkieletem komórki a macierzą zewnątrzkomórkową [Zimowski 1997]. Mutacje w genie dystrofiny naruszają ramkę odczytu (tj. mutacja z zaburzeniem ramki odczytu, ang. *out of frame*) i uniemożliwiają syntezę dystrofiny. Jej brak powoduje postępującą degenerację mięśnia, zmniejszenie liczby włókien mięśniowych i przerost tkanki łącznej [Jędrzejowska 2010, Kostera-Pruszczyk 2001]. Ponadto brak dystrofiny prowadzi do degeneracji włókien mięśniowych, która z kolei przyczynia się do powstawania procesu zapalnego. Z czasem proces zwyrodnieniowy uniemożliwia regenerację mięśni, a włókna mięśniowe stopniowo zastępują kolagen, fibroblasty oraz złogi tłuszczu. Wraz ze spadkiem liczby włókien mięśniowych, zmniejsza się kurczliwość mięśni. Postępujące włóknienie upośledza funkcjonowanie mięśni, zmniejsza dostęp do składników odżywczych i utrudnia regenerację mięśni [Błat 2015].

Podłoże procesu degeneracyjnego w mięśniach pozbawionych dystrofiny jest wieloczynnikowe. Utrata integralności sarkolemy (błony komórkowej miocytu) prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co z kolei inicjuje liczne procesy patologiczne. Wysokie stężenie wapnia w komórce aktywuje kalpainy (wapniowo-zależne proteazy uczestniczące w degradacji białek mięśniowych) oraz ścieżkę prozapalnego czynnika NF- $\kappa$ B (ang. *nuclear factor  $\kappa$ B* – transkrypcyjny czynnik jądrowy  $\kappa$ B). Kolejny czynnik uczestniczący w procesie degeneracji mięśni to stres oksydacyjny. Do mięśni pozbawionych dystrofiny naciekają limfocyty typu T, makrofagi i neutrofile. W dystroficznych mięśniach obserwuje się zwiększone stężenie czynnika martwicy nowotworu alfa, interferonu- $\gamma$  oraz interleukiny-1. Kolejnym procesem patologicznym w dystroficznych mięśniach jest aktywacja szeregu proteaz: oprócz kalpain aktywowane są także metaloproteiny (MMP2 i MMP9) [Błat 2015].

### 3.5. Rozpoznanie

Pierwsze podejrzenia nasuwa zwykle jeden z trzech następujących objawów (nawet, jeśli dotychczas nikt w rodzinie nie chorował na DMD): problemy z funkcją mięśni, wysoka aktywność kinazy kreatyniny oraz aminotransferaz [Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a 2010].

Do badań potwierdzających pierwotne rozpoznanie dystrofii mięśniowej Duchenne'a zalicza się głównie badania genetyczne. Na ich podstawie określa się rodzaj mutacji genu dystrofiny.

W przypadku potwierdzenia DMD u dziecka, należy zaproponować przeprowadzenie badania genetycznego również matce, aby określić, czy jest ona nosicielką mutacji. Tym samym określa się, czy kolejne potomstwo płci męskiej jest zagrożone wystąpieniem choroby [Bushby 2010, Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a 2010]. Zastosowanie metody zależnej od ligacji multipleksowej amplifikacji sond umożliwia wykazanie w badaniu genetycznym delecji lub duplikacji w genie dystrofiny u około 70% chłopców chorych na DMD (60-65% – delecje, 5-10% – duplikacje). W pozostałych przypadkach choroba jest spowodowana mutacjami punktowymi, które są identyfikowane poprzez sekwencjonowanie genu dystrofiny [Kostera-Pruszczyk 2001, Zimowski 1997]. Wykrycie delecji jest jednoznacznym potwierdzeniem wcześniejszego rozpoznania, natomiast jej niewykrycie nie zaprzecza wcześniejszemu rozpoznaniu. Wówczas poszukuje się innego rodzaju uszkodzenia w genie dystrofiny lub mutacji w innym genie prowadzącej do uszkodzenia mięśnia [Zimowski 1997].

Kolejną metodą diagnostyczną jest biopsja mięśnia. Dostarcza ona informacji na temat ilości dystrofiny w komórkach mięśnia i pozwala na rozróżnienie DMD od BMD. Biopsja mięśnia nie jest konieczna, jeżeli choroba została już potwierdzona badaniem genetycznym. Jednak zdarza się, że w niektórych ośrodkach rozpoznania dokonuje się na podstawie analizy biopsji mięśnia. Wówczas badanie genetyczne po otrzymaniu pozytywnego wyniku biopsji mięśnia jest wciąż niezbędne do określenia specyficznej zmiany w DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy) czy mutacji genetycznej powodującej DMD [Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a 2010, Zimowski 1997, Bushby 2010].

U chłopców chorych na DMD w badaniach laboratoryjnych stwierdza się znacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz oraz kinazy kreatyniny, wynoszącą zwykle od kilku do ponad 20 000 IU/ml. Badanie elektromiograficzne nie ma już obecnie zastosowania w rozpoznawaniu dystrofii mięśniowej [Kostera-Pruszczyk 2001].

### 3.6. Objawy

Objawy DMD różnią się w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

#### **Dziecko chodzi, okres wczesny:**

- ⊕ objaw Gowersa (chłopcy podczas wstawania z podłogi rękami wspinają się po sobie);
- ⊕ chód kołyszący się;
- ⊕ chodzenie na palcach;

- ⊕ możliwość wchodzenia po schodach (jednak zwykle chłopcy dostawiają na tym samym schodku stopę do stopy, zamiast iść stopa za stopą po kolejnych stopniach).

#### **Dziecko chodzi, okres późny:**

- ⊕ narastające trudności z chodzeniem;
- ⊕ utrata zdolności do wchodzenia po schodach i wstawania z podłogi.

#### **Dziecko nie chodzi, okres wczesny:**

- ⊕ czasami chłopcy są w stanie samodzielnie przemieszczać się wózkiem inwalidzkim;
- ⊕ zdolność do utrzymania postawy;
- ⊕ możliwy rozwój skoliozy;
- ⊕ możliwe pogorszenie funkcji oddechowych.

#### **Dziecko nie chodzi, okres późny:**

- ⊕ narastające trudności z funkcją górnych kończyn oraz utrzymaniem postawy [Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a 2010, Bushby 2010].

### **3.7. Naturalny przebieg choroby, rokowanie i czynniki rokownicze**

Większość chłopców w okresie przedobjawowym nie jest rozpoznawana, o ile w rodzinie nie występowała DMD lub jeśli nie przeprowadzono badań krwi, których wyniki sugerują DMD. W tym okresie możliwe jest opóźnienie rozwoju ruchowego lub opóźnienie rozwoju mowy, jednak zazwyczaj są to subtelne objawy, często niezauważone lub nierozpoznane na tym etapie choroby [Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a 2010].

Klinicznie zaburzenia chodu wynikające z niedowładu mięśni obręczy biodrowej widoczne są przed 5 r.ż., a z reguły już wtedy, gdy chłopiec zaczyna chodzić samodzielnie. Pierwszymi objawami są trudności z wchodzeniem po schodach, wstawaniem z podłogi (charakterystyczny objaw Gowensa), przerost łydek, czasem chód na palcach. Choroba przebiega u większości chłopców w sposób typowy. W pierwszych latach życia obserwowane są zaburzenia chodu, jednak sprawność ruchowa dziecka poprawia się. Między 3 a 6 r.ż. zazwyczaj osiąga ona swój najwyższy pułap, aby po 6 r.ż. stopniowo się pogarszać, aż chłopiec utraci możliwość samodzielnego chodzenia [Kostera-Pruszczyk 2001]. Utrata



zdolności chodzenia następuje do 13. roku życia. Postępują powikłania związane z układem oddechowym, jak również ortopedyczne i kardiologiczne. Zgon następuje ok. 19. r.ż., jeśli nie jest podejmowane żadne leczenie [Bushby 2010]. Przyczyną zgonu jest najczęściej niewydolność oddechowa lub kardiomiopatia [Zwolińska 2012].

Rokowania w DMD są niekorzystne. Chorzy od 2. r.ż. mogą mieć nieznaczne trudności z chodzeniem. W wieku 3 do 4 lat obecne są problemy ze skakaniem, bieganiem poruszaniem się po nierównym terenie, wchodzeniem po schodach, objaw Gowensa i pseudohipertrofia mięśni tydek. Ponadto u chorych występuje mniejsza wytrzymałość fizyczna w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Od 5. do 8. r.ż. obserwuje się rozwój hiperlordozy lędźwiowej, szeroki chód kołyszący i chodzenie na palcach [Annexstad 2014]. Do około 7. r.ż. następuje poprawa wyników osiągniętych w teście oceniającym zmianę odległości w sześciominutowym teście chodzenia (6MWT, ang. *6-minute walk test*), która jest charakterystyczna dla naturalnego przebiegu DMD [McDonald 2013a]. Przed upływem 8 lat większość chłopców ma coraz większe trudności ze wstawaniem z podłogi oraz pokonywaniem schodów. Dodatkowo u chorych często obserwuje się upadki [McDonald 2010]. Te z kolei są najczęstszą przyczyną złamań kości kończyn u chłopców chorych na DMD, a w 35-40% przypadków złamanie kości kończyn dolnych prowadzą do całkowitej utraty zdolności chodzenia [Vestergaard 2001]. Dzieci w wieku 8-12 lat tracą zdolność chodzenia i stają się zależne od poruszania na wózku inwalidzkim [Moxley 2010]. Od tego momentu obserwowane jest postępujące osłabienie mięśni wraz z ciągłym zmniejszeniem funkcji kończyn górnych. Następuje także rozwój skoliozy oraz przykurcz kończyn. Ponadto osłabieniu ulega czynność płuc, wymagająca wspomagania oddychania [EMA 2015b]. Przed upływem 23. roku życia większość chorych na DMD wymaga stosowania ciągłego wspomagania oddychania [Kieny 2013].

Wiek, w którym dochodzi do utraty zdolności do poruszania się stanowi czynnik predykcyjny 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].

Wiek utraty możliwości samodzielnego poruszania się jest również związany 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 utrata zdolności do samodzielnego poruszania się jest związana z większą śmiertelnością. Zgodnie z holenderskimi danymi dla 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<sup>2</sup>: 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 [Rall 2012].

W latach 60. XX wieku średnia przewidywana długość życia chorych na DMD wynosiła ok. 14 lat, natomiast od początku lat 90. średnia wydłużyła się i wynosiła ok. 25 lat [Eagle 2002]. W czasie ostatnich 20 lat, leczenie chorych na DMD uległo znacznej zmianie, w związku z czym dzieci, u których obecnie rozpoznaje się chorobę, mają szansę dożyć 30-40 lat, przy zachowanej stosunkowo dobrej jakości życia [Annexstad 2014].

We Włoszech przeprowadzono badanie retrospektywne z udziałem 835 chorych leczonych w latach od 1961 do 2006. Na podstawie tych danych wywnioskowano, że średni wiek zgonu z powodu niewydolności oddechowej u chorych niestosujących wspomaganie oddychania wynosił 17,7 roku, natomiast u chorych stosujących wspomaganie oddychania wiek ten wynosił 27,9 roku [Passamano 2012]. Na podstawie badania przeprowadzonego na chorych na DMD we Francji uzyskano zbliżone wyniki, tj. średni czas przeżycia chorych wspomaganych sztuczną wentylacją oraz niewspomaganych sztuczną wentylacją wynosił odpowiednio 28,3 lat oraz 21,8 lat [Kieny 2013]. Zgodnie ze szwedzkimi danymi z lat 2000-2010 średni czas przeżycia chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a to 25 lat (zakres wieku wynosił od 10 do 46 lat). Główną przyczyną zgonów była niewydolność serca (40%) i układu oddechowego (35%) [Stromberg 2012]. Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie badania

<sup>2</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności

---

prowadzonego w Niemczech na grupie 67 chłopców chorych na DMD urodzonych w latach 1970-1980. Wykazano, że mediana przeżycia całkowitego wynosiła 24 lata, a zastosowanie wspomaganie oddychania wydłużyło przeżycie całkowite chorych do 27 lat [Rall 2012].

## 3.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

Szacuje się, że częstość zachorowania na dystrofię mięśniową Duchenne'a wynosi 1 na 3 500-6 000 żywo urodzonych chłopców [Bushby 2010]. Mutacje nonsensowne stanowią od 7 do 15% mutacji DMD [Jędrzejowska 2010, McDonald 2013b].

Szacuje się, że chorobowość DMD wynosi 4,78 przypadków na 100 000 mężczyzn [Mah 2014]. Brak szczegółowych danych dotyczących liczby chorych na DMD w Polsce. Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych w Polsce rocznie rodzi się około 58 chłopców chorych na DMD. W styczniu 2010 roku rozpoczęto realizację Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi. Rejestr ten został włączony do ogólnodostępnej bazy danych tworzonej przez europejską inicjatywę TREAT-NMD (Europejska Sieć Badawcza – Diagnostyka i Leczenie Chorób Nerwowo-Mięśniowych, ang. *Translational Research in Europe – Assessment of Neuromuscular Diseases*). Obecnie do rejestru wpisanych jest 220 chorych na DMD i dystrofię Beckera [PTCNM 2019].

Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w analizie wpływu na system ochrony zdrowia stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

### Obciążenie chorobą

#### Wpływ DMD na chorych oraz ich rodziny

#### Jakość życia

U chorych na DMD jakość życia jest znacznie niższa niż u ich zdrowych rówieśników [Bendixen 2012, Uzark 2012]. Wraz z progresją choroby pogarsza się nie tylko jakość życia, ale także

---

---

sprawność fizyczna, w tym możliwość chodzenia [Landfeldt 2014], ostatecznie prowadząc do całkowitego unieruchomienia chorego i zgonu.

Już od najmłodszych lat u chłopców chorych na DMD obserwuje się niższą aktywność fizyczną. Na początku choroby, czyli od ok. 3 do 12 r.ż., chorzy nie nadążają za zdrowymi rówieśnikami – wykazują trudności w chodzeniu, podskakiwaniu, bieganiu, wchodzeniu na schody i ulegają częstym upadkom. Chłopcy chorzy na DMD rzadko mogą w pełni zaangażować się w aktywność fizyczną typową dla ich wieku, taką jak bieganie, gra w piłkę czy jazda na rowerze. Progresja choroby powoduje narastające trudności w chodzeniu, a ostatecznie zmusza chorych do poruszania się jedynie w domu oraz do korzystania z wózka inwalidzkiego. Po osiągnięciu tego stanu, progresja postępuje szybko i konieczne jest ciągle korzystanie z wózka inwalidzkiego, przy całkowitej utracie możliwości samodzielnego poruszania się. Zanim zdolność chodzenia zostanie utracona, chorzy często upadają, co może skutkować złamaniami kończyn. Te z kolei dodatkowo przekładają się na utratę sprawności prowadzącą nawet do stałej konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego [Mc Donald 2002, Vestergaard 2001].

Utrata możliwości samodzielnego poruszania się, równoznaczna ze stałą koniecznością poruszania się na wózku inwalidzkim, stanowi przełom w życiu chłopców i wiąże się ze znacznym pogorszeniem ich jakości życia [Landfeldt 2014]. Ma ona oczywisty wpływ na codzienne czynności, takie jak mycie się, ubieranie, chodzenie do toalety. Może również przyczynić się do wykluczenia społecznego. Wkrótce po utracie możliwości chodzenia, chłopcy nie mogą samodzielnie wstać, tracąc kolejny stopień niezależności. W momencie, gdy chory staje się całkowicie uzależniony od wózka inwalidzkiego, konieczne jest dostosowanie do niego warunków domowych, co pociąga za sobą znaczne koszty. Dodatkowo, wprowadzenie odpowiednich zmian w przestrzeni dziecka może nie być natychmiastowe, przez co jego otoczenie staje się jeszcze bardziej ograniczone i dotkliwie wpływa na jakość życia całej rodziny [PTC Therapeutics 2015].

U chłopców i młodych mężczyzn, którzy utracili zdolność do poruszania się, obserwuje się stopniową utratę czynności mięśni górnych kończyn, tułowia, szyi. W związku z tym codzienne czynności takie jak kąpiel, korzystanie z toalety, ubieranie się czy jedzenie, stają się upośledzone lub nawet niemożliwe bez pomocy opiekuna. Znacznie upośledza to nie tylko jakość życia chorego, ale także opiekunów i rodziny [EMA 2015a, Landfeldt 2014]. U chłopców, w związku ze znacznym osłabieniem mięśni, może również występować skolioza, która potencjalnie prowadzi do konieczności przeprowadzenia rozległego zabiegu chirurgicznego oraz podjęcia fizjoterapii. Postępujące pogorszenie czynności oddechowych prowadzi do

---

---

trudności w oddychaniu, a ostatecznie wymaga wentylacji, stanowiącej kolejny istotny czynnik pogarszający jakość życia [PTC Therapeutics 2015].

Większość chorych na DMD jest w pełni zależna od opiekunów, mimo że część pozostaje stosunkowo sprawna nawet do wczesnego wieku dojrzałości. W tym okresie następuje jednak progresja objawów choroby zmuszająca chorych do pozostania zależnymi od innych [PTC Therapeutics 2015].

Obciążenie rodziców związane z opieką nad chłopcami chorymi na DMD jest znaczne [Pangalila 2012]. Rodzice chorych dzieci oceniają, że ciężar ten odczuwalny jest już od wczesnego dzieciństwa, jednak jako najpoważniejsze obciążenie emocjonalne wskazują okres po utracie możliwości samodzielnego poruszania się chłopców [Bray 2011]. Dodatkowo brak tej możliwości związany jest z utratą funkcji kończyn górnych oraz niewydolnością płuc [Henricson 2013, Humbertclaude 2012]. Oprócz pomocy w codziennych czynnościach, takich jak karmienie, ubieranie się lub podnoszenie dziecka, rodzice dodatkowo zmagają się z zaburzeniami behawioralnymi dzieci, często spotykanymi u chorych na DMD. Co więcej, rodzice zwykle muszą budzić się w nocy (nawet 6-10 razy), aby pomóc chłopcom np. zmienić pozycję na łóżku [EMA 2015a].

Utrata możliwości samodzielnego poruszania się ma ogromny wpływ na jakość życia opiekunów dzieci. Zachowanie zdolności samodzielnego poruszania się jest również związane z późniejszym wystąpieniem i zmniejszeniem 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, niemal zwykle 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].

Utrata zdolności chodzenia stanowi dla chorych na DMD oraz ich opiekunów przełom wiążący się ze znacznym obniżeniem jakości życia [Landfeldt 2014]. Związana jest nie tylko z następującymi po niej utratą funkcji górnych kończyn, rozwojem skoliozy oraz niewydolnością oddechową, ale także znacznym obciążeniem rodziców chorych na DMD, które przekłada się na niższą liczbę przepracowanych godzin lub konieczność całkowitej rezygnacji z pracy [Humbertclaude 2012, Kinali 2007, Landfeldt 2014, Pangalila 2012, Yilmaz 2004].

---

### 3.9. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

U chorych na nmDMD występuje wysoka niezaspokojona potrzeba lecznicza spowodowana brakiem skutecznej i bezpiecznej terapii pozwalającej zatrzymać progresję choroby. Zwiększające się w miarę upływu czasu obciążenie chorobą powoduje, że chorzy stopniowo przestają być zdolni do funkcjonowania w domu i w miejscu pracy. Ataluren jest lekiem przełomowym, ponieważ oddziałuje na przyczynę DMD. Do tej pory, chorzy zmuszeni byli stosować jedynie leczenie objawowe, na które w zdecydowanej mierze składają się kortykosteroidy. Należy jednak podkreślić, że kortykosteroidy nie są refundowane w tym wskazaniu, przez co chorzy zmuszeni są sami finansować terapię. Ponadto przewlekłe stosowanie kortykosteroidów wiąże się z ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych. Tym bardziej potrzeba lecznicza wśród chorych na nmDMD w Polsce jest wysoka.

Dostępność leczenia przyczynowego, jakim jest ataluren, daje chorym realną szansę na spowolnienie progresji choroby oraz wydłużenie czasu, w którym pozostaną samodzielni, z zachowaną możliwością poruszania się. To z kolei może się przełożyć na późniejszy rozwój skoliozy, na opóźnienie progresji w obrębie kończyn górnych oraz upośledzenia czynności oddechowych, a ostatecznie opóźnienie wystąpienia zgonu.

CHMP (ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) uznał, że korzystny efekt atalurenu jest wiarygodny i istotny klinicznie w leczeniu DMD. Profil bezpieczeństwa atalurenu był zbliżony do profilu bezpieczeństwa placebo. EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), początkowo przyznając tymczasowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla chorych od 5 r.ż., 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]. W czerwcu 2018 roku EMA przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w szerszym wskazaniu, tj. u chorych od 2 r.ż. [EMA 2018]

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, 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 ryzyko rozpoczęcia leczenia nie przewyższa ryzyka, które niosą ze sobą skutki nieleczonej nmDMD.

### 3.10. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu DMD przedstawiono w poniższych podrozdziałach (3.10.1 i 4.1), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne (wytyczne polskie są jedynie tłumaczeniem wytycznych zagranicznych, w związku z czym przedstawiono jedynie te drugie). Ponadto opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej z ekspertem klinicznym.

#### 3.10.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DMD. Włączano jedynie najbardziej aktualne wytyczne, wydane po roku 2015. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu DMD.

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Cel
CDC 2018 <sup>3</sup>	Leczenie i diagnostyka chorych na DMD
AAN 2016 <sup>4</sup>	Stosowanie kortykosteroidów u chorych na DMD

Najbardziej aktualne wytyczne zostały wydane w 2018 roku we wsparciu amerykańskiego centrum zajmującym się zwalczaniem chorób oraz zapobieganiem chorobom (CDC, ang. *Centers for Disease Control and Prevention*) i stanowiły aktualizację wytycznych

<sup>3</sup> ang. *Centers for Disease Control and Prevention* – amerykańskie centrum zajmujące się zwalczaniem chorób oraz zapobieganiem chorobom

<sup>4</sup> ang. *American Academy of Neurology* – Amerykańska Akademia Neurologii

wydanych w 2010 roku. Pozostałe odnalezione dokumenty (w tym dokumenty w języku polskim) powielają jedynie te zalecenia lub stanowiły wyłącznie ich tłumaczenie, w związku z czym w niniejszej analizie opisano tylko trzyczęściowy dokument wydany przez CDC [CDC 2018].

Podstawą leczenia DMD jest fizjoterapia oraz stosowanie glikokortykosteroidów. Leczenie to powinno być stosowane także po utracie zdolności do samodzielnego poruszania się. Wśród ekspertów nie ma zgodności co do wyboru oraz dawek glikokortykosteroidu (prednizon lub prednizolon w dawce 0,75 mg/kg/dzień /deflazakort<sup>5</sup> w dawce 0,9 mg/kg/dzień<sup>6</sup>) – co może wiązać się ze zbyt intensywnym leczeniem lub leczeniem niewystarczającym, które z kolei może wpływać na wyniki badań oceniających innowacyjne terapie [CDC 2018].

Od czasu wydania pierwotnej wersji wytycznych w 2010 roku leczenie farmakologiczne DMD uległo znacznej zmianie. W 2014 Komisja Europejska przyznała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu atalurenowi (DMD spowodowana przez stop kodon), a w 2016 pozwolenie do dopuszczenia do obrotu otrzymał od FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) eteplirsen<sup>7</sup> (DMD spowodowane pomijaniem egzonu 51 – populacja inna niż docelowa). Ataluren i eteplirsen są pierwszymi lekami oddziałującymi na przyczynę choroby, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W trakcie badań są również inne terapie (leki wpływające na miostatyny, leki przeciwzapalne, cząsteczki przeciwutleniające, związki zmniejszające włóknienie, leki poprawiające rozszerzenie naczyń krwionośnych, leki poprawiające funkcję mitochondrialną oraz leki regulujące stężenie utrofiny), jednak przed ukończeniem prób klinicznych oraz przed dopuszczeniem ich do obrotu żaden z tych leków nie może być przepisany chorym na DMD [CDC 2018].

Leczenie DMD jest wieloaspektowe i składa się na nie m.in. leczenie nerwowo-mięśniowe (stosowanie glikokortykosteroidów), rehabilitacja (m.in. zapobieganie złamaniom, zapewnienie odpowiedniego sprzętu ułatwiającego poruszanie się), opieka endokrynologiczna, opieka gastroenterologiczna oraz stosowanie odpowiedniej diety (m.in. suplementacja wapniem), opieka pulmonologiczna (m.in. stosowanie odpowiednich szczepień, np. przeciw pneumokokom), opieka kardiologiczna, wspieranie układu kostnego, opieka ortopedyczna (np. zabiegi w obrębie ścięgna Achillesa usprawniające chodzenie) czy opieka psychologiczna.

<sup>5</sup> Deflazakort jako pierwszy kortykosteroid otrzymał od FDA pełną rejestrację w leczeniu DMD

<sup>6</sup> Zmniejszenie dawki o 25-33% jest możliwe w przypadku wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się leczeniu lub nietolerancji (ponowna ocena po miesiącu stosowania), natomiast w przypadku pogorszenia funkcjonowania chorego dopuszczalne jest zwiększenie dawki (ponowna ocena po 2-3 miesiącach stosowania)

<sup>7</sup> Lek nie został dopuszczony do obrotu przez EMA



Wytyczne CDC z 2018 w sposób szczegółowy omawiają poszczególne, wymienione aspekty leczenia DMD, które należy określić jako BSC [CDC 2018].

Drugie odnalezione wytyczne kliniczne (AAN 2016) w sposób szczegółowy przedstawiają zalecenia dotyczące stosowania kortykosteroidów (deflazakort, prednizolon, prednizon) u chorych na DMD [AAN 2016].

Ataluren (Translarna®) jest pierwszym zatwierdzonym lekiem do leczenia przyczynowego DMD warunkowanej mutacją nonsensowną. W Stanach Zjednoczonych produkt leczniczy Translarna® uzyskał status leku sierociego w leczeniu DMD oraz mukowiscydozy, warunkowanych mutacją nonsensowną. Jako że są to choroby na tle genetycznym, opcji terapeutycznych jest niewiele lub nie istnieją wcale [Ryan 2014]. Produkt leczniczy Translarna® został dopuszczony do obrotu również przez EMA w 2014 roku [ChPL Translarna®].


Glikokortykosteroidy nie są refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu [Obwieszczenie 2019].




### 3.10.2. Aktualna praktyka kliniczna

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe z ekspertem klinicznym<sup>8</sup> w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Załącznik 9.2). [REDACTED]

Dodatkowo zamieszczono wyniki badania ankietowego, które przeprowadzono na przełomie lutego i marca 2016 roku wśród ekspertów klinicznych<sup>9</sup> w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (ankieta została [REDACTED]

[REDACTED]

przeprowadzona na potrzeby wcześniejszego wniosku dla leku Translarna® we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat). Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Załącznik 9.3). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przepisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione. 


## 4. Interwencja – ataluren

Opis produktu leczniczego Translarna® przygotowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Translarna®* [ChPL Translarna®].

Produkt leczniczy Translarna® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 31 lipca 2014 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma PTC Therapeutics International Limited. Produkt leczniczy Translarna® dostępny jest w postaci granulek do przygotowywania zawiesiny doustnej w dawce 125, 250, 1000 mg.

Według danych zamieszczonych na stronie EMA, produkt leczniczy Translarna® otrzymał w 2005 roku status leku sierocego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a [EMA 2015c]. 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 życia<sup>10</sup> [EMA 2018].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

<sup>10</sup> 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.)

**Tabela 1.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Translarna®**

<b>Kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX03
<b>Działanie leku</b>	Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w sekwencji mRNA (ang. <i>ribonucleic acid messenger</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy), które powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego. To z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt Translarna® jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	Ataluren należy podawać doustnie codziennie w 3 dawkach. Pierwszą dawkę należy przyjmować rano, drugą – w południe, a trzecią – wieczorem. Zalecane odstępy pomiędzy dawkami wynoszą 6 godzin pomiędzy dawką poranną i południową, 6 godzin pomiędzy dawką południową i wieczorną oraz 12 godzin pomiędzy dawką wieczorną i pierwszą poranną dawką kolejnego dnia. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała). Produkt Translarna® należy podawać doustnie po sporządzeniu zawiesiny w płynie lub półpłynnym jedzeniu. Saszetkę należy otworzyć dopiero w momencie przygotowywania dawki. Pełną zawartość saszetki wymieszać z przynajmniej 30 ml płynu (woda, mleko, sok owocowy), lub 3 łyżeczkami półpłynnego jedzenia (jogurt lub mus jabłkowy). Przygotowaną dawkę należy dobrze wymieszać przed podaniem. Ilość płynu lub półpłynnego jedzenia można zwiększyć zgodnie z upodobaniami chorego. Chory powinien przyjąć pełną dawkę.
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	Dostępny w ramach Programu Lekowego.
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>	Leczenie produktem Translarna® powinno zostać rozpoczęte wyłącznie przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera.
<b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b>	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania atalurenu z produktami leczniczymi, które są induktorami UGT1A9 <sup>11</sup> lub substratami OAT1 <sup>12</sup> , OAT3 bądź OATP1B3 <sup>13</sup> . Wykazano, że aminoglikozydy ograniczają wpływ atalurenu <i>in vitro</i> 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 MRSA wankomycyną), zaleca się ściśle kontrolowanie czynności nerek. W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania atalurenu w okresie ciąży. Podczas leczenia atalurenem należy przerwać karmienie piersią.

<sup>11</sup> urydino-5'-difosforan glukuronylotransferazy

<sup>12</sup> ang. *organic anion transporting* – organiczny anion transportujący

<sup>13</sup> ang. *organic anion-transporting polypeptide* – polipeptyd transportujący aniony organiczne typu 1B3

	<p>Nie badano wpływu atalurenu na zdolność prowadzenia samochodu lub roweru ani obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których występują zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub roweru bądź obsługiwanie maszyn.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Ataluren oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta. Oznacza to, że będzie on poddany dodatkowemu monitorowaniu. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Jako że istnieją doniesienia z badań klinicznych o występujących u niektórych chorych zmianach profilu lipidowego (zwiększone stężenie triglicerydów i cholesterolu), u chorych na nmDMD leczonych atalurem zaleca się wykonywanie kontroli stężenia cholesterolu całkowitego, LDL (ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości), HDL (ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości) i triglicerydów raz w roku lub częściej, zależnie od stanu klinicznego chorego.</p> <p>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.</p> <p>Jako że w badaniach dotyczących nmDMD 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 aktywności kreatyniny w surowicy, azotu mocznika oraz cystatyny C co 6-12 miesięcy lub częściej, zależnie od stanu klinicznego chorego.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Ataluren obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania atalurenu

### 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Zidentyfikowano 4 rekomendacje, z których 2 były pozytywne i zostały opublikowane przez francuską agencję oceny technologii medycznych (HAS<sup>14</sup>, fr. *Haute Autorité de Santé*) w 2015 [HAS 2015] i w 2017 roku [HAS 2017], natomiast negatywna została wydana przez szkocką agencję oceny technologii medycznych (SMC<sup>15</sup>, ang. *Scottish Medicines Consortium*) w 2016 roku [SMC 2016]. NICE<sup>16</sup> wydała pozytywną rekomendację dla tego leku w 2016 r. [NICE 2016], pod warunkiem obniżenia ceny leku. Na stronie AWMSG odnaleziono jedynie informację z 2016 roku, że agencja zgadza się z pozytywną opinią wydaną przez NICE i zaleca refundację atalurenu w Walii [AWMSG 2016].

<sup>14</sup> fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

<sup>15</sup> ang. *Scottish Medicines Consortium* – szkocka agencja oceny technologii medycznych

<sup>16</sup> ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Ponadto odnaleziono informację, że w maju 2015 roku, zgodnie z wydaną uchwałą niemieckiego Wspólnego Komitetu Federalnego – G-BA (niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss*) pozytywnie oceniono korzyści terapeutyczne (poziom trzeci w skali oceny G-BA) atalurenu stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną, u chorych chodzących w wieku 5 lat lub starszych [IQWiG 2015].

Należy podkreślić, że wszystkie odnalezione rekomendacje zostały wydane zanim rozszerzono wskazanie dla atalurenu, w związku z tym obejmują węższą populację niż populacja docelowa, tj. chorych od 5 r.ż. (obecnie ataluren może być stosowany u chorych już od 2 r.ż.).

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS 2017	Pozytywna	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.	HAS zarekomendowała umieszczenie atalurenu na liście leków refundowanych w ramach państwowego ubezpieczenia zdrowotnego oraz na liście leków specjalistycznych zatwierdzonych do stosowania w lecznictwie zamkniętym. Poziom refundacji: 15%. Oceniono, że korzyści w analizowanym wskazaniu są niewielkie, jednak ze względu na brak alternatywy (niezaspokojoną potrzebę leczniczą) oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, zdecydowano wydać pozytywną opinię. HAS planuje przeprowadzić ponowną ocenę atalurenu w analizowanym wskazaniu w 2021 roku, gdy zostaną opublikowane kolejne dane dot. leku.
NICE 2016	Pozytywna warunkowa		NICE zarekomendowała finansowanie atalurenu we wskazanej populacji pod warunkiem obniżenia ceny leku. W grupie najbardziej narażonej, leczonej atalurenem, w czasie 48 tygodni żaden z chorych nie utracił zdolności do samodzielnego poruszania się. Dodatkowo przewiduje się, że dzięki leczeniu atalurenem możliwe jest opóźnienie utraty zdolności do poruszania się o 7-12 lat. Eksperci wskazali, że odnotowano istotną stabilizację lub poprawę w zakresie mobilności chorych (np. samodzielne wstanie z łóżka, pójście do szkoły).
SMC 2016	Negatywna		Negatywna rekomendacja dla finansowania atalurenu ze środków publicznych została wydana dlatego, że uzasadnienie przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dla kosztu leku w relacji do uzyskiwanych przez chorych korzyści zdrowotnych z leczenia atalurenem uznano za niewystarczające. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny nie dostarczył wiarygodnej analizy ekonomicznej.
HAS 2015	Pozytywna		HAS zarekomendowała umieszczenie atalurenu na liście leków refundowanych w ramach państwowego ubezpieczenia zdrowotnego oraz na liście leków

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>specjalistycznych zatwierdzonych do stosowania w leczeniu zamkniętym. Poziom refundacji: 30%.</p> <p>Oceniono, że korzyści w analizowanym wskazaniu są umiarkowane, jednak ze względu na brak alternatywy (niezaspokojoną potrzebę leczniczą), zdecydowano wydać pozytywną opinię. HAS planuje przeprowadzić ponowną ocenę atalurenu w analizowanym wskazaniu w ciągu roku z uwzględnieniem wyników trwającego obecnie badania III fazy.</p>

#### 4.1.2.Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania atalurenu i innych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 6 dokumentów dotyczących terapii stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Cztery z nich dotyczyły finansowania deflazakortu – dwa pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości (z 2013 [AOTMiT SRP 2013] oraz z 2017 roku [AOTMiT SRP 2017]) oraz dwie negatywne Rekomendacje Prezesa AOTMiT (z 2013 [AOTMiT RP 2013] oraz z 2017 roku [AOTMiT RP 2017]). Należy jednak podkreślić, że rekomendacje i stanowiska dla deflazakortu dotyczą szerszego wskazania, tj. dystrofii mięśniowej Duchenne'a – nie tylko niezależnie od rodzaju mutacji, ale także bez uwzględnienia wieku chorych oraz możliwości samodzielnego poruszania się.

Odnaleziono także negatywną rekomendację [AOTMiT RP 2016] i stanowisko [AOTMiT SRP 2016] dla atalurenu z 2016 roku we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat. Należy podkreślić, że odnalezione dokumenty zostały wydane zanim rozszerzono wskazanie dla atalurenu, w związku z czym obejmują one węższą populację niż populacja docelowa, tj. chorych od 5 r.ż. (obecnie ataluren może być stosowany u chorych już od 2 r.ż.).

Szczegółowy opis zamieszczono w poniżej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych i stanowisk wydanych przez AOTMiT**

Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji/ stanowiska	Populacja	Uzasadnienie
<b>Ataluren</b>			
Rekomendacja Prezesa 2016	Negatywna	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a powodowana mutacją nonsensowną	<p>Podstawowym ograniczeniem dotyczącym skuteczności wnioskowanej terapii jest brak informacji na temat wpływu stosowania terapii atalurem na całkowite przeżycie chorych oraz wiek utraty zdolności chodzenia, co jest kluczowym zagadnieniem w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto należy zwrócić uwagę, że poprawę wyniku testu 6MWD w ciągu 48 tyg. u chorych stosujących ataluren w porównaniu do grupy kontrolnej uzyskano jedynie w przypadku wyselekcjonowanej podgrupy chorych i w zależności od zastosowanych testów statystycznych. Wiarygodność analizy obniżają również: oparcie analizy o wyniki 1 badania randomizowanego, które zawierało porównanie z placebo, brak wskazania wartości wyjściowych przy analizie niektórych punktów końcowych oraz wykorzystanie różnych testów statystycznych w celu wykazania istotności statystycznej dla najważniejszych punktów końcowych badania (m.in. testu chodzenia).</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>) przekracza ustawowy próg opłacalności dla technologii medycznych ponad 30-krotnie, co wskazuje na wysoką nieefektywność kosztową omawianej terapii. Dodatkowo interpretując ten wynik, należy mieć na uwadze, że model cechuje się wieloma ograniczeniami, m.in. w zakresie przyjęcia założenia o wydłużeniu przeżycia i opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia u chorych stosujących ataluren, co nie ma oparcia w ramach analizy klinicznej. Ze względu na wątpliwą wiarygodność oszacowań uzyskany wynik może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazała na obciążenie budżetu płatnika publicznego na poziomie 43,7 mln PLN w 1. roku oraz 54,8 mln PLN w 2. roku. Należy mieć na uwadze, że ograniczenia zidentyfikowane w ramach analiz klinicznej i ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości 2016	Negatywne		<p>Dowody na skuteczność atalurenu budzą poważne wątpliwości (jedynie 2,8% wzrost ekspresji dystrofiny), których wyrazem były zdania odrębne mniejszości członków Komitetu Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi EMA w styczniu 2014 r., oraz negatywna decyzja rejestracyjna FDA w styczniu 2016 r. Warunkowa rejestracja atalurenu w UE ma obecnie zostać przedłużona do czasu przedłożenia przez wytwórcę wyników randomizowanego badania 3 fazy, które pozwolą ustalić, czy dla stosowania leku w nmDMD stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny. W tym stanie rzeczy Rada uważa, że objęcie obecnie refundacją atalurenu w nmDMD byłoby przedwczesne.</p>

Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji/ stanowiska	Populacja	Uzasadnienie
			Jednocześnie Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że wnioskowana technologia, która nie zapewnia wyleczenia schorzenia, lecz co najwyżej częściowe złagodzenie jego objawów, jest krańcowo nieefektywna kosztowo. Proponowany koszt leczenia dystrofii mięśniowej typu nmDMD atalurem ponad 30-krotnie przekracza próg ustawowy. Zdaniem Rady żadna tak kosztowna technologia nie powinna być refundowana, niezależnie od tego, jak mało liczna jest grupa chorych, u których ma ona być zastosowana.
<b>Deflazakort</b>			
Rekomendacja Prezesa 2017	Negatywna	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a	Dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie nie uzasadniają wydawania zgód na refundację deflazakortu we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. Nie można wysunąć ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności deflazakortu w porównaniu z prednizonem oraz prednizolonem.
Stanowisko Rady Przejrzystości 2017	Pozytywne		Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Calcort® (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, z jego ograniczeniem do drugiej linii leczenia u chorych, u których w I linii leczenia glikokortykosteroidami nastąpił wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowych. Nie zidentyfikowano wysokiej jakości dowodów naukowych przemawiających za przewagą efektów klinicznych wynikającą ze stosowania deflazakortu w porównaniu z prednizonem lub prednizolonem. Na podstawie dostępnych danych można uznać, że profil bezpieczeństwa jego stosowania oraz przeciwwskazania do tego typu leczenia nie odbiegają w istotny sposób od innych glikokortykosteroidów. Deflazakort nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce. W latach 2015-2017 MZ wydawało w ograniczonym zakresie zgody na sprowadzenie i refundację deflazakortu. Wydatki na ten cel nie były wysokie i nie powinny wzrosnąć znacząco w przypadkach zastosowania kryterium podanego w opinii Rady.
Rekomendacja Prezesa 2013	Negatywna	Dystrofia mięśniowa (głównie dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a)	Dowody na skuteczność stosowania deflazakort we wskazaniu dystrofia mięśniowa (głównie dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a) są niewystarczające.
Stanowisko Rady Przejrzystości 2013	Pozytywne		Rada uważa za zasadne finansowanie deflazakortu we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a w drugiej linii sterydoterapii, przy znacznym przyroście masy ciała (powyżej 20%). Deflazakort został dokładniej przebadany u chorych z dystrofią mięśniową i potwierdzono, że skuteczność w opóźnianiu postępu choroby dorównuje prednizonowi, a w pojedynczych przypadkach (u chłopców) może mieć mniejsze działania uboczne, szczególnie jeśli chodzi o przyrost masy ciała.



## 5. Komparatory

AOTMiT [Wytyczne AOTMiT] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)*, w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu DMD warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (rozdział 3.10) stwierdzono, że obecnie nie istnieje żadna opcja terapeutyczna stosowana w leczeniu przyczynowym inna niż ataluren. Ataluren stanowi pierwszy i przełomowy lek oddziałujący na przyczynę rozwoju DMD poprzez przywrócenie zdolności produkcji łańcucha białkowego dystrofiny o pełnej długości (u chorych, u których występuje mutacja nonsensowna w genie dystrofiny produkowana jest krótsza i нефunkcjonalna forma tego białka). Jak dotąd leczenie chorych na DMD polegało jedynie na stosowaniu terapii objawowej. 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]<sup>17</sup>. Należy jednak podkreślić, że leczenie to, w odróżnieniu od atalurenu, nie oddziałuje na przyczynę choroby. W leczeniu objawowym stosuje się m.in. fizjoterapię, wspomaganie oddychania oraz leczenie chirurgiczne (m.in. skolioz). Chorzy na DMD znajdują się pod opieką psychospołeczną, neurologa i ortopedy, pulmonologiczną, kardiologiczną oraz gastroenterologiczną. Wymagana jest u nich również stała rehabilitacja.

<sup>17</sup> szczegółowy profil bezpieczeństwa znajduje się w poniżej (Tabela 3)

---

W przeciwieństwie do atalurenu, żadna z tych opcji nie jest jednak ukierunkowana na leczenie przyczyny choroby.

W związku z powyższym jako jedyny komparator dla atalurenu w leczeniu chorych na DMD warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny należy wskazać leczenie objawowe – u większości chorych leczenie to stanowią glikokortykosteroidy (przede wszystkim prednizon). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r. kortykosteroidy nie są refundowane w leczeniu DMD w Polsce. Na wykazie znajdują się m.in. prednizon, prednizolon oraz metylprednizolon, jednak są one refundowane w innych wskazaniach. Leki te nie są również zarejestrowane w leczeniu nmDMD, a zatem stosunek korzyści do ryzyka nie został oceniony przez EMA. Poniżej zamieszczono opis jednego z zalecanych kortykosteroidów w leczeniu DMD, który jest dopuszczony do obrotu w Polsce, tj. prednizonu, który jest jednocześnie najczęściej stosowany w analizowanym wskazaniu.

## 5.1. Kortykosteroidy

Opis przykładowego kortykosteroidu stosowanego w nmDMD przedstawiono dla prednizonu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Encorton® [ChPL Encorton®]. Lek ten został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 28 sierpnia 1990 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Encorton® dostępny jest w postaci tabletek w dawkach 1, 5, 10 i 20 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

---

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®**

<b>Kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy, H02 AB 07
<b>Działanie leku</b>	<p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym.</p> <p>Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów, jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać komórkowym reakcjom immunologicznym oraz specyficznych mechanizmom związanym z odpowiedzią immunologiczną lub je hamować. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p> <p>Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy Encorton® nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu. Jest natomiast zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <p><b>Choroby układu endokrynnego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami);</li> <li>⊗ wrodzona hiperplazja nadnerczy;</li> <li>⊗ hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową;</li> <li>⊗ zapalenie tarczycy (nieropne).</li> </ul> <p><b>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kontaktowe zapalenie skóry;</li> <li>⊗ atopowe zapalenie skóry;</li> <li>⊗ choroba posurowicza;</li> <li>⊗ reakcje nadwrażliwości na leki;</li> <li>⊗ całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.</li> </ul> <p><b>Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego;</li> <li>⊗ zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru);</li> </ul>

- ⊗ toczeń rumieniowaty układowy.

**Choroby skóry i błon śluzowych:**

- ⊗ złuszczające zapalenie skóry;
- ⊗ opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry;
- ⊗ ciężkie łojotokowe zapalenie skóry;
- ⊗ ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona);
- ⊗ ziarniniak grzybiasty;
- ⊗ pęcherzyca;
- ⊗ ciężka łuszczyca.

**Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane):**

- ⊗ wrzodziejące zapalenie okrężnicy;
- ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna.

**Choroby układu krwiotwórczego:**

- ⊗ niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna);
- ⊗ niedokrwistość aplastyczna wrodzona;
- ⊗ niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonokrwinkowego;
- ⊗ małopłytkowość wtórna u dorosłych;
- ⊗ idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.

**Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym):**

- ⊗ białaczka i chłoniaki u dorosłych;
- ⊗ ostra białaczka u dzieci.
- ⊗ zespół nerczycowy;

Glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.

**Choroby neurologiczne:**

- ⊗ stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.

**Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne):**

- ⊗ zapalenie tęczy;
- ⊗ zapalenie tęczy i ciała rzęskowego;
- ⊗ zapalenie naczyń i siatkówki;
- ⊗ rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka;
- ⊗ zapalenie nerwu wzrokowego;
- ⊗ współczulne zapalenie naczyń;
- ⊗ zapalenie przedniego odcinka oka;
- ⊗ alergiczne zapalenie spojówek;
- ⊗ zapalenie rogówki (niezwiązane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym);

	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki.</li> </ul> <p><b>Choroby układu oddechowego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ beryloza;</li> <li>⊗ zespół Löfflera;</li> <li>⊗ zachyłstowe zapalenie płuc;</li> <li>⊗ objawowa sarkoidoza;</li> <li>⊗ piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym);</li> <li>⊗ astma oskrzelowa.</li> </ul> <p><b>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;</li> <li>⊗ łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>⊗ reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).</li> <li>⊗ inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:</li> <li>⊗ ostre i podostre zapalenie kaletki;</li> <li>⊗ ostre dnawe zapalenie stawów;</li> <li>⊗ ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna;</li> <li>⊗ pourazowe zapalenie kości i stawów;</li> <li>⊗ zapalenie błony maziowej u chorych z zapaleniem kości i stawów;</li> <li>⊗ zapalenie nadkłykcia.</li> </ul> <p><b>Inne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym);</li> <li>⊗ włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie*.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Prednizon jest przeciwwskazany u chorych z układowymi zakażeniami grzybiczymi, ze względu na ryzyko nasilenia zakażenia. Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji.</li> <li>⊗ Nagłe zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji chorego. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy.</li> <li>⊗ Prednizon może ujawnić utajoną pełzakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub chorych z biegunką o nieznanym przyczynie, należy wykluczyć zakażenie pełzakami czerwonej przed leczeniem glikokortykosteroidami.</li> <li>⊗ Chorych leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi.</li> <li>⊗ Podawanie prednizonu chorym z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko przy jednoczesnym leczeniu przeciwgruźliczym. Chorzy z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujący prednizon powinni być obserwowani celem wykrycia rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze.</li> <li>⊗ U chorych z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ W przypadku pólpaśca ocznego stosować ostrożnie ze względu na ryzyko perforacji rogówki.</li> <li>⊗ Podczas stosowania prednizonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia</li> <li>⊗ Należy zachować ostrożność podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym razem z prednizonem u chorych z hipoprotrombinemią.</li> <li>⊗ Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy, jeśli istnieje zagrożenie perforacją, ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleń jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przełyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, <i>myasthenia gravis</i>, cukrzyca, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii. Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych.</li> <li>⊗ Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu. Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.</li> <li>⊗ Dzieci leczone długotrwałe należy obserwować celem wykrycia wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju.</li> <li>⊗ U niektórych chorych glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.</li> <li>⊗ U chorych leczonych kortykosteroidami należy kontrolować czynność nadnerczy, stężenia elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, czas protrombinowy (u chorych otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), wykonywać badania okulistyczne, badać kał na obecność krwi utajonej.</li> <li>⊗ Lek Encorton® zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</li> </ul>
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p>Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim chorych, otrzymujących prednizon długotrwałe.</p> <p><b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b></p> <p>Oslabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.</p> <p><b>Zaburzenia żołądka i jelit</b></p> <p>Wrzód trawienny i jego następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u chorych ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia.</p> <p><b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b></p> <p>Rozstępy skórne, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie. Inne reakcje skórne: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyńnioruchowy.</p> <p><b>Zaburzenia układu nerwowego</b></p> <p>Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy – najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); drgawki; zawroty głowy; bóle głowy.</p>

	<p><b>Zaburzenia endokrynologiczne</b> Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u chorych leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny; zespół Cushinga; zahamowanie wzrostu u dzieci; zaburzenia cyklu miesięczkowego; zmniejszona tolerancja węglowodanów; ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u chorych z jawną cukrzycą; hirsutyzm.</p> <p><b>Zaburzenia oka</b> Zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% chorych, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne); wzrost ciśnienia śródgałkowego; jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok); wytrzeszcz.</p> <p><b>Zaburzenia psychiczne</b> Najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia; mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie; występują u 15 do 50% chorych; są zależne od dawki, występują najczęściej u chorych leczonych dawkami 40 mg prednizonu na dobę; najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i chorzy z toczniem rumieniowatym.</p> <p><b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie.</p> <p><b>Zaburzenia naczyń</b> Zespoły zakrzepowo-zatorowe</p> <p><b>Inne</b> Reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, nudności, złe samopoczucie, zaburzenia snu, retencja sodu, retencja płynów, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, nadciśnienie, zasadowica hipokaliemiczna.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Encorton® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.</p>

\*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]

## 6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [Wytyczne AOTMiT] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W dokumencie wydanym przez EMA w 2015 roku, dotyczącym prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych m.in. w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a wskazano, iż poprawa funkcjonowania (lub co najmniej opóźnienie pogorszenia bądź progresji) uważana jest za najodpowiedniejszy punkt końcowy. Poprawa lub zatrzymanie / opóźnienie pogorszenia funkcji motorycznych mogą być osiągnięte za pomocą różnych mechanizmów, np. przez korygowanie lub przeciwdziałanie podłożu choroby genetycznej w celu przywrócenia ekspresji dystrofiny, lub poprzez zwiększenie wzrostu i regenerację mięśni bądź poprzez modulowanie reakcji zapalnych [EMA 2015a].

Chociaż brak jest korelacji liniowej między siłą mięśniową a funkcjonowaniem u chłopców chorych na DMD, w ogólnej ocenie skuteczności, wpływ leku na funkcje motoryczne powinien być poparty wpływem na siłę mięśniową. Wpływ leczenia na funkcjonowanie powinien być poparty efektem widocznym w czynnościach życia codziennego. Ocena dotycząca siły mięśniowej i funkcji motorycznych powinna być wykonana na podstawie 2 różnych punktów końcowych (w tym jeden powinien być pierwszorzędowy) [EMA 2015a].

Możliwość poruszania się jest niezwykle ważna w przypadku chorych na DMD. W wielu badaniach klinicznych stosuje się 6-minutowy test chodu, pierwotnie stosowany w ocenie chorych z niewydolnością serca i układu oddechowego. Test ten zwalidowano w populacji dzieci powyżej 5 r.ż. Mierzy on wytrzymałość i zdolność chorego do poruszania się. Z oceną testu związane są pewne trudności, np. brak możliwości uzyskania długoterminowych wyników



w przypadku chorych, którzy utracili możliwość poruszania się czy wpływ wieku chorych w chwili rozpoczęcia badania. W związku z tym, według zaleceń EMA, jeśli 6-minutowy test chodu jest oceniany jako pierwszorzędowy punkt końcowy, w ramach drugorzędowych punktów końcowych należy wykonać analizę uzupełniającą dla testów sprawnościowych na czas, testów oceniających jedynie funkcje motoryczne, siłę mięśniową, niepełnosprawność czy czynności codzienne [EMA 2015a]. Szeroki opis znaczenia tego punktu końcowego przedstawiono w Analizie klinicznej (Rozdział 3.6.3.1 [AKL 2019].

W celu oceny czynności wykonywanych w określonym czasie można zastosować testy sprawnościowe na czas w ramach, których analizuje się np. wchodzenie po stopniach, przejście krótkiego, z góry określonego dystansu, wstawanie z podłogi lub krzesła. Przy ocenie tych testów mogą wystąpić problemy np. z właściwym pomiarem czasu wykonywania danej czynności przez osobę oceniającą lub z powodu nieznacznych zmian wyniku względem wartości początkowych. Ocena istotności klinicznej zmian w zakresie tych parametrów jest trudna, ale wiarygodność wnioskowania można zwiększyć poprzez zastosowanie skalibrowanych narzędzi do pomiaru czasu lub standaryzowanych skal oceniających wyniki, np. NSAA (ang. *The North Star Ambulatory Assessment* – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się). Siła mięśniowa powinna być oceniana na podstawie zwalidowanych narzędzi. Obecnie dostępne są nowe narzędzia do oceny siły mięśniowej np. MyoPinch, MyoGrip [EMA 2015a].

Według zaleceń EMA należy wykazać także wpływ leku na czynności życia codziennego. Utrzymanie zdolności do wykonywania codziennych czynności (tj. komunikacja, jedzenie, ubieranie się, korzystanie z toalety) jest uważane za ważny cel leczenia chorych na DMD [EMA 2015a].

W ramach drugorzędowych punktów końcowych należy przeprowadzić także ocenę dotyczącą zmiany w zakresie funkcji oddechowych i kardiologicznych (pomiar m.in. objętości lewej komory i frakcji wyrzutowej serca) oraz jakości życia związanej ze stanem zdrowia chorych i opiekunów (na podstawie skali PedsQoL<sup>18</sup> lub wybranych domen kwestionariusza PODCI<sup>19</sup>). Ocena czynności oddechowych jest istotna głównie u chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się. Z kolei kardiomiopatia występuje niemal u wszystkich chorych po 18 r.ż., tj. z reguły w czasie, gdy została już utracona zdolność do samodzielnego

<sup>18</sup> ang. *Pediatric Quality of Life Inventory* – Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia

<sup>19</sup> ang. *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument* – skala mierząca stan funkcjonalny ze szczególnym zwróceniem uwagi na funkcjonowanie układu kostno-mięśniowego, przeznaczona dla dzieci i młodzieży

---

poruszania się [EMA 2015a]. Na podstawie opisu problemu zdrowotnego można wskazać, że istotnym punktem końcowym jest również rozwój skoliozy – należy jednak zauważyć, że do jej gwałtownego rozwoju dochodzi zwykle po utracie zdolności do samodzielnego poruszania się. W związku z powyższym w przypadku chorych z zachowaną możliwością poruszania się ocena kardiomiopatii, czynności oddechowych oraz rozwoju skoliozy nie wydaje się obligatoryjna.

Ocena czasu do wystąpienia zgonu lub czasu do utraty możliwości chodzenia jest ważna w przypadku leków, dla których oczekuje się, iż będą wpływać na progresję choroby [EMA 2015a].

Innym potencjalnie ważnym punktem końcowym według EMA jest redukcja w zakresie stosowania kortykosteroidów, ale punkt ten należy analizować z ostrożnością, gdyż redukcja dawki steroidów może negatywnie wpływać na skuteczność leczenia. Punkt ten może być oceniany w ramach analizy ekstrapolacyjnej [EMA 2015a].

To samo dotyczy oceny wpływu leku na funkcje poznawcze. Deficyty poznawcze lub problemy behawioralne występują u wielu chorych z DMD. Dlatego poprawa w obszarach poznawczych lub behawioralnych może być istotnym wynikiem klinicznym. Do oceny funkcji poznawczych i / lub zmian zachowania powinny być wykorzystywane testy neuropsychologiczne [EMA 2015a].

Stężenie kinazy keratynowej w surowicy, ekspresja dystrofiny czy redukcja nacieków zapalnych uznawane są za surogatowe punkty końcowe, które posiadają pewne ograniczenia. Ilościowe oznaczanie dystrofiny na podstawie biopsji jest dyskusyjne ze względu na wyjątkowo niskie stężenia dystrofiny. Dodatkowo, w przypadku powtarzanych biopsji dochodzą względy etyczne. Ocena stężenia dystrofiny może być oceniana jedynie jako ekstrapolacyjny punkt końcowy [EMA 2015a].

W ramach badań klinicznych dla leków stosowanych u chorych na DMD należy także wykonać ocenę zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza tych które mogą być związane z farmakodynamiką danego produktu leczniczego np. w zakresie wpływu leku na ośrodkowy układ nerwowy, funkcjonowanie układu kardiologicznego, wpływu na układ endokrynologiczny (wzrost i masę ciała u dzieci) czy toksyczność w obrębie wątroby [EMA 2015a].

Jak podkreślono w wytycznych EMA, wyniki należy przeanalizować nie tylko w kontekście istotności statystycznej, ale też klinicznej. Przedstawienie odsetka chorych z określonym

---

z góry stopniem poprawy / utrzymaniem wyniku oceny objawów jest ważne, a analiza częstości występowania odpowiedzi na leczenie powinna być przedstawiona dla pierwszorzędownego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych. Klucznie istotny punkt odcięcia dla proponowanych punktów końcowych musi być zdefiniowany dla każdego badania [EMA 2015a].

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej dla atalurenu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ 6MWT;
- ⊕ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊕ testy sprawnościowe na czas;
- ⊕ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się;
- ⊕ aktywność fizyczna (w tym upadki, codzienne aktywności itp.);
- ⊕ badania miometryczne;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na progresję choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT [Wytyczne AOTMiT] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [Wytyczne AOTMiT] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [Wytyczne AOTMiT] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [Wytyczne AOTMiT], *Rozporządzeniem 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011].

---

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo atalurenu z leczeniem objawowym, na które w znacznej mierze składają się kortykosteroidy.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [Wytyczne AOTMiT] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊕ **populacja:** chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, chodzący, w wieku od 2 lat.
  - ⊕ **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), dodatkowo dozwolone jest stosowanie leczenia objawowego;

⊕ **komparator:**

- ⊕ 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])
- ⊕ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.

⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: 6MWT, jakość życia związana ze zdrowiem, testy sprawnościowe na czas, utrata zdolności do samodzielnego poruszania się, aktywność fizyczna (w tym upadki, codzienne aktywności itp.), badania miometryczne, profil bezpieczeństwa.

⊕ **metodyka:**

- ⊕ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
- ⊕ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- ⊕ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- ⊕ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym istnieją dwa badania z grupą kontrolną: *Badanie 007* i *Badanie 020*. Są to randomizowane, zaślepione, wielośrodkowe badania III fazy prowadzone z udziałem chorych na nmDMD od 5 r.ż. Badania te umożliwiają przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym. Dodatkowo zidentyfikowano jednoramienne *Badanie 030*, które może posłużyć ocenie w populacji chorych na nmDMD od 2 do 5 r.ż. oraz jednoramienne *Badanie 019* mające na celu długookresową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną

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 leków<sup>20</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Translarna® w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)*

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Translarna® względem zdefiniowanego w analizie klinicznej komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

---

<sup>20</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany ICUR, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### **8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Translarna® w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Translarna® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

---



---

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych atalurenu w przedstawionym wskazaniu.

---

## 9. Załączniki

### 9.1. Projekt programu lekowego

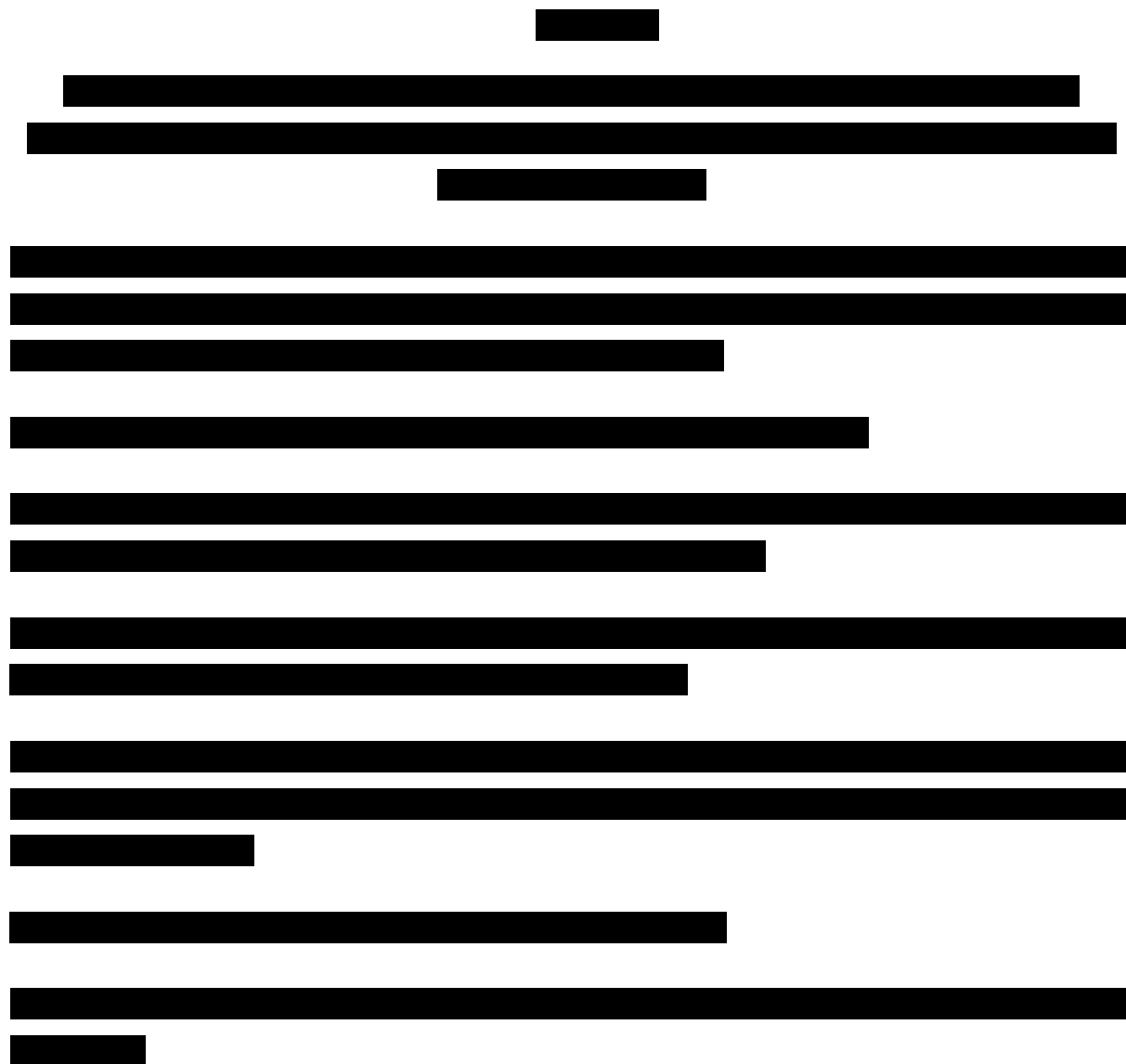
#### LECZENIE CHORYCH Z DYSTROFIĄ MIĘŚNIOWĄ DUCHENNE'A SPOWODOWANĄ MUTACJĄ NONSENSOWNĄ W GENIE DYSTROFINY, PRZY WYKORZYSTANIU SUBSTANCJI CZYNNEJ ATALUREN (ICD-10: G71.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b> Do programu mogą być zakwalifikowani chodzący pacjenci w wieku od 2 lat z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD). Pacjenci z DMD bez mutacji nonsensownej nie powinni otrzymywać atalurenu.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do momentu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>trwałej utraty zdolności chodzenia (tj. utrzymującej się powyżej 6-ciu miesięcy);</li> <li>rezygnacji pacjenta;</li> <li>dyskwalifikacji z powodu działań niepożądanych.</li> </ol> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>pacjenci niechodzący;</li> <li>rezygnacja pacjenta;</li> <li>dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych;</li> <li>jednoczesne stosowanie dożylnych aminoglikozydów;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b> Ataluren stosowany jest doustnie trzy razy na dobę. Zalecane jest dawkowanie wg schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>rano – 10 mg/kg masy ciała,</li> <li>w południe – 10 mg/kg masy ciała;</li> <li>wieczorem – 20 mg/kg masy ciała</li> </ol> <p>- do łącznej dawki 40 mg/kg masy ciała na dobę. Sposób podawania atalurenu – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wynik badania genetycznego potwierdzający mutację nonsensowną genu dystrofiny;</li> <li>kreatynina w surowicy;</li> <li>kinaza keratynowa w surowicy;</li> <li>azot mocznika we krwi;</li> <li>cystatyna C w surowicy;</li> <li>cholesterol całkowity;</li> <li>LDL;</li> <li>HDL;</li> <li>trójglicerydy.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Co 6 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> <li>kreatynina w surowicy, azot mocznika we krwi i cystatyna C (co 6 do 12 miesięcy);</li> <li>ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe w spoczynku u chorych na nmDMD przyjmujących ataluren jednocześnie z korynkosteroidami;</li> </ol> </li> <li>Co 12 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> <li>cholesterol całkowity;</li> </ol> </li> </ol>

<p>5. trwała utrata zdolności do chodzenia (tj. utrzymująca się powyżej 6-ciu miesięcy).</p> <p><b>4. Warunkowe (czasowe) wykluczenie z programu:</b> Jeżeli konieczne jest leczenie dożylne aminoglikozydami, należy przerwać leczenie atalurem. Można je wznowić 2 dni po zakończeniu podawania aminoglikozydów.</p>		<p>b) LDL; c) HDL; d) trójglicerydy.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowej do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
--	--	---

OW NFZ – Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia; SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych

## 9.2. Wyniki badania ankietowego z 2019 roku



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

2. [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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. [REDACTED]

4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. [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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

4. [Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

5. [Redacted text block]

---

[Redacted text block]

6.

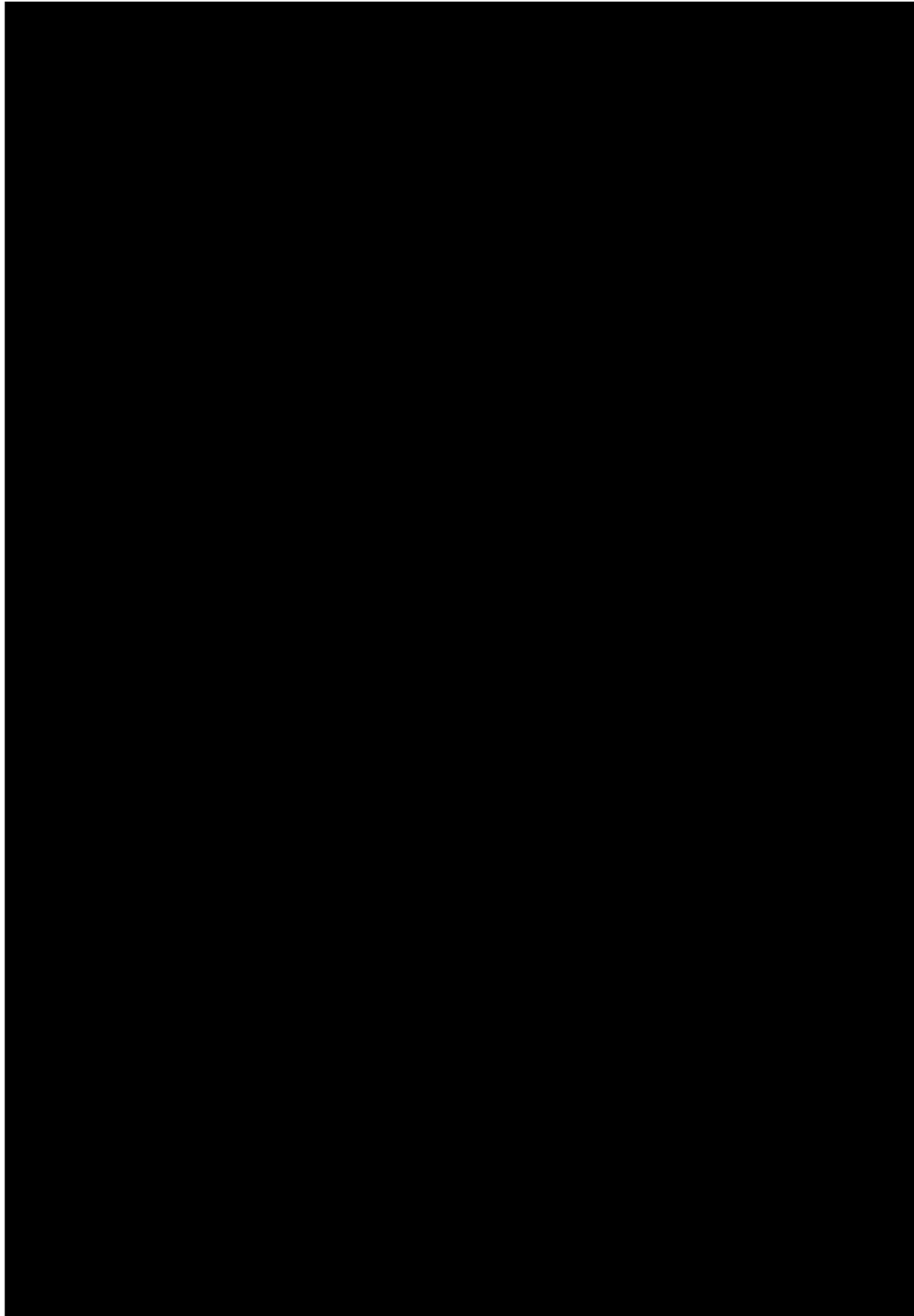
[Redacted text block]

---

---

### 9.3.1. Ekspert 2





### Rozdział 3. Utrata zdolności chodzenia

W wyniku postępu choroby u chorych na DMD z czasem dochodzi do utraty zdolności samodzielnego poruszania. W tej części ankiety prosimy Państwa o udzielenie informacji dotyczących zużycia zasobów medycznych w okresie gdy dziecko nie chodzi.

11. Proszę określić w tabeli poniżej jakie technologie stosowane są w leczeniu chorych, którzy utracili zdolność chodzenia oraz:

- Proszę podać odsetek chorych stosujących wskazane technologie (odsetki nie muszą sumować się do 100%).
- Prosimy o wskazanie w jakim stopniu koszt ten jest finansowany z budżetu płatnika publicznego (jeśli płatnik publiczny pokrywa cały koszt prosimy wskazać „NFZ”, jeśli Pana/Pani zdaniem cały koszt dostarczenia technologii medycznej ponoszony jest przez opiekunów chorego prosimy wskazać „pacjent”, jeśli płatnik publiczny finansuje technologię częściowo prosimy wskazać „NFZ i pacjent”).

Technologia medyczna	Odsetek chorych stosujących daną technologię*	Finansowanie technologii medycznej
Kortykosteroidy	40 %	NFZ / pacjent / NFZ i pacjent
Fizjoterapia	80 %	NFZ / pacjent / NFZ i pacjent
Wózek ręczny	100 %	NFZ / pacjent / NFZ i pacjent
Wózek elektryczny	60 %	NFZ / pacjent / NFZ i pacjent
Stożak elektryczny	60 %	NFZ / pacjent / NFZ i pacjent
Respiratoryjne podciężko	30-50 %	NFZ / pacjent / NFZ i pacjent

\*odsetki nie muszą sumować się do 100%

12. U części chorych na DMD pojawia się skolioza. Czy wszyscy chorzy ze skoliozą podlegają zabiegowi chirurgicznemu? Jeśli nie, proszę oszacować odsetek chorych ze skoliozą, którzy kwalifikują się do zabiegu operacyjnego: ...20.....%

13. U części chorych na DMD występuje konieczność wspomaganie oddychania. Czy wszyscy chorzy ze wymagający wspomaganie oddychania stosują je? Jeśli tak proszę określić w jakich warunkach odbywa się to świadczenie:

Badania	Odsetek chorych stosujących daną technologię
Wentylacja w warunkach domowych	60 %
Wentylacja na oddziale	0 %
Nie stosują wentylacji	40 %

+ ew. dofinansowanie (PFR)





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. [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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

[Redacted text block]

 [Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

---

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]  
⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

7. [REDACTED]

---



[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

2. [Redacted]

3. [Redacted]

4. [Redacted]

5. [Redacted]

[Redacted]

a) [Redacted]

b) [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. [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]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. [REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	



---

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

 [Redacted text]  
 [Redacted text]

[Redacted text]

8. [Redacted text]

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

**Tabela 4.**  
**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 wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Rozdział 3.8
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 5

---

## 10. Spis tabel

<b>Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Translarna®</b> .....	27
<b>Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych i stanowisk wydanych przez AOTMiT</b> .....	31
<b>Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®</b> .....	35
<b>Tabela 4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b> .....	73

## 11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AKL 2019	██████████ 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, 2019
Annexstad 2014	Annexstad E., Lund-Petersen I., Rasmussen M., <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , Tidsskr Nor Laegeforen. 2014; 134(14): 1361-1364
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
Blat 2015	Blat Y., Blat S., <i>Drug Discovery of Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy</i> , J Biomol Screen. 2015 May 14
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 Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®
ChPL Translarna®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna®
Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a 2019	<i>Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a. Poradnik dla rodzin</i> , Dostępne na: <a href="http://pl.care-nmd.eu/userfiles/file/dmd_fg2010_plprint.pdf">http://pl.care-nmd.eu/userfiles/file/dmd_fg2010_plprint.pdf</a> , styczeń 2019
DoveMed 2019	DoveMed, Duchenne Muscular Dystrophy <a href="https://www.dovemed.com/diseases-conditions/duchenne-muscular-dystrophy/">https://www.dovemed.com/diseases-conditions/duchenne-muscular-dystrophy/</a> (data dostępu 03.01.2019)
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 2015a	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 2015b	European Medicines Agency, <i>Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping therapy development for Duchenne muscular dystrophy (DMD). A COST/SCOPE-DMD meeting hosted by the European Medicines Agency</i> , 2015
EMA 2015c	European Medicines Agency, <i>Public summary of opinion on orphan designation, 3-[5-(2-fluoro-phenyl)-[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</i> , Procedure No. EMEA/H/C/002720/R/002223, 2016
EMA 2018	European Medicines Agency, EMA/423254/2018, EMEA/H/C/002720. <i>Translarna (ataluren). An overview of Translarna and why it is authorised in the EU</i> , 2018
Ferens-Sieczkowska 2011	Ferens-Sieczkowska M. <i>Dystrofie mięśniowe spowodowane uszkodzeniami białek sarkolemmy i błony podstawnej</i> . Postępy biologii komórki. 2011; 38(4): 613-628

Ferrier 1965	Ferrier H., Bamatter F., Klein D., <i>Muscular Dystrophy (Duchenne) in a Girl with Turner's Syndrome</i> , Journal of Medical Genetics 1965, 2, 38-46
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
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> , Neuromuscul Disord. 2015 Jan;25(1):5-13.
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 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: <a href="http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/G71">http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/G71</a> , (data dostępu styczeń 2019)
Jędrzejowska 2010	Jędrzejowska M. <i>Próby terapeutyczne w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a i rdzeniowym zaniku mięśni</i> . Polski Przegląd Neurologiczny. 2010; 6(supl A): 34-35
Kieny 2013	Kieny P., Chollet S., Delalande P. i in., <i>Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011</i> , Ann Phys Rehabil Med. 2013; 56(6): 443-454
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
Kostera-Pruszczyk 2001	Kostera-Pruszczyk A. <i>Glikokortykoidy w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a – standard postępowania</i> . Neurologia dziecięca. 2001; 20(40): 11-14
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
Mah 2014	Mah J., Korngut L., Dykeman J. i in., <i>A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy</i> , Neuromuscul Disord. 2014; 24(6): 482-491
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 2010	McDonald C., Henricson E., Han J. i in., <i>The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne Muscular Dystrophy</i> , Muscle Nerve. 2010 Apr;41(4):500-10
McDonald 2013a	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 Nerve. 2013; 48(3): 343-356
McDonald 2013b	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. 2013; 48(3): 357-368
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

Obwieszczenie 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r.
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
Passamano 2012	Passamano L., Taglia A., Palladino A. i in., <i>Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients</i> , Acta Myol. 2012; 31(2): 121-125
PTC Therapeutics 2015	PTC Therapeutics, <i>Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document</i> , 24.12.2015
PTCNM 2019	Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych, <a href="http://www.ptchm.org.pl/">http://www.ptchm.org.pl/</a> (data dostępu 04.01.2019 r.)
Rall 2012	Rall S., Grimm T., <i>Survival in Duchenne muscular dystrophy</i> . Acta Myol. 2012; 31(2): 117-120
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ryan 2014	Ryan N., <i>Ataluren: first global approval</i> . Drugs 2014; 74(14): 1709-1714
Stromberg 2012	Stromberg A., Darin N., Kroksmark A., <i>What was the age and cause of death in patients with Duchenne muscular dystrophy in Sweden during 2000-2010?</i> Neuromuscul Disord. 2012; 22(9-10): 880-881
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
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
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne 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
Zimowski 1997	Zimowski J., <i>Analiza DNA w diagnostyce dystrofii mięśniowej Duchenne'a-Beckera</i> . Postępy Psychiatrii i Neurologii. 1997; 6: 43-48
Zwolińska 2012	Zwolińska G., Bodzioch M., Drabczyk R., <i>Choroby układu nerwowo-mięśniowego</i> , Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Red. P. Gajewski, 2012, s. 2092
<b>Wytyczne i rekomendacje</b>	
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
AOTMiT RP 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 54/2013 z dnia 20 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa</i> , 2013
AOTMiT RP 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 75/2016 z dnia 9 grudnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie</i>

	<i>objęcia refundacją produktu leczniczego: Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125 mg, Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250 mg, Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000 mg w ramach programu lekowego „leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”, 2016</i>
AOTMIT RP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 67/20137 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD), 2017</i>
AOTMIT SRP 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układu toczy rumieniowaty, dystrofia mięśniowa, 2013</i>
AOTMIT SRP 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2016 z dnia 5 grudnia 2016 w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276591, w ramach programu lekowego „leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”, 2016</i>
AOTMIT SRP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017 z dnia 30 października 2017 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD), 2013</i>
CDC 2018 (1 część)	Birnkrant D., Bushby K., Bann C. i in., <i>Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management, Lancet Neurol. 2018 Mar;17(3):251-267</i>
CDC 2018 (2 część)	Birnkrant D., Bushby K., Bann C. i in., <i>Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management, Lancet Neurol. 2018 Apr;17(4):347-361</i>
CDC 2018 (3 część)	Birnkrant D., Bushby K., Bann C. i in., <i>Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan, Lancet Neurol. 2018 May;17(5):445-455</i>
HAS 2015	Haute Autorité de Santé, <i>TRANSLARNA 125, granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 591 4 1), TRANSLARNA 250, granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 592 0 2), TRANSLARNA 1000 mg, granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 593 7 0), 2015</i>
HAS 2017	Haute Autorité de Santé, <i>Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. Translarna (ataluren), RNA interference agent, 2017</i>
IQWiG 2015	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), <i>Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, 2015</i>
NICE 2016	National Institute For Health And Care Excellence, <i>Final evaluation determination, Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene, kwiecień 2016</i>
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, <i>Ataluren 125mg, 250mg, 1,000mg granules for oral suspension (Translarna®) SMC No. (1131/16), 11 kwietnia 2016</i>