



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Translarna (ataluren)

we wskazaniu:

Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD: G71.0)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.19.2019

Data ukończenia: 14 sierpnia 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

6MWD	Dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia (six-minute walk distance)
6MWT	Sześciominutowy test chodzenia (six-minute walk test)
ADP	Podgrupa pacjentów w fazie pogorszenia funkcji poruszania się
ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AFO/KAFO	Orteza obejmująca stopę, staw skokowy i podudzie (ang. Ankle-Foot Orthosis)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
ATA	Ataluren
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/ BIA	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AWW	Analiza wrażliwości wielokierunkowa
bd	Brak danych
BMD	Dystrofia mięśniowa typu Beckera
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (best supportive care)
CDC	US Centers for Disease Control and Prevention
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
cITT	Skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
CK	Kinaza keratynowa
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMD	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (Duchenne muscular dystrophy)
DMD CCWG	Duchenne Muscular Dystrophy Care Considerations Working Group
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMG	Badanie elektromiograficzne
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	Lipoproteina wysokiej gęstości (high density lipoprotein)
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IS	Istotność statystyczna
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
IVR/IWR	Interaktywny system odpowiedzi głosowej/odpowiedzi internetowej
JGP	Jednorodna grupa pacjentów
KAFO	Orteza obejmująca całą kończynę dolną, stabilizująca staw kolanowy oraz skokowy (ang. Knee-Ankle-Foot Orthoses);
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (low-density lipoprotein)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
m.ż.	Miesiąc życia
MD	Różnica średnich (mean difference)
MMRM	Model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów
mRNA	Informacyjny kwas rybonukleinowy (messenger RNA)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMD	Neuromuscular diseases
nmDMD	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a spowodowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
OR	Iloraz szans (odds ratio)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PedsQL	Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
PPMD	Parent Project Muscular Dystrophy
PRPChNM	Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTChNM	Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
sasz.	Saszetki
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SEN	Sociedad Española de Neurología
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
t.d.s.	Trzy razy dziennie
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFT	Testy sprawnościowe w funkcji czasu (timed function test)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373)
WDO	World Duchenne Organization
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	68
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	71
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	72
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
11.	Kluczowe informacje i wnioski	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	79
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	82
14.	Źródła.....	83
15.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.05.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.311.2019.PB.IV
PLR.4600.310.2019.PB.IV
PLR.4600.307.2019.PB.IV

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Translarna, Atalurenum, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 125 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276591
 - Translarna, Atalurenum, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 250 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276607
 - Translarna, Atalurenum, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 1000 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276614
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne’a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD: G71.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 125 mg:
 - 250 mg:
 - 1000 mg:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
Irlandia

Wnioskodawca

PTC Therapeutics International Limited

Irlandia, 4 D04 EE70, Dublin,

Fifth Floor, Grand Plaza Canal Street, 3

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.05.2019, znak PLR.4600.311.2019.PB.IV, PLR.4600.310.2019.PB.IV, PLR.4600.307.2019.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 13.05.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Translarna, Atalurenium, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 125 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276591
- Translarna, Atalurenium, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 250 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276607
- Translarna, Atalurenium, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 1000 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276614

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 3.06.2019 r., znak OT.4331.19.2019.AKP.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. W dniu 26.06.2019 r. Ministerstwo Zdrowia na wniosek wnioskodawcy zawiesiło postępowanie. Postępowanie zostało wznowione w dniu 22.07.2019 r. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.07.2019 r. Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1;
- Analiza ekonomiczna dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Translarna zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4331.19.2019.AKP.8;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Translarna, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 125 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276591 2. Translarna, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 250 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276607 3. Translarna, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 1000 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276614
Kod ATC	M09AX03
Substancja czynna	Ataluren
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat.
Dawkowanie	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). 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.
Droga podania	Produkt Translarna należy podawać doustnie po sporządzeniu zawiesiny w płynie lub półpłynnym jedzeniu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA. To zbyt wczesne występowanie kodonu stop w sekwencji mRNA powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnego występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości.

Źródło: ChPL Translarna

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2014 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2018 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u pacjentów chodzących w wieku od 2 lat
Status leku sierocego	Tak*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Translarna posiada warunkowe dopuszczenie do obrotu wydane przez EMA. Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo atalurenu w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z dystrofią mięśniową Duchenne'a powodowaną mutacją nonsensowną (nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy, nmDMD) w wieku co najmniej 5 lat, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi według zatwierdzonego protokołu wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, 18-miesięczne, kontrolowane placebo badanie, po którym nastąpi 18-miesięczne badanie kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby, oraz zgłosi jego wyniki. Termin przedłożenia ostatecznego sprawozdania z badania: wrzesień 2021

*Produkt Translarna posiada status leku sierocego w następujących wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (data przyznania statusu: 27.05.2005 r.), dystrofia mięśniowa typu Beckera (data przyznania statusu: 04.07.2012 r.), izolowana aniridia (data przyznania statusu: 09.10.2015 r.). Dla wskazania mukopolisacharydoza typu I desygnacja została wycofana w 2018 r.

Źródło: ChPL Translarna, Public summary of opinion on orphan designation - ataluren

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Translarna był przedmiotem oceny AOTMiT w 2016 r., we wskazaniu „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”, BIP Agencji: 196/2016. Uzyskał zarówno negatywną rekomendację Prezesa Agencji jak i negatywną opinię Rady Przejrzystości. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2016, 126/2016 i 127/2016 z dnia 5 grudnia 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren) (...) w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Lek ten został warunkowo zarejestrowany procedurą centralną w Unii Europejskiej w roku 2014 do leczenia bardzo rzadko występującej dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a, powodowanej mutacją nonsensowną w genie białka dystrofiny (nmDMD). Dowody na jego skuteczność w tym zastosowaniu budzą jednak poważne wątpliwości (jedynie 2,8% wzrost ekspresji dystrofiny), których wyrazem były zdania odrębne mniejszości członków Komitetu Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) w styczniu 2014 r., oraz negatywna decyzja rejestracyjna Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w styczniu 2016 r. Warunkowa rejestracja leku Translarna w Unii Europejskiej ma obecnie zostać przedłużona do czasu przedłożenia przez wytwórcę wyników randomizowanego badania 3 fazy, które pozwolą ustalić, czy dla stosowania leku Translarna w dystrofii mięśniowej typu nmDMD stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny. W tym stanie rzeczy Rada uważa, że objęcie obecnie refundacją leku Translarna w terapii dystrofii mięśniowej typu nmDMD byłoby przedwczesne.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że wnioskowana technologia, która nie zapewnia wyleczenia schorzenia, lecz co najwyżej częściowe złagodzenie jego objawów, jest krańcowo nieefektywna kosztowo.</p> <p>Proponowany koszt leczenia dystrofii mięśniowej typu nmDMD lekiem Translarna ponad trzydziestokrotnie przekracza próg ustawowy. Zdaniem Rady żadna tak kosztowna technologia nie powinna być refundowana, niezależnie od tego, jak mało liczna jest grupa pacjentów, u których ma ona być zastosowana.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2016 z dnia 9 grudnia r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Translarna w ramach programu lekowego „leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna we wnioskowanym wskazaniu. Podstawowym ograniczeniem dotyczącym skuteczności wnioskowanej terapii jest brak informacji na temat wpływu stosowania terapii atalurem na całkowite przeżycie pacjentów oraz wiek utraty zdolności chodzenia, co jest kluczowym zagadnieniem w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto należy zwrócić uwagę, że poprawę wyniku testu 6MWD w ciągu 48 tygodni u chorych stosujących ataluren w porównaniu do grupy kontrolnej uzyskano jedynie w przypadku wyselekcjonowanej podgrupy pacjentów i w zależności od zastosowanych testów statystycznych.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że ICUR 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 pacjentów stosujących ataluren, co nie ma poparcia w ramach analizy klinicznej. Ze względu na wątpliwą wiarygodność oszacowań uzyskany wynik może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

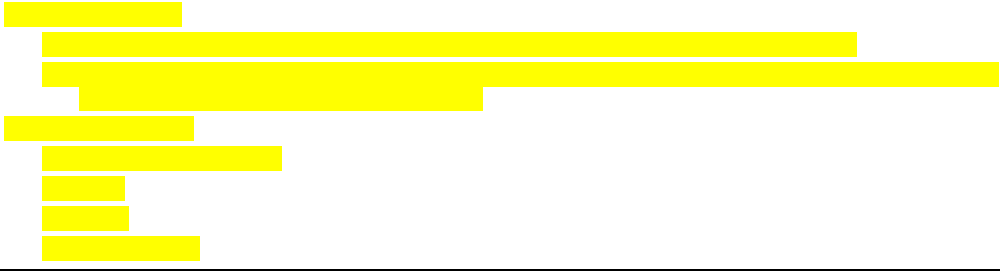
<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<p>1.opakowanie 125 mg: ██████████</p> <p>2.opakowanie 250 mg: ██████████</p> <p>3.opakowanie 1000 mg: ██████████</p>
--	---

Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Lek wydawany bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD: G71.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Kryteria wyłączenia	[Redacted]
Warunkowe (czasowe) wykluczenie z programu	[Redacted]
Dawkowanie	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[Redacted]

Monitorowanie leczenia	
Monitorowanie programu	

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Translarna, jest takie samo jak wskazanie rejestracyjne, tj. leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u pacjentów chodzących w wieku od 2 lat.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Translarna będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej, gdyż *nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.* (AWB wnioskodawcy, s. 57). Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Translarna ma być dostępny w ramach programu lekowego. W świetle zapisów ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

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

[AWA Translarna nr OT.4351.33.2016]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

[AWA Translarna nr OT.4351.33.2016]

Etiologia

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

[AWA Translarna nr OT.4351.33.2016]

Objawy kliniczne

Dystrofia Duchenne’a objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie (chodzenie po 18. m.ż.), pierwsze objawy występują najczęściej w 2.-5. r.ż. (trudność w bieganiu, szybkim chodzeniu i wchodzeniu po schodach, skłonność do upadków, objaw Gowersa¹), symetryczne zajęcie mięśni – początkowo obręczy biodrowej, następnie barkowej, przerost prawdziwy lub rzekomy mięśni łydek, odruchy skokowe i kolanowe osłabione (stosunkowo długo są zachowane). W badaniach pomocniczych stwierdza się zwiększoną (>10x) aktywność kinazy kreatynowej (CK) w surowicy, zmiany typowo mięśniowe w badaniu elektromiograficznym (EMG), a w badaniu histologicznym wycinka mięśniowego – cechy postępującego zwyrodnienia. Poza objawami bezpośrednio związanymi z dysfunkcją mięśni szkieletowych, obserwuje się również wady zgryzu, upośledzenie rozwoju umysłowego (ok. 50% przypadków), wczesną osteoporozę (jeszcze u chłopców samodzielnie chodzących), objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz kardiomiopatię.

[AWA Translarna nr OT.4351.33.2016]

¹ Chorzy podczas wstawiania z podłogi rękami wspinają się po sobie

Leczenie

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

[AWA Translarna nr OT.4351.33.2016]

Rokowanie

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

[AWA Translarna nr OT.4351.33.2016]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych z baz NFZ (pozyskanych 26.06.2019 r.) liczba pacjentów z rozpoznaniem G71.0 Dystrofia mięśniowa wg ICD:10 w 2018 r. wynosiła 2333 osoby. Rozpoznanie to jest szersze niż wskazanie wnioskowane i obejmuje następujące dystrofie mięśniowe:

- dziedziczona autosomalnie recesywnie, typ dziecięcy, przypominający dystrofię Duchenne'a lub Beckera
- łagodna [Beckera]
- łagodna łopatkowo-strzałkowa z wczesnymi przykurczami [Emery'ego-Dreifussa]
- dystalna
- twarzowo-łopatkowo-ramienna
- obręczy kończyn
- oczna
- oczno-gardłowa
- łopatkowo-strzałkowa
- ciężka [Duchenne'a].

Oszacowania ekspertów wskazują, że liczba pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a może wynosić od 900 do 1500 osób. Do Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi zgłoszonych jest 580 osób z tą jednostką chorobową. Liczebność populacji docelowej, tj. liczba chodzących pacjentów ≥ 2 roku życia z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD), według oszacowań ekspertów może wynosić od 10 do 54 pacjentów. Natomiast według danych z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi populacja chodzących pacjentów ≥ 2 roku życia z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD) zgłoszonych do rejestru liczy 25 pacjentów, co jest zbieżne z oszacowaniem wnioskodawcy dotyczącymi liczebności populacji docelowej przedstawionymi w analizie wpływu na budżet (Rozdz. 6).

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg stanowisk eksperckich i Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

Liczba pacjentów		Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	Katarzyna Kozłowska -Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych	Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi
z dystrofią mięśniową Duchenne'a	ogółem	1500 (dane PTChNM)*	<i>Dystrofia mięśniowa Duchenne'a jest chorobą genetyczną dotykającą ok 1 na 3500 chłopców, z tego u 10-15% zanik mięśni jest spowodowany specyficzną, tzw. nonsensowną mutacją w genie dystrofiny</i>	900 (oszacowanie własne)	580 (dane PRPChNM)
	≥ 2 roku życia	-		820 (oszacowanie własne)	570 (dane PRPChNM)
	≥ 2 roku życia z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD).	min 136 (oszacowanie własne w oparciu o Bleden 2015**)		28 (oszacowanie własne)	55 (dane PRPChNM)

Liczba pacjentów		Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	Katarzyna Kozłowska -Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych	Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi
	chodzący pacjenci ≥ 2 roku życia z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD)	54*** (oszacowanie własne w oparciu o Bladen 2015**)		10 (oszacowanie własne)	25 (dane PRPChNM)

* przeżycie licząc do ok 25 lat = ok 150

** Bladen CL et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. Hum Mutat. 2015 Apr; 36(4): 395–402. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.22758>

*** między 2 a 11 rokiem życia są chodzący = 9 lat x 6 = 54

PRPChNM - Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi; PTChNM - Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich i zagranicznych stowarzyszeń zajmujących się neurologią.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 9.07.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a. Wszystkie wytyczne zalecają standardowo stosowanie glikokortykosteroidów (głównie prednizon i deflazakort), z czego w hiszpańskich wytycznych SEN z 2017 r. podkreślono, że stosowanie deflazakortu w dłuższym okresie czasu charakteryzuje się mniejszymi działaniami niepożądanymi niż prednizonu. Jedynie w wytycznych NICE 2019 nie odniesiono się bezpośrednio do możliwości zastosowania atalurenu, natomiast w pozostałych wytycznych wskazywany jest on jako nowa opcja terapeutyczna u pacjentów z mutacją w genie dystrofiny, podobnie jak inny lek – eteplirsen (CCWG/CDC/TREAT-NMD 2018, SEN 2017). W rekomendacji Prescrire z 2018 roku odniesiono się negatywnie do stosowania atalurenu u pacjentów z nmDMD, głównie ze względu na brak potwierdzonej skuteczności i niewystarczająco udokumentowane długoterminowe działania niepożądane. Zwrócono także uwagę, iż ryzyko stosowania atalurenu przewyższa korzyści, w związku z czym powinien on być stosowany jedynie w ramach badań klinicznych.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>PPMD 2015 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wzorce postępowanie - opracowane w ramach projektu: "Podaruj nam więcej czasu – chłopcy z DMD"</u> <i>Standardy opieki - Leczenie dystrofii typu Duchenne'a</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - kortykosteroidy jako „złoty standard” - rehabilitacja/fizjoterapia (zapobieganie przykurczom stawowym, asymetrii ustawienia miednicy) - ortezy (AFO, KAFO) - zabiegi wydłużania ścięgien Achillesa/potrójna artrodeza - spirometria okresowo, opieka pulmonologiczna - spirometria zawsze przed zabiegiem operacyjnym - wprowadzenie nocnej domowej wentylacji znacznie wydłużyło średnią długość życia, równocześnie kardiomiopatia skraca ten czas o ponad dwa lata - strategia leczenia DMD: działania mające przedłużyć okres samodzielnego chodzenia pacjenta, głównie służy temu przewlekła sterydoterapia <p>(...)</p> <p><i>Od wielu lat prowadzone są poszukiwania leków, które mogą modyfikować przebieg DMD i innych chorób mięśni. Mimo licznych badań otwartych oraz badań kontrolowanych oceniających różne substancje, dotychczas wykazano jedynie skuteczność glikokortykoidów (sterydów).</i></p> <p><i>W wytycznych ataluren wymieniono wśród przykładów nowych terapii: Pierwszy zarejestrowany do leczenia DMD (...), lek podawany doustnie, dobry profil bezpieczeństwa.</i></p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza DMD może być opóźniona w niektórych przypadkach, w związku z czym zaleca się rozpoczęcie steroidoterapii w wieku 4 lat lub przed rozpoczęciem utraty zdolności poruszania się • Nowe leki stosowane w DMD są przeznaczone dla chłopców ze specyficznymi mutacjami genetycznymi we wczesnym stadium choroby • Eksperti zalecają przeprowadzenie diagnozy różnicującej w kierunku DMD u chłopców z problemami rozwojowymi oraz skierowanie na odpowiednie badania. <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>
<p>DMD CCWG /CDC /TREAT-NMD - Birnkrant 2018 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Diagnoza i leczenie choroby Duchenne'a</u></p> <p>Podstawą leczenia DMD pozostają fizjoterapia i kortykosteroidy, leczenie powinno być kontynuowane także po utracie zdolności chodzenia. Wśród korzyści wynikających z długoterminowego stosowania kortykosteroidów są opóźnienie wieku, w którym następuje utrata chodzenia, zachowanie funkcji kończyn górnych i funkcji oddechowych, uniknięcie konieczności chirurgicznego leczenia skoliozy.</p> <p>Mimo, że korzyści wynikające ze stosowania kortykosteroidów są udowodnione, istnieje niepewność co do tego, które kortykosteroidy są najlepsze i w jakich dawkach. Zwiększa to ryzyko niedoleczenia lub przeleczenia pacjentów, co może wpływać zakłócająco na wyniki badań dotyczących innowacyjnych terapii.</p> <p>W sierpniu 2014 roku w Europie w leczeniu choroby Duchenne'a został zarejestrowany ataluren, który może stanowić terapię dla ok. 11% pacjentów z DMD, tych u których występuje kodon stop w genie kodującym dystrofinę. We wrześniu 2016 r. FDA zarejestrowało eteplirsen, mogący stanowić opcję terapeutyczną dla ok. 13% pacjentów z DMD – z mutacją w genie dystrofiny w obrębie egzonu 51. Ataluren i eteplirsen są pierwszymi terapiami celowanymi na mutacje w genie dystrofiny, które zostały zarejestrowane w leczeniu choroby Duchenne'a. W trakcie badań są inne terapie mające na celu odbudowę dystrofiny, dla części z nich proces rejestracyjny jest w toku. Ponadto rejestracja przez FDA deflazakortu czyni z niego pierwszy kortykosteroid z DMD wymienionym jako wskazanie rejestracyjne.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>
<p>Prescrire 2018 <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia DMD opiera się głównie na profilaktyce i leczeniu komplikacji, głównie poprzez fizjoterapię, stosowanie ortez oraz wspomaganie oddychania; • Kortykosteroidy najprawdopodobniej opóźniają czas do utraty zdolności chodzenia, jednak ich długofalowe stosowanie jest ograniczone ze względu na działania niepożądane; • W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych dla atalurenu wykazano brak istotnych statystycznie różnic względem placebo dla głównego punktu końcowego 6MWD (odległość przebyta w czasie 6-minutowego testu chodzenia); • Stosowanie atalurenu wiąże się z występowaniem nadciśnienia i hiperlipemii (zaburzenia w przemianie materii wynikające z podwyższonego stężenia lipidów we krwi) o nieznanym długoterminowym konsekwencjach, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz przypadkowych upadków i złamań; • Stosowanie atalurenu w DMD nie jest uzasadnione, głównie ze względu na brak potwierdzonej skuteczności i niewystarczająco udokumentowane działania niepożądane. Ryzyko stosowania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>atalurenu przewyższa korzyści, w związku z czym powinien on być stosowany jedynie w ramach badań klinicznych.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>
<p>SEN Consensus – Osorio 2017 (Hiszpania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu standardowo stosuje się kortykosteroidy ze względu na ich długofalowy korzystny wpływ na motorykę i funkcje oddechowe u pacjentów [I, A] • Zaleca się rozpoczęcie leczenia kortykosteroidami w chwili osiągnięcia przez dziecko stabilizacji funkcji motorycznych (4-6 r.ż.) [IV; U] • Stosowane kortykosteroidy to prednizon i deflazakort. Oba leki wykazują porównywalną skuteczność w poprawie siły mięśniowej i funkcjonowaniu [I; A], aczkolwiek najnowsze doniesienia naukowe sugerują, że w dłuższej perspektywie stosowanie deflazakrotu jest bezpieczniejsze [I; A] • Skuteczność i bezpieczeństwo atalurenu w leczeniu DMD zostało potwierdzone w kilku badaniach klinicznych [II; B; III] • W badaniu pilotażowym eteplirsen wykazuje wzrost poziomu dystrofiny [III; C] <p>Poziom dowodów</p> <p>I – Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem, precyzyjnie określonymi punktami końcowymi, kryteriami włączenia i wykluczenia oraz zawierające opis utraty chorych z badania</p> <p>II – Randomizowane badania kliniczne niespełniające jednego lub więcej określonych powyżej kryteriów</p> <p>III – Pozostałe badania kliniczno-kontrolne</p> <p>IV – Pozostałe badania, włączając w to konsensus oraz opinie ekspertów</p> <p>Siła zaleceń</p> <p>A – ustanowione jako skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe (co najmniej 2 badania z I-go poziomu dowodów)</p> <p>B – prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe (jedno badanie z I-go poziomu dowodów lub 2 badania z II poziomu)</p> <p>C – prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe (jedno badanie z II-go poziomu dowodów lub 2 badania z III-go poziomu)</p> <p>U – niewystarczające lub sprzeczne dowody naukowe</p>
<p>Brazilian consensus - Araujo 2017 (Brazylia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Diagnoza i leczenie choroby Duchenne'a</u></p> <p>U wszystkich pacjentów z DMD należy stosować kortykosteroidy (poziom dowodów naukowych: A, siła rekomendacji: A).</p> <p>W trakcie rozwoju jest kilka obiecujących terapii celowanych, wśród których ataluren jest doustnym lekiem działającym na poziomie rybosomalnym. W momencie opracowywania wytycznych badanie trzeciej fazy było już zakończone, ale jego wyniki nie były opublikowane. Dostępne były jedynie wyniki badania fazy drugiej (Bushby 2014). Ataluren posiada rejestrację EMA w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u pacjentów chodzących i jest objęty planem zarządzania ryzykiem w celu zapewnienia jak największego bezpieczeństwa stosowania. Co roku EMA dokonuje przeglądu nowych informacji i dokonuje aktualizacji.</p> <p>Poziom dowodów oraz siła rekomendacji</p> <p>A – rekomendacja oparta na dowodach naukowych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych i/lub przeglądów systematycznych</p>

AFO – orteza obejmująca stopę, staw skokowy i podudzie (Ankle-Foot Orthosis); CDC - US Centers for Disease Control and Prevention; DMD CCGW - Duchenne Muscular Dystrophy Care Considerations Working Group; KAFO – orteza obejmująca całą kończynę dolną, stabilizująca staw kolanowy oraz skokowy (Knee-Ankle-Foot Orthoses); NMD - neuromuscular diseases; PPMD – Parent Project Muscular Dystrophy; SEN - Sociedad Española de Neurología; WDO - World Duchenne Organization

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie 2 ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Kortykosteroidy (prednisone, deflazacort) – odsetek pacjentów stosujących aktualnie: <i>Nie posiadam danych dokładnych – w oparciu o wskazania prawdopodobnie ok 60%.</i> Rehabilitacja - odsetek pacjentów stosujących aktualnie: <i>Powinno być 100%.</i>	Obecnie u chorych chodzących stosuje się steroidy, co jednak nie zapobiega w dłuższym czasookresie postępującej destrukcji mięśni.
Technologia najtańsza	Kortykosteroidy (prednisone, deflazacort)	-
Technologia najskuteczniejsza	[ekspert nie wskazał]	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Mała skuteczność. Powikłania sterydoterapii.	[steroidy] nie tylko nie hamują postępu choroby, ale mają wiele możliwych działań niepożądanych, co jest typowe dla sterydów.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Wczesna diagnoza – wykonanie badań CK (kinazy kreatynowej – przyp. analityka Agencji) na poziomie Poradni Pediatricznych u chłopców z opóźnieniem chodu (16-18 mies. nie chodzą), nieprawidłowym chodem, w rodzinach z obciążonym wywiadem oraz niejasnym wzrostem transaminaz. Przyspieszenie diagnozy na poziomie poradni specjalistycznych oraz badań genetycznych. Refundacja deflazacortu. Zastosowanie produktu Translarna. Zgodnie z CHPL produkt Translarna jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u pacjentów chodzących w wieku od 2 lat. Objęcie stałą rehabilitacją wszystkich chorych.	Podanie atalurenu
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	KOSZT TERAPII! Opóźnienie terapii - brak szybkiej diagnozy potwierdzonej badaniem genetycznym – czas oczekiwania do poradni neurologicznej oraz czas oczekiwania na badanie genetyczne opóźnia włączenie leczenia.	Objawy niepożądane są rzadkie, u ok. 10% osób, którym podawano Translarnę, wystąpiły wymioty, u 5% biegunka, nudności, bóle głowy, bóle w nadbrzuchu, 1-5% zmniejszenie łaknienia i spadek masy ciała, wysokie stężenie trójglicerydów, wysokie ciśnienie tętnicze, kaszel, zaparcia, wysypka, ból ramion i mięśni klatki piersiowej, krew w moczu, gorączka.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Stosowanie u pacjentów spoza wskazań.	Nie widzę takich
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Jak najwcześniejsze wiek – zaraz po skończeniu 2 lat.	Lek przeznaczony jest dla chorych z DMD u których potwierdzono mutację nonsensowną w genie dystrofiny
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> korzystają ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z chorobą, u których nie stwierdzono mutacji nonsensownej w genie dystrofiny.	Pozostali chorzy z DMD którzy nie mają wyżej wymienionej mutacji.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 50), obecnie ze środków publicznych nie jest finansowany żaden produkt leczniczy we wskazaniu leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny. Technologia medyczna, która wymieniana jest w wytycznych praktyki klinicznej to steroidoterapia, a dokładniej prednizon, prednizolon oraz deflazakort, jednak żaden z powyższych steroidów nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. W związku z faktem, iż powyższe leki są jednak stosowane w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a, analitycy Agencji postanowili przedstawić ich aktualną sytuację refundacyjną. Deflazakort nie jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce i może być sprowadzany jedynie w ramach importu docelowego. Prednizon oraz prednizolon znajdują się w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 50) i są wydawane pacjentom z chorobą Duchenne'a za pełną odpłatnością. Dane przedstawione w tabeli poniżej dotyczą finansowania GKS w następujących wskazaniach:

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

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Prednizolon							
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990170715	9,71	10,20	8,78	ryczałt	7,25
Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	05909991356712	27,00	28,35	35,10	ryczałt	4,27
Prednizon							
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	1,18	bezpłatny do limitu	7,14
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	bezpłatny do limitu	8,50
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37

Według danych z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowym spośród 55 zgłoszonych do rejestru pacjentów ≥ 2 roku życia z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD), wózka inwalidzkiego używa 55% pacjentów, natomiast sprzętu ortopedycznego 9% pacjentów. Wentylacja nieinwazyjna jest stosowana u 27% pacjentów, inwazyjna – u 7% pacjentów. 45% pacjentów jest leczone steroidami oraz taki sam odsetek przyjmuje leki kardiologiczne. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Liczba pacjentów z nmDMD stosujących sprzęt medyczny i wybrane leczenie farmakologiczne wg danych Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

Wskazanie	Liczba pacjentów						
	ogółem	używających wózka inwalidzkiego	używających sprzętu ortopedycznego	stosujących wentylację nieinwazyjną (maska)	stosujących wentylację inwazyjną	leczonych steroidami	przyjmujących leki kardiologiczne
Pacjenci ≥ 2 roku życia z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD).	55	30	5	15	4	25	25

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Translarna we wnioskowanym wskazaniu wskazał leczenie objawowe, które u większości chorych stanowi terapia glikokortykosteroidami (głównie prednizonem).

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

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Leczenie objawowe, w tym GKS (prednizon)	Wybór komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną technologią opcjonalną w przypadku braku technologii refundowanej. Ponadto prednizon jest zalecany i jednocześnie najczęściej stosowany w analizowanym wskazaniu.	Wybrany komparator spełnia wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Wytyczne kliniczne i eksperci wskazują, iż leczenie glikokortykosteroidami jest standardem postępowania w ramach leczenia objawowego dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

Komentarz analityków Agencji

Wybór komparatora w analizie klinicznej wnioskodawcy uznany został za prawidłowy.

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić. Podstawowymi lekami w terapii DMD są leki z grupy kortykosteroidów (prednizon, prednizolon lub deflazakort). Wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie GKS jako jedyną i standardową opcję farmakoterapeutyczną. Należy jednak zwrócić uwagę, że u pacjentów przyjmujących ataluren, kortykosteroidy mogą być stosowane jako leczenie wspomagające, zatem jako komparatorem jest *de facto* brak leczenia przyczynowego przy równoczesnym stosowaniu leczenia objawowego, w tym glikokortykosteroidów.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Translarna zawierającego ataluren w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat.

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

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Analiza podstawowa oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo			
Populacja	Chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, chodzący, w wieku od 2 lat.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. mutacja inna niż nonsensowna.	Brak.
Interwencja	Ataluren, doustnie, stosowany codziennie w 3 dawkach. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała).	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Brak.
Komparatory	Leczenie objawowe (kortykosteroidy – doustnie; najczęściej stosowaną dawką jest 0,75 mg/kg/dobę, 10 dni leczenia, 10 dni bez leczenia. ¹	Niezgodny z założonymi.	Brak.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • 6MWT • jakość życia związana ze zdrowiem; • testy sprawnościowe w funkcji czasu (TFT); • utrata zdolności do samodzielnego poruszania się; • aktywność fizyczna (w tym upadki, codzienne aktywności, itp.); • badania miometryczne; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	Brak.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); 	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty konferencyjne do badań, które zostały opublikowane w pełnym tekście; • badania, w których udział wzięło mniej niż 10 osób w grupie. 	Brak.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie; • publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne dla badań, które nie zostały opublikowane w pełnym tekście. 		
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak.

6MWT – sześciominutowy test chodzenia; **TFT** – testy sprawnościowe w funkcji czasu

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia), rejestr badań klinicznych National Institutes of Health oraz EU Clinical Trial Register, strony internetowe EMA, ADRReports, WHO UMC (World Health Organization Upssala Monitoring Centre), FDA oraz URPL. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie w podstawowych bazach informacji medycznej przeprowadzono 20.11.2018 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (translarna, ataluren) oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (Duchenne muscular dystrophy). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 30.05.2019 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy podstawowej włączono dwa badania pierwotne z randomizacją, porównujące ataluren z placebo: badanie 007 (Bushby 2014) oraz badanie 020 (McDonald 2017). W badaniu 007 analizie poddano 2 ramienia z badania – grupę stosującą ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę oraz grupę stosującą placebo. Wyniki dla grupy leczonej atalurem w dawce 80mg/kg/dobę pominięto, gdyż jest to dawka niezgodna ze schematem dawkowania leku zawartym w programie lekowym oraz z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Wnioskodawca uwzględnił również opracowania EMA z 2015 roku (Haas 2015) i EMA 2014 zawierające dodatkowe informacje dla badania 007, a także opracowania Evidence Summary Document 2015 i poster Goemans 2016 zawierające informacje dla obu analizowanych badań (007 i 020).

Do analizy dodatkowej włączono 2 nieopublikowane w pełnym tekście jednoramienne badanie 030 (EMA 2018, Tian 2018) i badanie 019 (Campbell 2016, Mercuri 2016). W pierwszym badaniu analizowano chorych od 2 do 5 r.ż. stosujących ataluren, a wyniki porównano do naturalnego przebiegu choroby na podstawie danych dla grupy historycznej, pochodzących z rejestru CINRG [Muntoni 2019a, Dane przekazane od wnioskodawcy], natomiast w otwartym, długoterminowym badaniu 019 brali udział chorzy na nmDMD (chodzący i niechodzący) uczestniczący uprzednio w badaniach nad atalurem. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej (≥5 lat) oceny skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z międzynarodowego rejestru STRIDE (Delage 2019, Delage 2019a) oceniającego ataluren w leczeniu chorych na nmDMD. Krótkie podsumowanie danych pochodzących z rejestrów CINRG oraz STRIDE przedstawiono w rozdz. 4.3 niniejszej AWA, natomiast szczegółowe informacje zostały zaprezentowane w AKL wnioskodawcy w rozdz. 3.11 oraz 3.15.

Ponadto wnioskodawca uwzględnił publikacje *Finkel 2013*, *Peay 2014*, *McDonald 2013* i *McDonald 2013a* mimo niespełnienia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Decyzję tę uzasadniono tym, iż informacje zawarte w tych publikacjach stanowią uzupełnienie wyników analizy podstawowej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie 007 (Bushby 2014, EMA 2014, Haas 2015, Evidence Summary Document 2015¹)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics</p>	<p>- wieloośrodkowe, międzynarodowe (37 ośrodków w 11 krajach);</p> <p>- randomizowane (zastosowanie systemu IVR/IWR, stosunek 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek, stosowanie GKS, wynik 6MWD);</p> <p>- zaślepienie: podwójne;</p> <p>- hipoteza: <i>superiority</i>;</p> <p>Okres obserwacji: 48 tyg.</p> <p>Schemat leczenia: Grupa ATA 40² - ATA t.d.s. w dawkach 10, 10 i 20 mg/kg. Grupa ATA 80³ - ATA t.d.s. w dawkach 20, 20 i 40 mg/kg. Grupa PLC – PLC t.d.s.</p> <p>Leczenie wspomagające - dozwolone stosowanie stałej dawki GKS: Grupa ATA 40 - 71,9% stosowało GKS Grupa PLC - 70,2% stosowało GKS</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć męska; • wiek ≥ 5 r.ż.; • udokumentowana mutacja nonsensowna w genie dystrofiny (DMD lub BMD)⁴; • początek występowania objawów dystrofinopatii przed 9 r.ż.; • zwiększona aktywność kinazy kreatynowej; • trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥ 75 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania; • odpowiednia czynność nerek, nadnerczy i wątroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • istotnie kliniczna choroba lub powikłania dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera o ciężkim nasileniu – trwające lub w wywiadzie; • zapalenie wątroby typu B lub C potwierdzone badaniem serologicznym; • zmiana w profilaktyce/leczeniu zastoinowej niewydolności serca na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ATA 40: 57 Grupa ATA 80: 60 Grupa PLC: 57</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odległość przebyta w 6MWT (6MWD) mierzona w metrach; • zmiana 6MWD przedstawiona jako procent wartości należnej; • odsetek chorych. u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD; • czas do progresji (pogorszenie wyniku 6MWD); • jakość życia związana ze zdrowiem oceniana według kwestionariusza PedSQL; • testy sprawnościowe na czas; • utrata zdolności do samodzielnego poruszania się; • czas spędzony na wózku inwalidzkim; • przypadkowe upadki; • badania miometryczne; • profil bezpieczeństwa.
<p>Badanie 020 (McDonald 2017, Evidence Summary Document 2015¹)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics</p>	<p>- wieloośrodkowe, międzynarodowe (54 ośrodki);</p> <p>- randomizowane (zastosowanie systemu IVR/IWR, stosunek 1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek, stosowanie GKS, wynik 6MWD);</p> <p>- zaślepienie: podwójne;</p> <p>- hipoteza: <i>superiority</i>;</p> <p>Okres obserwacji: 48 tyg., następnie chorzy przechodzili do fazy otwartej badania (faza w toku).</p> <p>Schemat leczenia: Grupa ATA - ATA t.d.s. w dawkach 10, 10 i 20 mg/kg Grupa PLC - PLC t.d.s.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć męska; • wiek 7-16 r.ż.; • udokumentowana mutacja nonsensowna w genie dystrofiny; • początek występowania objawów dystrofinopatii przed 6 r.ż.; • zwiększona aktywność kinazy kreatynowej; • trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥ 150 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania; • wynik początkowy 6MWD $\leq 80\%$ wartości należnej dla wieku i wzrostu; • stosowanie kortykosteroidów układowo przez co najmniej 6 miesięcy, bez 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana odległości przebytej w czasie 6MWT; • czas do progresji (pogorszenia wyniku 6MWD); • jakość życia związana ze zdrowiem (ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz innego niż fizyczne); • zmiana wyniku wg kwestionariusza PODCI; • utrata zdolności do wejścia/zejścia po 4 stopniach; • zdolność do poruszania się oceniana według

¹ Dane udostępnione przez firmę PTC Therapeutics.

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

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

⁴ W badaniu udział wzięło dwóch chorych z dystrofią mięśniową Beckera, jeden chory w grupie przyjmującej ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę (1,8%) oraz jeden chory w grupie przyjmującej ataluren w dawce 80 mg/kg/dobę.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>istotnych zmian w dawkowaniu (oprócz zmian w zależności od masy ciała) przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia, z oczekiwaniem, że dawkowanie to nie zmieni się przez co najmniej 3 miesiące trwania badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie układowe aminoglikozydami w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ATA; • rozpoczęcie leczenia kortykosteroidami w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ATA lub zmiana leczenia kortykosteroidami w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ATA; • zmiana w profilaktyce/leczeniu zastoinowej niewydolności serca lub innych niekontrolowanych objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; • trwająca terapia antykoagulantami kumarynowymi; • wcześniejsze leczenie atalurem; • nadwrażliwość na badany lek lub substancje pomocnicze; • terapia lekiem eksperymentalnym w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia atalurem; • poważny zabieg chirurgiczny w czasie 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia atalurem; • trwająca terapia lekami immunosupresyjnymi (innymi niż kortykosteroidy); • wcześniejsze uczestnictwo w innym badaniu klinicznym; • planowany poważny zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania; • konieczność wspomagania oddychania w ciągu dnia; • stan zdrowia (wcześniejszy lub obecny), wyniki badania fizykalnego, elektrokardiogramem lub laboratoryjne, które mogą niekorzystnie wpłynąć na bezpieczeństwo chorego i uniemożliwić choremu zakończenie leczenia lub zaburzyć wykonanie oceny w czasie badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa ATA: 115 Grupa PLC: 115</p>	<p>kwestionariusza North Star Ambulatory Assessment (NSAA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • testy sprawnościowe na czas; • utrata zdolności do samodzielnego poruszania się; • profil bezpieczeństwa.

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

Ocenianymi punktami końcowymi w powyższych badaniach były następujące parametry:

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

- Testy sprawnościowe w funkcji czasu przeprowadza się z wykorzystaniem 6-stopniowej skali (metoda *functional method grading*) oceniającej zdolność chorego do wykonania danego zadania niezależnie dla każdego z testów, gdzie 1 punkt oznacza najgorszy wynik, a 6 punktów najlepszy;
- NSAA (ang. *North Star Ambulatory Assessment*) – jest skalą stworzoną do oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne’a składającą się z 17 elementów ocenianych trójstopniową skalą z użyciem następujących kryteriów: 2 – chory osiąga aktywność bez pomocy, 1 – aktywność osiąga z trudnością z pewnymi modyfikacjami, ale bez pomocy innych, 0 - chory niezdolny do aktywności bez pomocy. Wynik otrzymuje się przez zsumowanie ocen dla poszczególnych elementów – im wyższy wynik tym lepszy stan chorego.
- W badaniach miometrycznych oceniano zmianę siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych poprzez wykorzystanie ręcznego miometru zgodnie z wystandaryzowanymi procedurami. Badaniu miometrycznemu poddano następujące grupy mięśni: zginacze i prostowniki stawu kolanowego, łokciowego oraz ramienia. Za istotną klinicznie różnicę uznaje się 2 funty (Bushby 2014);
- Kwestionariusz PedsQL zawiera pytania dotyczące funkcjonowania fizycznego oraz psychospołecznego. Na każde z pytań chory może odpowiedzieć w 5-stopniowej skali, w której określa na ile dana czynność jest problematyczna przyznając od 0 do 4 punktów, gdzie 0 oznacza nigdy, a 4 oznacza prawie zawsze. Wynik przeliczany jest odpowiednio na skalę od 0 do 100 punktów, w której im wyższy wynik tym lepsza jakość życia;
- Kwestionariusz PODCI (ang. *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument*) – polega na analizie domen dotyczących przemieszczania się/podstawowej zdolności do poruszania się oraz sportu/funkcjonowania fizycznego. Oceny powyższych domen dokonuje się za pomocą skali Likerta (1 – brak trudności, 2 – nieznaczne trudności, 3 – bardzo duże trudności, 4 – brak możliwości wykonania danej czynności, 5 – chory jest za młody). Im niższy wynik w skali Likerta, tym lepsza jakość życia i większa skuteczność leczenia. Pojedyncze wyniki przekształca się na standaryzowany wynik końcowy mieszczący się w zakresie od 0 do 100 pkt, i w tym przypadku – im wyższy wynik tym lepsza jakość życia. Za istotną klinicznie zmianę przyjmuje się wartość 4,5 pkt dla domeny dotyczącej przemieszczania się/podstawowej zdolności do poruszania się (Henrickson 2013).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 8.5.1 oraz 8.5.2 analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy. W ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca uwzględnił także wyniki z nieopublikowanych w pełnym tekście badań 030 oraz 019. Pierwsze z nich jest badaniem jednoramiennym, w którym udział wzięli chłopcy z nmDMD w wieku 2-5 lat, gdzie ataluren porównano z naturalnym przebiegiem choroby na podstawie danych dla grupy historycznej (publikacja EMA 2018, abstrakt konferencyjny Tian 2018, rekord z bazy U.S. National Institutes of Health – NCT02819557). Badanie 019 jest długoterminowym, otwartym badaniem jednoramiennym (wyniki dostępne dla pierwszych 48 tygodni), w którym wzięli udział chłopcy z nmDMD chodzący i niechodzący, uczestniczący uprzednio w badaniach nad atalurem (abstrakty konferencyjne Campbell 2016 i Mercuri 2016, rekord z bazy U.S. National Institutes of Health – NCT01557400). Szczegółowy opis tych badań znajduje się w rozdz. 8.5.3. i 8.5.4. AKL wnioskodawcy, natomiast najważniejsze wyniki zostały skrótkowo przedstawione w rozdz. 4.2.1 AWA.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, stanowiące uzupełnienie wyników analizy podstawowej:

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

również nie zostały uwzględnione w powyższej charakterystyce ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia oraz wykorzystanie wyników wyłącznie w analizie dodatkowej (wyniki z publikacji Finkel 2013 i Peay 2014 przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4, natomiast wnioski z publikacji McDonald 2013 i McDonald 2013a w rozdz. 3.6.3.2 AKL wnioskodawcy). W powyższych badaniach nie oceniano także skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atalurenu, w związku z powyższym analitycy Agencji postanowili o nieuwzględnianiu wyników z tych badań w AKL.

Należy również zwrócić uwagę, że w badaniu 007 analizie poddano populację ITT oraz cITT. Populację ITT stanowili wszyscy zrandomizowani chorzy z prawidłowym wynikiem 6MWD ($\geq 75m$) ocenionym na początku badania oraz będący na co najmniej 1 wizycie w czasie leczenia. Populacja cITT obejmowała populację pacjentów

ITT, jednak dla dwóch chorych z urazami kończyn dolnych początkowy wynik 6MWD został zastąpiony wynikiem uzyskanym w czasie kwalifikacji do badania, ze względu na możliwość zaniżenia tego parametru z powodu urazu.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej.

Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	Badanie 007	Badanie 020
Metoda randomizacji	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaslepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaslepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Inne źródła błędu	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Do Badania 007 możliwa była kwalifikacja chorych na BMD (brak informacji, ilu takich chorych włączono do badania), jednak wiadomo, że chorzy na BMD stanowili zdecydowaną mniejszość, gdyż zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowano chorych z fenotypem o cięższym nasileniu (objawy zaczęły występować przed 9 r.ż., trudności w poruszaniu się na początku badania) [McDonald 2013]. Dodatkowo fakt ten potwierdza oświadczenie od Zamawiającego, zgodnie z którym w badaniu udział wzięło jedynie dwóch chorych na dystrofię mięśniową Beckera, jeden chory w grupie przyjmującej ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę (1,8%) oraz jeden chory w grupie przyjmującej ataluren w dawce 80 mg/kg/dobę (1,7%).
- Badanie 007 projektowano zanim dokładnie poznano naturalny przebieg choroby, co znacznie utrudniało wybór odpowiednich punktów końcowych oraz obliczenie mocy statystycznej (...).
- Wnioskowanie na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego w Badaniu 007 jest utrudnione, gdyż początkowo nie wykazano w odniesieniu do niego istotnej statystycznie różnicy między grupami (...).
- Wyniki badania 030 z publikacji EMA 2018 oraz publikacji Tian 2018 (poster) (wartości początkowe oraz wyniki dla 28. tygodnia) różniły się nieznacznie między sobą. Dane dla 28. tygodnia (zestawienie z grupą historyczną) wykorzystano tylko z publikacji EMA 2018 a dane dla 52. tygodnia tylko z publikacji Tian 2018.
- Pierwotnie badanie 030 zaprojektowano jako badanie otwarte oceniające farmakokinetykę atalurenu (4 tygodnie) i nie przewidziano grupy kontrolnej PLC, w związku z czym narażone jest na różnego rodzaju błędy systematyczne. Okres w badaniu został wydłużony do 48 tygodni (badanie nie zostało jeszcze zakończone a wyniki przedstawiono dla pierwszych 28 tygodni), aby możliwa była również ocena skuteczności i bezpieczeństwa w wyodrębnionej populacji. Okres ten jednak jest zbyt krótki, aby w pełni wykazać skuteczność atalurenu, w związku z czym wyniki Badania 030 należy traktować jedynie jako uzupełniające [EMA 2018].
- Populacje z Badania 030 i CINRG (Cooperative International Neuromuscular Research Group – międzynarodowa grupa badawcza ds. chorób nerwowo-mięśniowych) różniły się pod względem stosowania kortykosteroidów (odpowiednio 29% i 42,9%) i masy ciała (przy porównywalnym między grupami współczynnika BMI), jednak mimo to populacje te zostały określone jako porównywalne. Wyniki zestawienia należy interpretować z ostrożnością, ponieważ masa ciała potencjalnie może mieć wpływ na dawkę leku jaką chorzy stosowali, a stosowanie kortykosteroidów, szczególnie w pierwszych latach leczenia, może mieć wpływ na progresję choroby [EMA 2018].
- Badanie 030 oraz Badanie 019 nie zostały opublikowane jeszcze w pełnym tekście (...).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Przy części punktów końcowych nie podano wartości wyjściowych dla każdej z ocenianych grup, jedynie końcowy parametr, np. średnią zmianę wyniku w teście 6MWD, lub sam wynik końcowy bez SD albo bez przedziału ufności.

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

- Często dla jednego wyniku przedstawiano więcej niż jedną p-wartość (w zależności od zastosowanego testu statystycznego), co utrudniało jednoznaczną interpretację uzyskanych efektów zdrowotnych pod względem statystycznym (...).
- Dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę post-hoc, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania.
- Grupy oceniane w badaniach mogą wydawać się stosunkowo niewielkie, jednak należy mieć na uwadze, że problemem zdrowotnym jest choroba rzadka, a zatem kwalifikacja dużej liczby chorych do badania jest utrudniona (...).
- Niewielką część wyników przedstawiono na podstawie nieopublikowanych do tej pory danych (...), w związku z czym związane jest z nimi pewne ryzyko niepewności.
- Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano czas przeżycia chorych, a tym samym okres obserwacji we włączonych badaniach może wydawać się zbyt krótki, aby wykazać długookresowy wpływ atalurenu na śmiertelność chorych na nmDMD (...).
- Wyniki badań długookresowych (dla okresu dłuższego niż 52 tyg.) nie zostały jeszcze opublikowane, w związku z czym długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa jest utrudniona.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania włączone do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały populację chorych w wieku ≥ 5 lat (badanie 007) oraz w wieku 7-16 lat (badanie 020), podczas gdy w analizowanym wniosku refundacyjnym populację docelową stanowią chłopcy w wieku ≥ 2 lat, a więc jest to populacja szersza niż ta uwzględniona w badaniach. Należy mieć jednak na uwadze główny punkt końcowy oceniany w badaniach, jakim jest zmiana wyniku 6MWT (six-minute walk test). Podstawowym parametrem ocenianym w 6MWT jest dystans pokonany w czasie 6 minut (6MWD – six-minute walk distance), aczkolwiek w trakcie trwania testu można także zbierać pomiary dotyczące wysycenia krwi tlenem czy też występowania duszności przy zwiększonym wysiłku. Podczas testu badacz nie może chodzić z pacjentem, a także nie może używać zwrotów zachęcających do dalszego wysiłku (Enright 2003). Biorąc pod uwagę powyższe, nie jest możliwe miarodajne przeprowadzenie takiego testu u dzieci w wieku 2 lat;
- Wnioskodawca dołączył do AKL metaanalizę porównującą wyniki dwóch randomizowanych badań – 007 i 020, jednakże wyniki przedstawione zostały wyłącznie dla wybranych punktów końcowych w wyselekcjonowanych podgrupach pacjentów. Należy jednak zauważyć, że powyższa synteza ilościowa została wykorzystana jedynie do dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atalurenu, głównie ze względu na ograniczone możliwości wiarygodnego wnioskowania na jej podstawie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Translarna (ataluren) na podstawie badań 007, 020, 030 oraz 019. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką. Czas obserwacji wynosił 48 tygodni, chyba że wskazano inaczej.

W związku z dużą liczbą wyników dla różnych punktów końcowych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, analitycy Agencji postanowili przedstawić jedynie wyniki dla najistotniejszych parametrów. W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych oceniających jakość życia oraz liczbę pacjentów, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się. Następnie przedstawiono wyniki dotyczące

parametru 6MWD (ze względu na wybór tego parametru jako pierwszorzędowego punktu końcowego, jego miarodajność oraz istotność w praktyce klinicznej), wyniki NSAA (ze względu na możliwość oceny progresji choroby), wyniki testów sprawnościowych w funkcji czasu i badań miometrycznych (ze względu na ich istotność w praktyce klinicznej). Pozostałe punkty końcowe, takie jak zdolność wejścia lub zejścia po 4 stopniach, aktywność fizyczna, czas spędzony na wózku inwalidzkim oraz przypadkowe upadki opisane zostały w AKL wnioskodawcy kolejno w rozdziałach 3.8.6, 3.8.8, 3.8.10, 3.8.11.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W badaniach włączonych do przeglądu liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA). Dane odnośnie do jakości życia przedstawiono poniżej.

Jakość życia

Wnioskodawca w ramach dołączonej do aktualnego wniosku refundacyjnego analizy klinicznej, nie przedstawił wyników dotyczących jakości życia z badania 007 (dane te przedstawione zostały w raporcie Agencji nr OT.4351.33.2016), a jedynie z badania 020. Analitycy Agencji postanowili jednak przytoczyć te wyniki, gdyż dotyczą istotnego klinicznie punktu końcowego jakim jest zależna od zdrowia jakość życia pacjentów.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności porównania atalurenu z placebo dotyczące jakości życia w badaniu 007

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

ADP – podgrupa pacjentów w fazie pogorszenia funkcji poruszania się; ATA – ataluren; bd – brak danych; PedsQL – Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia; PLC – placebo

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

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności porównania atalurenu z placebo dotyczące jakości życia ocenianej subiektywnie przez rodziców i opiekunów w badaniu 020 (populacja ITT)

Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa/stabilizacja (znaczną poprawą/niewielką poprawą lub bez zmian) funkcjonowania fizycznego*							
Chodzenie	84 (77,8)	108	75 (67,0)	112	1,73 (0,95; 3,15)	0,11 (-0,01; 0,23)	NIE
Wchodzenie po schodach	82 (74,5)	110	73 (69,5)	105	1,28 (0,71; 2,33)	0,05 (-0,07; 0,17)	NIE
Ocena kończyn górnych	84 (95,5)	88	75 (91,5)	82	1,96 (0,55; 6,96)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
Inne**	59 (86,8)	68	51 (78,5)	65	1,80 (0,72; 4,50)	0,08 (-0,05; 0,21)	NIE
Pogorszenie funkcjonowania fizycznego*							
Chodzenie	24 (22,2)	108	37 (33,0)	112	0,58 (0,32; 1,06)	-0,11 (-0,23; 0,01)	NIE
Wchodzenie po schodach	28 (25,5)	110	32 (30,5)	105	0,78 (0,43; 1,42)	-0,05 (-0,17; 0,07)	NIE
Ocena kończyn górnych	4 (4,5)	88	7 (8,5)	82	0,51 (0,14; 1,81)	-0,04 (-0,11; 0,03)	NIE
Inne**	9 (13,2)	68	14 (21,5)	65	0,56 (0,22; 1,39)	-0,08 (-0,21; 0,05)	NIE
Poprawa/stabilizacja (znaczną poprawą/niewielką poprawą lub bez zmian) funkcjonowania innego niż fizyczne*							
Energia	83 (93,3)	89	69 (83,1)	83	2,81 (1,02; 7,69)	0,10 (0,01; 0,20) NNT=-10 (-6; -188)	TAK

Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Funkcjonowanie emocjonalne/ społeczne	97 (92,4)	105	87 (92,6)	94	0,98 (0,34; 2,80)	-0,002 (-0,08; 0,07)	NIE
Funkcje poznawcze/ aktywność w szkole	100 (96,2)	104	89 (96,7)	92	0,84 (0,18; 3,87)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE
Sen	87 (95,6)	91	80 (94,1)	85	1,36 (0,35; 5,24)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
Pogorszenie funkcjonowania innego niż fizyczne*							
Energia	6 (6,7)	89	14 (16,9)	83	0,36 (0,13; 0,98)	-0,10 (-0,20; -0,01) NNT=10 (6; 188)	TAK
Funkcjonowanie emocjonalne/ społeczne	8 (7,6)	105	7 (7,4)	94	1,03 (0,36; 2,94)	0,00 (-0,07; 0,08)	NIE
Funkcje poznawcze/ aktywność w szkole	4 (3,8)	104	3 (3,3)	92	1,19 (0,26; 5,45)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
Sen	4 (4,4)	91	5 (5,9)	85	0,74 (0,19; 2,84)	-0,01 (-0,08; 0,05)	NIE

*dane odczytane z wykresu, obliczenia wnioskodawcy

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

ATA – ataluren; **bd** – brak danych; **IS** – istotność statystyczna; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **N** – liczba chorych w grupie; **n** – liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie; **PLC** – placebo

Wyniki dotyczące oceny codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego wskazują na nieistotną statystycznie przewagę ATA nad PLC. Do poprawy lub stabilizacji doszło u większego odsetka chorych w grupie ATA, natomiast do pogorszenia – u mniejszego odsetka chorych.

Wyniki dotyczące oceny codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne wskazują, iż odsetek chorych, u których odnotowano poprawę/stabilizację jest podobny w obu grupach. Jedynie w przypadku poprawy/stabilizacji energii odnotowano **IS** różnice na korzyść wnioskowanej technologii lekowej – szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest 2,8 razy większa w grupie ATA w porównaniu do grupy PLC. Należy jednak zaznaczyć, że wynik ten znajduje się na granicy istotności statystycznej (OR=2,81; 95% CI: 1,02; 7,69). Również odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie funkcjonowania jest porównywalny w obu grupach, z wyjątkiem, tak jak w przypadku poprawy/stabilizacji, punktu końcowego dotyczącego spadku energii – odnotowano **IS** różnicę na korzyść ATA, a w grupie PLC szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest 0,7 razy większa. Także w tym przypadku wynik ten znajduje się na granicy istotności statystycznej (OR=0,36; 95% CI: 0,13; 0,98).

Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności porównania atalurenu z placebo dotyczące zmiany wyniku PODCI w porównaniu z wartością początkową w badaniu 020

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia* (SD) [pkt]	N	Średnia (SD) [pkt]	N		
Zmiana wyniku – przemieszczanie się/podstawowa zdolność do poruszania się	ITT	-8,4 (18,15)	114	-10,1 (18,15)	114	1,70 (-3,01; 6,41)**	NIE p=0,391
	6MWD ≥300 m <400 m	-4,6 (bd)***	47	-8,1 (bd)***	52	3,5 (bd)	NIE p=0,213
Zmiana wyniku – sport/funkcjonowanie fizyczne	ITT	-6,5 (18,15)	114	-8,7 (18,15)	114	2,20 (-2,51; 6,91)**	NIE p=0,281
	6MWD ≥300 m <400 m	-5,5 (bd)***	47	-9,7 (bd)***	52	4,2 (bd)	NIE p=0,141

* średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów

** obliczenia wnioskodawcy

*** dane odczytane z wykresu

ATA – ataluren; **bd** – brak danych; **PLC** – placebo

Zmiany standaryzowanych wyników dotyczących przemieszczania się/podstawowej zdolności do poruszania się/sportu/funkcjonowania fizycznego mierzonych za pomocą kwestionariusza PODCI nie wykazały różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami. Średni spadek wyników był większy w grupie placebo, co stanowi na korzyść wnioskowanej technologii lekowej. Za istotną kliniczną zmianę przyjmuje się wartość 4,5 pkt dla domeny dotyczącej przemieszczania się/podstawowej zdolności do poruszania się, a więc różnice wykazane między grupami nie są różnicami istotnymi klinicznie, natomiast w obu grupach doszło do istotnego klinicznie pogorszenia w tych obszarach.

Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się

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

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

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

Otrzymane wyniki różnią się od siebie w zależności od analizowanej subpopulacji. W podgrupie pacjentów z lepszym wyjściowym stanem sprawności (wynik początkowy 6MWD co najmniej 300 m) żaden pacjent otrzymujący ATA nie utracił zdolności do samodzielnego poruszania – zarówno w badaniu 007, jak i 020. Należy jednak podkreślić, że w podgrupie pacjentów z wynikiem początkowym 6MWD ≥400 m w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni żaden pacjent nie utracił zdolności do samodzielnego poruszania się, bez względu na zastosowane leczenie, tj. ATA lub PLC. Wyniki badań 007 i 020 wskazują na mniejszy odsetek chorych osiągających ten punkt końcowy w grupie ATA względem PLC, jednak żadna z otrzymanych różnic nie była istotna statystycznie.

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

Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową – Badanie 007	ITT (MMRM, dane nieprzekształcone)	bd	57	bd	57	26,4 (-4,2; 57,1)	NIE p=0,0905*
							NIE p=0,1592**
	ITT (ANCOVA, dane nieprzekształcone)	bd	57	bd	57	26,4 (-4,2; 57,1)	TAK p=0,0445~
							TAK p=0,0446~
	ITT (MMRM, dane rangowane)	-12,9 (72,0)	57	-42,6 (90,0)	57	29,7 (-0,22; 59,62#)	NIE p=0,1490*
	cITT (analiza <i>post-hoc</i> , z testem permutacyjnym, dane nieprzekształcone)	-12,86 (72,0##)	57	-44,14 (88,0##)	57	31,28 (1,76; 60,80#)	NIE p=0,0561***
							TAK p=0,0281*
	cITT (MMRM, analiza <i>post-hoc</i> , dane nieprzekształcone)	bd	57	bd	57	31,7 (5,1; 58,3)	TAK p=0,0197*
							TAK p=0,0367**
	6MWD <350 m	-39,2 (b/d)	25	-107,4 (b/d)	22	68,2 (bd)	TAK p=0,0053*
W grupie znajdującej się w fazie pogorszenia funkcji poruszania się (ADP)	czas obserwacji=24 tyg.	bd	32	bd	31	30 (bd)	TAK p=0,047*
	czas obserwacji=48 tyg.	-12,3 (■)	32	-62,2 (■)	31	■	TAK p=0,0096*
	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana 6MWD w porównaniu z wartością początkową (podane średnie zostały obliczone metodą najmniejszych kwadratów) – Badanie 020	ITT (analiza <i>post-hoc</i>)	-42,2 (99,30)	114	-60,7 (99,30)	114	13,00 (-12,78; 38,78)‡	NIE p=0,213
	6MWD ≥250 <400 m (analiza <i>post-hoc</i>)	bd	65	bd	63	29,5 (2,0; 56,9)‡‡	TAK p=0,035
	6MWD <300 m	bd	24	bd	21	-7,7 (-54,9; 39,5)‡‡‡	NIE p=0,749
	6MWD ≥300 m <400 m	-27,0 (86,38)	47	-69,9 (87,25)	52	42,90 (8,66; 77,14)‡‡‡‡	TAK p=0,007
	6MWD ≥300 m <450 m	bd	80	bd	82	24,4 (-0,04; 48,8)‡‡‡	TAK p=0,050
	6MWD <400 m	bd	71	bd	73	24,6 (-1,6; 50,7)‡‡‡	NIE p=0,065
	6MWD ≥400 m	bd	43	bd	41	-9,5 (-43,2; 24,2)‡‡‡‡	NIE p=0,580
Metaanaliza badań 007 i 020							
Zmiana 6MWD w porównaniu z wartością początkową	ADP	bd	146	bd	145	21,1 (3,4; 38,8)	TAK p=0,019
	■	■	■	■	■	■	■

* wartość nominalna

** wartość skorygowana

*** wartość skorygowana względem wielokrotnego testowania

przedział ufności na podstawie obliczeń wnioskodawcy

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

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

^^ dane odczytane z wykresu

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

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

† obliczenia własne wnioskodawcy, różnica obserwowana przedstawiona w publikacji wynosiła 15,4 m

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

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

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

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

Dla wybranego głównego punktu końcowego, tj. zmiany parametru 6MWD w porównaniu z wartością początkową, różnice istotne statystycznie między grupami wykazano w części subpopulacji i z wykorzystaniem różnych metod statystycznych, w związku z czym jednoznaczne wnioskowanie jest utrudnione, aczkolwiek w każdej z analizowanych subpopulacji średni spadek odległości przebytej w czasie 6MWD w grupie ATA był niższy niż w grupie PLC, co przemawia na korzyść wnioskowanej technologii lekowej. Dodatkowo w większości przypadków różnice te były istotne klinicznie (wartości od 28,5 do 31,7 metra (McDonald 2013) lub od 20 do 30 metrów (McDonald 2013a) uznaje się za minimalną istotną klinicznie różnicę).

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące zmiany wyniku 6MWD przedstawionej jako procent wartości należnej w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania 007 (analiza MMRM, populacja cITT)**

| Punkt końcowy                                            | Populacja           | ATA              |    | PLC              |    | MD (95% CI) | IS              |
|----------------------------------------------------------|---------------------|------------------|----|------------------|----|-------------|-----------------|
|                                                          |                     | Średnia (SD) [%] | N  | Średnia (SD) [%] | N  |             |                 |
| Zmiana 6MWD przedstawiona jako procent wartości należnej | cITT (analiza MMRM) | -2,7 (bd)        | 57 | -7,6 (bd)        | 57 | 4,9 (bd)    | NIE<br>p=0,055* |

\* wartość skorygowana względem wielokrotnego testowania

Zmiana wyniku 6MWD przedstawiona jako procent wartości należnej jest zmianą odległości przebytej w czasie 6-minutowego testu chodzenia wyrażonej procentowo w podgrupie pacjentów cITT, w której wyniki początkowe 6MWD wynosiły ok. 60% wartości należnej obliczanej w zależności od wieku oraz wzrostu chorych. Średnie zmniejszenie wyniku 6MWD w grupie ATA było niższe niż w grupie PLC, a więc na korzyść atalurenu, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące pogorszenia wyniku 6MWD w badaniu 007**

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

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

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

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

Progresję choroby (zdefiniowaną jako pogorszenie wyniku 6MWD) interpretowano jako czas do wystąpienia utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku testu w porównaniu z wartością początkową. Wykazano, że progresja choroby nastąpiła u 26% osób w grupie ATA oraz u 44% osób w grupie PLC, a różnica między grupami wg wnioskodawcy była istotna statystycznie. Należy jednak zwrócić uwagę, że liczba pacjentów, których należy poddać terapii atalurem zamiast PLC aby uniknąć u jednego z nich pogorszenia w zakresie 6MWD wynosi 6, przy czym przedział ufności dla tej liczby wynosi od 3 do 334 chorych.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące czasu do progresji w badaniach 007 i 020**

| Punkt końcowy                                                                                                      | Populacja          | ATA     |    | PLC     |                   | HR<br>(95% CI) | IS                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------|----|---------|-------------------|----------------|--------------------------|
|                                                                                                                    |                    | Mediana | N  | Mediana | N                 |                |                          |
| <b>Badanie 007</b>                                                                                                 |                    |         |    |         |                   |                |                          |
| Czas do progresji<br>(utrzymujące się 10-%<br>pogorszenie wyniku w<br>6MWD w porównaniu z<br>wartością początkową) | ITT                | bd      | 57 | bd      | 57                | 0,52 (bd)      | <b>TAK</b><br>p=0,039*   |
|                                                                                                                    | cITT               | bd      | 57 | bd      | 57                | 0,51 (bd)      | <b>TAK</b><br>p=0,0326** |
|                                                                                                                    |                    |         |    |         |                   |                | NIE<br>p=0,0652***       |
|                                                                                                                    | <b>Badanie 020</b> |         |    |         |                   |                |                          |
| ITT                                                                                                                | bd                 | 114     | bd | 114     | 0,75 (0,51; 1,12) | NIE<br>p=0,160 |                          |

\* wartość nominalna

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

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

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

Wyniki z badania 007, zarówno w populacji ITT jak i cITT sugerują istotne statystycznie 48% zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby w grupie ATA w porównaniu do grupy PLC, natomiast w badaniu 020 nie odnotowano IS różnic dla tego punktu końcowego. Należy jednak podkreślić, że dane dotyczące czasu do progresji są niepełne i nie jest możliwa pełna weryfikacja otrzymanej wartości HR (m.in. nie przedstawiono przedziałów ufności dla tego parametru).

### Testy sprawnościowe na czas

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące testów sprawnościowych na czas – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi**

| Punkt końcowy                   | Populacja      | ATA              |    | PLC              |    | MD<br>(95% CI)        | IS          |
|---------------------------------|----------------|------------------|----|------------------|----|-----------------------|-------------|
|                                 |                | Średnia (SD) [s] | N  | Średnia (SD) [s] | N  |                       |             |
| <b>Badanie 007</b>              |                |                  |    |                  |    |                       |             |
| Wchodzenie<br>po 4<br>stopniach | cITT           | 2,4 ( )          | 57 | 4,8 ( )          | 57 | -2,4 (-4,9; 0,0)      | NIE         |
|                                 |                |                  |    |                  |    | -2,40 (-4,77; -0,03)# | <b>TAK#</b> |
|                                 | cITT<br>(MMRM) |                  |    |                  |    | -2,6 ( )              | <b>TAK</b>  |
| Schodzenie<br>po 4<br>stopniach | cITT           | 2,4 ( )          | 57 | 4,1 ( )          | 57 | -1,6 (-4,3; 1,0)      | NIE         |
|                                 |                |                  |    |                  |    | -1,70 (-4,29; 0,89) # | NIE#        |
|                                 | cITT<br>(MMRM) |                  |    |                  |    | -1,8 ( )              | NIE         |
| 10-metrowy<br>marsz lub<br>bieg | cITT           | 1,7 ( )          | 57 | 3,2 ( )          | 57 | -1,5 (-3,7; 0,7)      | NIE         |
|                                 |                |                  |    |                  |    | -1,50 (-3,75; 0,75) # | NIE#        |
|                                 | cITT<br>(MMRM) |                  |    |                  |    | -1,7 ( )              | NIE         |

| Punkt końcowy                                     | Populacja              | ATA              |     | PLC              |     | MD<br>(95% CI)       | IS              |
|---------------------------------------------------|------------------------|------------------|-----|------------------|-----|----------------------|-----------------|
|                                                   |                        | Średnia (SD) [s] | N   | Średnia (SD) [s] | N   |                      |                 |
| Wstawianie z pozycji leżącej                      | cITT                   | 3,2 ( )          | 57  | 3,2 ( )          | 57  | -0,01 (-2,3; 2,3)    | NIE             |
|                                                   |                        |                  |     |                  |     | 0,00 (-2,42; 2,42) # | NIE#            |
|                                                   | cITT (MMRM)            |                  |     |                  |     | -0,1 ( )             | ( )             |
| <b>Badanie 020</b>                                |                        |                  |     |                  |     |                      |                 |
| Kombinacja liniowa złożonego punktu końcowego TFT | ITT (analiza post-hoc) | bd               | 110 | bd               | 107 | -1,6 (-3,1; -0,2)    | TAK<br>p=0,023  |
|                                                   | 6MWD ≥300 m <400 m     | bd               | 47  | bd               | 50  | -3,5 (-5,6; -1,5)    | TAK<br>p=0,0007 |
| Wchodzenie po 4 stopniach                         | ITT#                   | 3,88 (7,05)      | 114 | 5,31 (7,05)      | 114 | -1,43 (-3,26; 0,40)  | NIE<br>p=0,058  |
|                                                   | 6MWD ≥300 m <400 m     | 2,27 (6,24)      | 47  | 5,73 (6,35)      | 52  | -3,46 (-5,94; -0,98) | TAK<br>p=0,003  |
| Schodzenie po 4 stopniach                         | ITT#                   | 2,78 (7,37)      | 114 | 4,75 (7,37)      | 114 | -1,97 (-3,88; -0,06) | TAK<br>p=0,012  |
|                                                   | 6MWD ≥300 m <400 m     | 0,54 (6,31)      | 47  | 4,90 (6,42)      | 52  | -4,36 (-6,87; -1,85) | TAK<br>p=0,0002 |
| 10-metrowy marsz lub bieg                         | ITT#                   | 2,36 (6,41)      | 114 | 3,43 (6,41)      | 114 | -1,07 (-2,73; 0,59)  | NIE<br>p=0,117  |
|                                                   | 6MWD ≥300 m <400 m     | 0,92 (5,42)      | 47  | 2,76 (5,48)      | 52  | -1,84 (-3,99; 0,31)  | NIE<br>p=0,066  |
| <b>Metaanaliza badań 007 i 020</b>                |                        |                  |     |                  |     |                      |                 |
| Wchodzenie po 4 stopniach                         | ADP                    | bd               | 146 | bd               | 145 | -1,6 (-2,9; -0,3)    | TAK<br>p=0,018  |
|                                                   | 6MWD ≥300 m <400 m     | bd               | bd* | bd               | bd* | -3,4 (bd)            | TAK<br>p<0,001  |
| Schodzenie po 4 stopniach                         | ADP                    | bd               | 146 | bd               | 145 | -2,0 (-3,4; -0,6)    | TAK<br>p=0,004  |
|                                                   | 6MWD ≥300 m <400 m     | bd               | bd* | bd               | bd* | -4,3 (bd)            | TAK<br>p<0,001  |
| 10-metrowy marsz lub bieg                         | ADP                    | bd               | 146 | bd               | 145 | -1,4 (-2,6; -0,2)    | TAK<br>p=0,025  |
|                                                   | 6MWD ≥300 m <400 m     | bd               | bd* | bd               | bd* | -2,2 (bd)            | TAK<br>p=0,008  |

# na podstawie obliczeń wnioskodawcy

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

**6MWD** – dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia; **ATA** – ataluren; **ADP** – faza pogorszenia funkcji poruszania się; **bd** – brak danych; **cITT** – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **MMRM** – model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów; **PLC** – placebo; **TFT** – testy sprawnościowe w funkcji czasu (ang. timed function test)

Wyniki dotyczące testów sprawnościowych wykazują, że w każdej z analizowanych subpopulacji czas potrzebny na wykonanie danej aktywności był krótszy w grupie stosującej ataluren niż PLC. Dla części wyników odnotowano różnice IS na korzyść ATA.

**North Star Ambulatory Assessment (NSAA)**

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

**Tabela 24. Ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA w badaniu 020**

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

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

\* Biorąc pod uwagę wartości średnich, MD powinno wynosić 1,0, aczkolwiek wartość MD=0,8 podana została w publikacji McDonald 2017

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

**Badania miometryczne****Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności porównania atalurenu z placebo dotyczące badań miometrycznych w badaniu 007 (populacja ITT)**

| Punkt końcowy                                                                                           | Populacja | ATA                 |    | PLC                 |    | MD<br>(95% CI)      | IS  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|-----|
|                                                                                                         |           | Średnia (SD) [funt] | N  | Średnia (SD) [funt] | N  |                     |     |
| <b>Zmiana siły mięśniowej w porównaniu z wartościami początkowymi oceniana w badaniu miometrycznym*</b> |           |                     |    |                     |    |                     |     |
| Zgięcie kolana                                                                                          | ITT       | -0,07 (bd)          | 57 | 0,38 (bd)           | 57 | -0,46 (-1,66; 0,75) | NIE |
| Wyprost kolana                                                                                          | ITT       | -0,63 (bd)          | 57 | -1,85 (bd)          | 57 | 1,22 (-0,15; 2,59)  | NIE |
| Zgięcie łokcia                                                                                          | ITT       | -0,10 (bd)          | 57 | -0,35 (bd)          | 57 | 0,25 (-0,41; 0,91)  | NIE |
| Wyprost łokcia                                                                                          | ITT       | 0,10 (bd)           | 57 | -0,51 (bd)          | 57 | 0,60 (-0,05; 1,26)  | NIE |
| Odwodzenie ramienia                                                                                     | ITT       | -0,08 (bd)          | 57 | -0,28 (bd)          | 57 | 0,21 (-0,50; 0,90)  | NIE |

\* zmianę siły mięśniowej kończyn górnych i dolnych analizowano z wykorzystaniem ręcznego miometru zgodnie z wystandaryzowanymi procedurami, badaniu miometrycznemu poddano następujące grupy mięśni: zginacze i prostowniki stawu kolanowego, łokciowego oraz ramienia. Za istotną klinicznie różnicę uznaje się 2 funty (Bushby 2014)

ATA – ataluren; bd – brak danych; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PLC – placebo

Wyniki analizy skuteczności ATA w porównaniu z PLC dotyczące badań miometrycznych nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

### **Dodatkowa ocena skuteczności na podstawie badań 030 i 019**

W jednoramiennym badaniu 030 (EMA 2018, Tian 2018, NCT02819557) brali udział chłopcy z nmDMD leczeni atalurem w wieku  $\geq 2$  do  $< 5$  lat ( $n=14$ ), dla których wyniki porównywano z grupą historyczną ( $n=31$ ), w której nie stosowano aktywnego leczenia (stosowano jedynie GKS). W badaniu tym nie oceniano punktu końcowego jakim jest zmiana wyniku 6MWD, gdyż w populacji pacjentów  $< 5$  r.ż. wyniki te są niemiernodajne. Wyniki testów sprawnościowych na czas po 28-tygodniowym okresie obserwacji wykazały poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów w grupie ATA, a największą różnicę na korzyść ATA względem braku aktywnego leczenia odnotowano dla wstania z pozycji leżącej (MD= -2,65 sekundy). W przypadku zmiany całkowitego wyniku wg kwestionariusza NSAA odnotowano poprawę o 3,4 pkt w grupie ATA w porównaniu do 0,64 pkt w grupie historycznej (MD=2,76 pkt). Po upływie 52 tygodni obserwacji odnotowano poprawę wyniku o 23% w czasie potrzebnym na wejście po 4 stopniach oraz o 24% w czasie potrzebnym na zejście po 4 stopniach. Czas potrzebny na 10-metrowy marsz lub bieg oraz na wstanie z pozycji leżącej uległ skróceniu odpowiednio o 0,4 s i 3,0 s. Z kolei wynik wg kwestionariusza NSAA poprawił się względem wartości początkowej o 37%. Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że ataluren stosowany u chłopców z nmDMD w wieku  $\geq 2$  do  $< 5$  lat wykazuje korzystniejszy efekt terapeutyczny względem braku aktywnego leczenia (terapii GKS), aczkolwiek przeprowadzone porównanie cechuje się licznymi ograniczeniami: m.in. mała liczebność populacji, przeprowadzenie porównania z grupą historyczną (wyniki mogą być zaniżone, ze względu na prawdopodobnie niższy standard w opiece nad pacjentem), brak możliwości oceny istotności statystycznej czy też brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, a w szczególności jakości życia, co w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego ma duże znaczenie. W związku z powyższym przedstawione wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Badanie 019 (Campbell 2016, Mercuri 2016, NCT01557400) zostało zaprojektowane jako jednoramienne, długoterminowe i otwarte. Do badania włączano chorych z nmDMD (średni wiek to 12 lat), chodzących i niechodzących, leczonych wcześniej atalurem. W ramach niniejszego opracowania przedstawiono wyniki dla pacjentów chodzących ( $n=50$ ), gdyż takiej populacji dotyczy wnioski refundacyjny oraz dla 48-tygodniowego okresu obserwacji, ponieważ tylko takie dane są dostępne. W przypadku punktu końcowego dotyczącego zmiany wyniku 6MWD względem wartości początkowej wynoszącej 341,6 m odnotowano spadek przebytej odległości o 41 m, co może sugerować spowolnienie progresji nmDMD po zastosowaniu atalurenu (wynik porównywalny do wyników z badań 020 i 007). Należy także podkreślić, iż zmiana ta stanowi istotną klinicznie różnicę, a więc w tym przypadku spadek sprawności będzie odczuwalny przez chorego. Czas potrzebny na 10-metrowy marsz lub bieg oraz na wstanie z pozycji leżącej uległ wydłużeniu odpowiednio o 1,6 s i 3,3 s, natomiast wynik kwestionariusza NSAA zmniejszył się średnio o 2,9 pkt w porównaniu do wartości początkowej. Po okresie 48 tygodni odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się wyniósł 2%.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono m.in. dane dotyczące śmiertelności: w badaniu 007 nie odnotowano żadnych zgonów, natomiast w badaniu 020 nie raportowano tego punktu końcowego. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia

| Punkt końcowy                                                     | Badanie 007 |            |                   |                     | Badanie 020 |             |                     |                     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-------------------|---------------------|-------------|-------------|---------------------|---------------------|
|                                                                   | n/N (%)     |            | OR<br>(95% CI)    | RD<br>(95% CI)      | n/N (%)     |             | OR<br>(95% CI)      | RD<br>(95% CI)      |
|                                                                   | ATA         | PLC        |                   |                     | ATA         | PLC         |                     |                     |
| Zgony                                                             | 0/57 (0,0)  | 0/57 (0,0) | nd                | 0,00 (-0,03; 0,03)  | -           | -           | -                   | -                   |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane                                     | 2/57 (3,5)  | 3/57 (5,3) | 0,65 (0,11; 4,07) | -0,02 (-0,09; 0,06) | 4/115 (3,5) | 4/115 (3,5) | 1,00 (0,24; 4,10)   | 0,00 (-0,05; 0,05)  |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem | -           | -          | -                 | -                   | 0/115 (0,0) | 1/115 (0,9) | 0,33 (0,01; 8,20)   | -0,01 (-0,03; 0,02) |
| <b>Ciężkie zdarzenie niepożądane</b>                              |             |            |                   |                     |             |             |                     |                     |
| Wirusowe zapalenie żołądka i jelit                                | -           | -          | -                 | -                   | 1/115 (0,9) | 0/115 (0,0) | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)  |
| Neutropenia                                                       | -           | -          | -                 | -                   | 1/115 (0,9) | 0/115 (0,0) | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)  |
| Biegunka                                                          | -           | -          | -                 | -                   | 1/115 (0,9) | 0/115 (0,0) | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)  |
| Zaparcia                                                          | -           | -          | -                 | -                   | 1/115 (0,9) | 0/115 (0,0) | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)  |
| Wymioty                                                           | -           | -          | -                 | -                   | 0/115 (0,0) | 1/115 (0,9) | 0,14 (0,003; 6,82)  | -0,01 (-0,03; 0,02) |
| Ból kończyny                                                      | -           | -          | -                 | -                   | 1/115 (0,9) | 0/115 (0,0) | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)  |
| Ból pleców                                                        | -           | -          | -                 | -                   | 0/115 (0,0) | 1/115 (0,9) | 0,14 (0,003; 6,82)  | -0,01 (-0,03; 0,02) |
| Oslabienie mięśni                                                 | -           | -          | -                 | -                   | 0/115 (0,0) | 1/115 (0,9) | 0,14 (0,003; 6,82)  | -0,01 (-0,03; 0,02) |
| Progresja choroby                                                 | -           | -          | -                 | -                   | 2/115 (1,7) | 6/115 (5,2) | 0,32 (0,06; 1,63)   | -0,03 (-0,08; 0,01) |
| Abazja                                                            | -           | -          | -                 | -                   | 1/115 (0,9) | 0/115 (0,0) | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)  |
| Gorączka                                                          | -           | -          | -                 | -                   | 1/115 (0,9) | 0/115 (0,0) | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)  |
| Obrzęk obwodowy                                                   | -           | -          | -                 | -                   | 1/115 (0,9) | 0/115 (0,0) | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)  |
| Zaburzenia chodu                                                  | -           | -          | -                 | -                   | 0/115 (0,0) | 1/115 (0,9) | 0,14 (0,003; 6,82)  | -0,01 (-0,03; 0,02) |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem                  | -           | -          | -                 | -                   | 2/115 (1,7) | 0/115 (0,0) | 7,45 (0,46; 119,90) | 0,02 (-0,01; 0,05)  |



| Punkt końcowy                                                              | Badanie 007  |              |                    |                     | Badanie 020    |                |                   |                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------|---------------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                            | n/N (%)      |              | OR<br>(95% CI)     | RD<br>(95% CI)      | n/N (%)        |                | OR<br>(95% CI)    | RD<br>(95% CI)                                        |
|                                                                            | ATA          | PLC          |                    |                     | ATA            | PLC            |                   |                                                       |
| <b>Zdarzenia niepożądane według stopnia nasilenia</b>                      |              |              |                    |                     |                |                |                   |                                                       |
| <b>Łagodny (1. stopień)</b>                                                | 16/57 (28,1) | 21/57 (36,8) | 0,67 (0,30; 1,47)  | -0,09 (-0,26; 0,08) | 61/115 (53,0)  | 54/115 (47,0)  | 1,28 (0,76; 2,14) | 0,06 (-0,07; 0,19)                                    |
| <b>Umiarkowany (2. stopień)</b>                                            | 31/57 (54,4) | 26/57 (45,6) | 1,42 (0,68; 2,97)  | 0,09 (-0,10; 0,27)  | 35/115 (30,4)  | 37/115 (32,2)  | 0,92 (0,53; 1,61) | -0,02 (-0,14; 0,10)                                   |
| <b>Ciężki (3. stopień)</b>                                                 | 8/57 (14,0)  | 9/57 (15,8)  | 0,87 (0,31; 2,44)  | -0,02 (-0,15; 0,11) | 7/115 (6,1)    | 9/115 (7,8)    | 0,76 (0,27; 2,12) | -0,02 (-0,08; 0,05)                                   |
| <b>Zagrażające życiu (4. stopień)</b>                                      | 0/57 (0,0)   | 0/57 (0,0)   | nd                 | 0,00 (-0,03; 0,03)  | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Zdarzenia niepożądane według prawdopodobieństwa związku z leczeniem</b> |              |              |                    |                     |                |                |                   |                                                       |
| <b>Niezwiązane</b>                                                         | 8/57 (14,0)  | 14/57 (24,6) | 0,50 (0,19; 1,31)  | -0,11 (-0,25; 0,04) | 44/115 (38,3)  | 47/115 (40,9)  | 0,90 (0,53; 1,52) | -0,03 (-0,15; 0,10)                                   |
| <b>Prawdopodobnie niezwiązane</b>                                          | 17/57 (29,8) | 16/57 (28,1) | 1,09 (0,48; 2,45)  | 0,02 (-0,15; 0,18)  | 20/115 (17,4)  | 30/115 (26,1)  | 0,60 (0,32; 1,13) | -0,09 (-0,19; 0,02)                                   |
| <b>O możliwym związku</b>                                                  | 25/57 (43,9) | 20/57 (35,1) | 1,45 (0,68; 3,07)  | 0,09 (-0,09; 0,27)  | 27/115 (23,5)  | 18/115 (15,7)  | 1,65 (0,85; 3,21) | 0,08 (-0,02; 0,18)                                    |
| <b>Prawdopodobnie związane</b>                                             | 5/57 (8,8)   | 6/57 (10,5)  | 0,82 (0,23; 2,85)  | -0,02 (-0,13; 0,09) | 12/115 (10,4)  | 6/115 (5,2)    | 2,12 (0,77; 5,85) | 0,05 (-0,02; 0,12)                                    |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>                                        |              |              |                    |                     |                |                |                   |                                                       |
| <b>Zdarzenia niepożądane</b>                                               | 55/57 (96,5) | 56/57 (98,2) | 0,49 (0,04; 5,57)  | -0,02 (-0,08; 0,04) | 103/115 (89,6) | 101/115 (87,8) | 1,19 (0,52; 2,70) | 0,02 (-0,06; 0,10)                                    |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                  |              |              |                    |                     |                |                |                   |                                                       |
| <b>Ogółem</b>                                                              | 38/57 (66,7) | 43/57 (75,4) | 0,65 (0,29; 1,47)  | -0,09 (-0,25; 0,08) | 63/115 (54,8)  | 50/115 (43,5)  | 1,57 (0,94; 2,65) | 0,11 (-0,02; 0,24)                                    |
| <b>Zapalenie nosogardzieli</b>                                             | 13/57 (22,8) | 13/57 (22,8) | 1,00 (0,42; 2,40)  | 0,00 (-0,15; 0,15)  | 24/115 (20,9)  | 22/115 (19,1)  | 1,11 (0,58; 2,13) | 0,02 (-0,09; 0,12)                                    |
| <b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>                                  | 9/57 (15,8)  | 10/57 (17,5) | 0,88 (0,33; 2,36)  | -0,02 (-0,15; 0,12) | 11/115 (9,6)   | 6/115 (5,2)    | 1,92 (0,69; 5,38) | 0,04 (-0,02; 0,11)                                    |
| <b>Zapalenie żołądka i jelit</b>                                           | 9/57 (15,8)  | 4/57 (7,0)   | 2,48 (0,72; 8,59)  | 0,09 (-0,03; 0,20)  | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Grypa</b>                                                               | 6/57 (10,5)  | 8/57 (14,0)  | 0,72 (0,23; 2,23)  | -0,04 (-0,16; 0,09) | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Nieżyt nosa</b>                                                         | 6/57 (10,5)  | 2/57 (3,5)   | 3,24 (0,62; 16,76) | 0,07 (-0,02; 0,16)  | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Wirusowe zapalenie żołądka i jelit</b>                                  | 4/57 (7,0)   | 3/57 (5,3)   | 1,36 (0,29; 6,36)  | 0,02 (-0,07; 0,11)  | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Zakażenie ucha</b>                                                      | 3/57 (5,3)   | 3/57 (5,3)   | 1,00 (0,19; 5,18)  | 0,00 (-0,08; 0,08)  | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Katar</b>                                                               | 4/57 (7,0)   | 6/57 (10,5)  | 0,64 (0,17; 2,41)  | -0,04 (-0,14; 0,07) | 8/115 (7,0)    | 4/115 (3,5)    | 2,07 (0,61; 7,09) | 0,03 (-0,02; 0,09)                                    |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                 |              |              |                    |                     |                |                |                   |                                                       |
| <b>Ogółem</b>                                                              | 7/57 (12,3)  | 3/57 (5,3)   | 2,52 (0,62; 10,28) | 0,07 (-0,03; 0,17)  | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Zmniejszenie łaknienia</b>                                              | 5/57 (8,8)   | 2/57 (3,5)   | 2,64 (0,49; 14,23) | 0,05 (-0,03; 0,14)  | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                         |              |              |                    |                     |                |                |                   |                                                       |
| <b>Ogółem</b>                                                              | 25/57 (43,9) | 17/57 (29,8) | 1,84 (0,85; 3,98)  | 0,14 (-0,03; 0,32)  | 28/115 (24,3)  | 23/115 (20,0)  | 1,29 (0,69; 2,40) | 0,04 (-0,06; 0,15)                                    |
| <b>Ból głowy</b>                                                           | 22/57 (38,6) | 14/57 (24,6) | 1,93 (0,86; 4,32)  | 0,14 (-0,03; 0,31)  | 21/115 (18,3)  | 21/115 (18,3)  | 1,00 (0,51; 1,95) | 0,00 (-0,10; 0,10)                                    |
| <b>Zawroty głowy</b>                                                       | 3/57 (5,3)   | 4/57 (7,0)   | 0,74 (0,16; 3,45)  | -0,02 (-0,11; 0,07) | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>      |              |              |                    |                     |                |                |                   |                                                       |
| <b>Ogółem</b>                                                              | 20/57 (35,1) | 18/57 (31,6) | 1,17 (0,54; 2,55)  | 0,04 (-0,14; 0,21)  | 34/115 (29,6)  | 30/115 (26,1)  | 1,19 (0,67; 2,12) | 0,03 (-0,08; 0,15)                                    |
| <b>Kaszel</b>                                                              | 9/57 (15,8)  | 11/57 (19,3) | 0,78 (0,30; 2,07)  | -0,04 (-0,17; 0,10) | 19/115 (16,5)  | 13/115 (11,3)  | 1,55 (0,73; 3,32) | 0,05 (-0,04; 0,14)                                    |
| <b>Ból jamy ustnej i gardła</b>                                            | 6/57 (10,5)  | 4/57 (7,0)   | 1,56 (0,42; 5,85)  | 0,04 (-0,07; 0,14)  | 7/115 (6,1)    | 6/115 (5,2)    | 1,18 (0,38; 3,62) | 0,01 (-0,05; 0,07)                                    |
| <b>Przekrwienie błony śluzowej nosa</b>                                    | 5/57 (8,8)   | 4/57 (7,0)   | 1,27 (0,32; 5,01)  | 0,02 (-0,08; 0,12)  | -              | -              | -                 | -                                                     |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                          |              |              |                    |                     |                |                |                   |                                                       |
| <b>Ogółem</b>                                                              | 42/57 (73,7) | 37/57 (64,9) | 1,51 (0,68; 3,38)  | 0,09 (-0,08; 0,26)  | 52/115 (45,2)  | 48/115 (41,7)  | 1,15 (0,68; 1,94) | 0,03 (-0,09; 0,16)                                    |
| <b>Wymioty</b>                                                             | 32/57 (56,1) | 22/57 (38,6) | 2,04 (0,96; 4,30)  | 0,18 (-0,01; 0,36)  | 26/115 (22,6)  | 21/115 (18,3)  | 1,31 (0,69; 2,49) | 0,04 (-0,06; 0,15)                                    |
| <b>Biegunka</b>                                                            | 11/57 (19,3) | 14/57 (24,6) | 0,73 (0,30; 1,79)  | -0,05 (-0,20; 0,10) | 20/115 (17,4)  | 10/115 (8,7)   | 2,21 (0,99; 4,96) | <b>0,09 (0,0006; 0,17)</b><br><b>NNH=11 (5; 1666)</b> |
| <b>Ból nadbrzusza</b>                                                      | 9/57 (15,8)  | 9/57 (15,8)  | 1,00 (0,37; 2,74)  | 0,00 (-0,13; 0,13)  | 9/115 (7,8)    | 13/115 (11,3)  | 0,67 (0,27; 1,63) | -0,03 (-0,11; 0,04)                                   |



| Punkt końcowy                                            | Badanie 007  |              |                    |                     | Badanie 020   |               |                     |                                                 |
|----------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------------|-------------------------------------------------|
|                                                          | n/N (%)      |              | OR<br>(95% CI)     | RD<br>(95% CI)      | n/N (%)       |               | OR<br>(95% CI)      | RD<br>(95% CI)                                  |
|                                                          | ATA          | PLC          |                    |                     | ATA           | PLC           |                     |                                                 |
| Nudności                                                 | 8/57 (14,0)  | 7/57 (12,3)  | 1,17 (0,39; 3,46)  | 0,02 (-0,11; 0,14)  | 7/115 (6,1)   | 7/115 (6,1)   | 1,00 (0,34; 2,95)   | 0,00 (-0,06; 0,06)                              |
| Ból brzucha                                              | 7/57 (12,3)  | 4/57 (7,0)   | 1,85 (0,51; 6,72)  | 0,05 (-0,06; 0,16)  | 7/115 (6,1)   | 5/115 (4,3)   | 1,43 (0,44; 4,63)   | 0,02 (-0,04; 0,07)                              |
| Wzdęcia                                                  | 5/57 (8,8)   | 4/57 (7,0)   | 1,27 (0,32; 5,01)  | 0,02 (-0,08; 0,12)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej                      | 4/57 (7,0)   | 0/57 (0,0)   | 7,80 (1,07; 56,89) | 0,07 (-0,003; 0,14) | -             | -             | -                   | -                                               |
| Zaparcia                                                 | -            | -            | -                  | -                   | 3/115 (2,6)   | 10/115 (8,7)  | 0,28 (0,08; 1,05)   | <b>-0,06 (-0,12; -0,002)</b><br>NNT=17 (9; 500) |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |              |              |                    |                     |               |               |                     |                                                 |
| Ogółem                                                   | 19/57 (33,3) | 18/57 (31,6) | 1,08 (0,49; 2,37)  | 0,02 (-0,15; 0,19)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| Wysypka                                                  | 4/57 (7,0)   | 5/57 (8,8)   | 0,78 (0,20; 3,09)  | -0,02 (-0,12; 0,08) | -             | -             | -                   | -                                               |
| Blizna                                                   | 4/57 (7,0)   | 3/57 (5,3)   | 1,36 (0,29; 6,36)  | 0,02 (-0,07; 0,11)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |              |              |                    |                     |               |               |                     |                                                 |
| Ogółem                                                   | 25/57 (43,9) | 19/57 (33,3) | 1,56 (0,73; 3,34)  | 0,11 (-0,07; 0,28)  | 32/115 (27,8) | 32/115 (27,8) | 1,00 (0,56; 1,78)   | 0,00 (-0,12; 0,12)                              |
| Ból pleców                                               | 9/57 (15,8)  | 5/57 (8,8)   | 1,95 (0,61; 6,23)  | 0,07 (-0,05; 0,19)  | 11/115 (9,6)  | 8/115 (7,0)   | 1,41 (0,55; 3,66)   | 0,03 (-0,04; 0,10)                              |
| Ból kończyny                                             | 7/57 (12,3)  | 6/57 (10,5)  | 1,19 (0,37; 3,79)  | 0,02 (-0,10; 0,13)  | 10/115 (8,7)  | 14/115 (12,2) | 0,69 (0,29; 1,62)   | -0,03 (-0,11; 0,04)                             |
| Skurcze mięśni                                           | 3/57 (5,3)   | 5/57 (8,8)   | 0,58 (0,13; 2,54)  | -0,04 (-0,13; 0,06) | -             | -             | -                   | -                                               |
| Oslabienie mięśni                                        | 3/57 (5,3)   | 1/57 (1,8)   | 3,11 (0,31; 30,84) | 0,04 (-0,03; 0,10)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| Ból stawów                                               | 2/57 (3,5)   | 2/57 (3,5)   | 1,00 (0,14; 7,35)  | 0,00 (-0,07; 0,07)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |              |              |                    |                     |               |               |                     |                                                 |
| Krwimocz                                                 | -            | -            | -                  | -                   | 7/115 (6,1)   | 1/115 (0,9)   | 7,39 (0,89; 61,05)  | <b>0,05 (0,01; 0,10)</b><br>NNH=20 (10; 100)    |
| Dyzuria                                                  | -            | -            | -                  | -                   | 2/115 (1,7)   | 3/115 (2,6)   | 0,66 (0,11; 4,03)   | -0,01 (-0,05; 0,03)                             |
| Nietrzymanie moczu                                       | -            | -            | -                  | -                   | 1/115 (0,9)   | 0/115 (0,0)   | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)                              |
| Obrzęk obwodowy                                          | -            | -            | -                  | -                   | 1/115 (0,9)   | 0/115 (0,0)   | 7,39 (0,15; 372,38) | 0,01 (-0,02; 0,03)                              |
| Kamica nerkowa                                           | -            | -            | -                  | -                   | 0/115 (0,0)   | 2/115 (1,7)   | 0,13 (0,01; 2,16)   | -0,02 (-0,05; 0,01)                             |
| Niewydolność nerek                                       | -            | -            | -                  | -                   | 0/115 (0,0)   | 0/115 (0,0)   | nd                  | 0,00 (-0,02; 0,02)                              |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |              |              |                    |                     |               |               |                     |                                                 |
| Ogółem                                                   | 23/57 (40,4) | 21/57 (36,8) | 1,16 (0,55; 2,47)  | 0,04 (-0,14; 0,21)  | 29/115 (25,2) | 32/115 (27,8) | 0,87 (0,49; 1,57)   | -0,03 (-0,14; 0,09)                             |
| Gorączka                                                 | 14/57 (24,6) | 12/57 (21,1) | 1,22 (0,51; 2,93)  | 0,04 (-0,12; 0,19)  | 16/115 (13,9) | 12/115 (10,4) | 1,39 (0,62; 3,08)   | 0,03 (-0,05; 0,12)                              |
| Progresja choroby                                        | 4/57 (7,0)   | 6/57 (10,5)  | 0,64 (0,17; 2,41)  | -0,04 (-0,14; 0,07) | 9/115 (7,8)   | 14/115 (12,2) | 0,61 (0,25; 1,48)   | -0,04 (-0,12; 0,03)                             |
| Astenia                                                  | 3/57 (5,3)   | 2/57 (3,5)   | 1,53 (0,25; 9,51)  | 0,02 (-0,06; 0,09)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |              |              |                    |                     |               |               |                     |                                                 |
| Ogółem                                                   | 10/57 (17,5) | 4/57 (7,0)   | 2,82 (0,83; 9,59)  | 0,11 (-0,01; 0,22)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| Zmniejszenie masy ciała                                  | 5/57 (8,8)   | 1/57 (1,8)   | 5,38 (0,61; 47,63) | 0,07 (-0,01; 0,15)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>         |              |              |                    |                     |               |               |                     |                                                 |
| Ogółem                                                   | 28/57 (49,1) | 26/57 (45,6) | 1,15 (0,55; 2,40)  | 0,04 (-0,15; 0,22)  | 35/115 (30,4) | 34/115 (29,6) | 1,04 (0,59; 1,83)   | 0,01 (-0,11; 0,13)                              |
| Upadek                                                   | 11/57 (19,3) | 7/57 (12,3)  | 1,71 (0,61; 4,78)  | 0,07 (-0,06; 0,20)  | 21/115 (18,3) | 20/115 (17,4) | 1,06 (0,54; 2,09)   | 0,01 (-0,09; 0,11)                              |
| Ból związany z procedurą                                 | 6/57 (10,5)  | 7/57 (12,3)  | 0,84 (0,26; 2,68)  | -0,02 (-0,13; 0,10) | -             | -             | -                   | -                                               |
| Stłuczenie                                               | 6/57 (10,5)  | 3/57 (5,3)   | 2,12 (0,50; 8,92)  | 0,05 (-0,05; 0,15)  | -             | -             | -                   | -                                               |
| Zwichnięcie stawu                                        | 4/57 (7,0)   | 1/57 (1,8)   | 4,23 (0,46; 39,04) | 0,05 (-0,02; 0,13)  | -             | -             | -                   | -                                               |

ATA – ataluren; PLC – placebo

W badaniu 007 nie obserwowano IS różnic między grupami, natomiast w badaniu 020 biegunka oraz krwimocz występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ATA niż w grupie PLC (odpowiednio 17% vs 9% oraz 6% vs 1%). Z kolei zaparcia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie ATA niż w grupie PLC (3% vs 9%). Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa nie odnotowano IS różnic. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3,5% pacjentów z grupy ATA i 5,3% z grupy PLC (badanie 007) lub w obu grupach po 3,5% (badanie 020). Zgodnie z badaniem 007 najczęściej występowały umiarkowane zdarzenia niepożądane (54% ATA vs 46% PLC), natomiast zgodnie z badaniem 020 najczęściej występowały łagodne zdarzenia niepożądane (53% ATA vs 47% PLC). W badaniu 007 najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w populacji pacjentów stosujących ataluren były wymioty (56%), ból głowy (39%), gorączka (25%), biegunka (19%) oraz upadki (19%). Wyniki z badania 020 są zbieżne, aczkolwiek najczęstsze zdarzenia niepożądane występowały u niższego odsetka pacjentów: wymioty (23%), zapalenie nosogardzieli (21%), ból głowy (18%) oraz upadki (18%).

Wyniki pochodzące z badań 030 i 019 potwierdzają wykazany w głównych badaniach profil bezpieczeństwa atalurenu – w pierwszym z nich nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast w drugim stanowiły one jedynie 2% przypadków. W badaniu 030 najczęściej występowały nieprawidłowe wyniki badania moczu (50%), gorączka (42,9%), zakażenie ucha (35,7%), wymioty (28,6%), zapalenie nosogardzieli (28,6%), natomiast w badaniu 019 zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (38%), zaburzenia żołądka i jelit ogółem (36%), wymioty (24%), ból głowy (24%), zaburzenia układu nerwowego ogółem (24%), zapalenie nosogardzieli (20%).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### **ChPL Translarna**

Zgodnie z ChPL Translarna do bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą wymioty, natomiast do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$ ) należą m.in. zmniejszenie apetytu, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, krwawienie z nosa, nudności, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wysypka rumieniowa, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, krwimocz, gorączka, zmniejszenie masy ciała.

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

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

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

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

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

#### **FDA, EMA, URPL**

Na stronach FDA EMA oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (ataluren).

**PRAC**

W dokumencie opublikowanym 11 kwietnia 2016 r. przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee zalecane jest usunięcie z ChPL ostrzeżenia dotyczącego możliwości interakcji z induktorami lub substratami UGT1A9<sup>1</sup>.

**ADRReports**

Dane z bazy ADRReports zostały zaktualizowane w listopadzie 2018 roku. Łącznie zidentyfikowano 77 zdarzeń niepożądanych, przy czym najczęściej występowały zaburzenia żołądka i jelit (12), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (10) oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (9).

**Działania niepożądane na podstawie danych WHO**

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Translarna (ataluren) z podziałem na typy przedstawione poniżej. Najczęstsze zdarzenia dotyczyły urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (16), zaburzonych wyników badań diagnostycznych (16), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (15) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (10).

**Tabela 27. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Translarna wg WHO**

| Działanie niepożądane leku                                  | Całkowita liczba działań niepożądanych |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne                   | 16                                     |
| Zaburzone wyniki badań diagnostycznych                      | 16                                     |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                               | 15                                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                 | 10                                     |
| Zaburzenia układu nerwowego                                 | 8                                      |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej  | 7                                      |
| Zaburzenia naczyń                                           | 5                                      |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                           | 5                                      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                        | 4                                      |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 4                                      |
| Zaburzenia psychiczne                                       | 4                                      |
| Zaburzenia serca                                            | 4                                      |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                         | 2                                      |
| Zakażenia i zarażenia                                       | 2                                      |
| Chirurgiczne i medyczne zabiegi                             | 1                                      |
| Wady produktu                                               | 1                                      |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                | 1                                      |

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 12.08.2019

**4.3. Komentarz Agencji**

Do analizy podstawowej wnioskodawcy włączono dwa randomizowane badania bezpośrednio porównujące ATA względem PLC – badanie 007 i 020, a także metaanalizę tych badań, jednak tylko dla wybranych punktów końcowych i wybranych subpopulacji pacjentów, dla których zaobserwowano największe różnice w efektach. Sugeruje to tendencyjne przedstawianie wyników najbardziej korzystnych dla analizowanego leku z pominięciem tych, dla których nie wykazano różnic między ATA a PLC. Biorąc pod uwagę analizowany problem zdrowotny, a także mechanizm działania leku, tj. opóźnienie rozwoju choroby, nie zaś jej wyleczenie, najistotniejszym wydaje się być punkt końcowy dotyczący utraty zdolności do samodzielnego poruszania się oraz związana z tym jakość życia chorego. Potwierdza to także opinia eksperta klinicznego prof. Krystyny Szymańskiej, która jako punkty istotne klinicznie wskazała zaprzestanie samodzielnego chodzenia oraz przeżywalność. W badaniach 007 i 020 odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się jest różny w zależności od

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

analizowanej subpopulacji. W podgrupie pacjentów z wynikiem początkowym 6MWD  $\geq 400$  m w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni żaden pacjent nie utracił zdolności do samodzielnego poruszania się, bez względu na zastosowane leczenie, tj. ATA lub PLC. Najkorzystniejszy wynik względem analizowanej interwencji osiągnięto w podgrupie pacjentów z wynikiem początkowym 6MWD  $\geq 300$  m  $< 400$  m, gdzie w grupie ATA żaden pacjent nie utracił zdolności chodzenia, natomiast w grupie PLC ok. 9% (badanie 007) lub ok. 8% (badanie 020). Należy podkreślić, że wspomniane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Zgodnie z badaniem dodatkowo włączonym do przeglądu (badanie 019) po okresie 48 tygodni odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się wyniósł 2%. Z kolei według danych z rejestru STRIDE oraz CINRG mediana wieku, w którym chorzy leczeni atalurem utracili zdolność do samodzielnego poruszania się w okresie obserwacji  $\geq 5$  lat była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z medianą uzyskaną przez chorych nieleczonych atalurem, tj. odpowiednio 14,5 r.ż. oraz 11,0 r.ż. Odsetek chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w grupie ATA był niższy niż odsetek chorych nieleczonych atalurem odpowiednio o 19,3% vs 59,2% chorych. Przedstawione powyżej wyniki mogą sugerować korzystniejszy wpływ atalurenu na czas do utraty zdolności samodzielnego poruszania się w porównaniu do placebo, jednak ogólne wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest ryzykiem. Spowodowane jest to głównie dużą różnorodnością prezentowanych w badaniach wyników, zależnych w dużej mierze od doboru analizowanej podgrupy pacjentów oraz zastosowanej metody statystycznej.

W przypadku jakości życia pacjentów ocenianej za pomocą kwestionariusza PedsQL (badanie 007) nie wykazano zarówno różnic istotnych klinicznie, jak i istotnych statystycznie między porównywanymi grupami. Z kolei wyniki dotyczące oceny codziennych czynności oraz objawów choroby (badanie 020) w zakresie funkcjonowania fizycznego wskazują na przewagę wnioskowanej technologii lekowej nad komparatorem. Do poprawy lub stabilizacji doszło u większego odsetka chorych w grupie ATA, natomiast do pogorszenia – u mniejszego odsetka chorych, aczkolwiek uzyskane różnice nie były istotne statystycznie. W przypadku wyników dotyczących oceny codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne wykazano, iż odsetek chorych, u których odnotowano poprawę/stabilizację jest podobny w obu grupach. Jedynie w przypadku poprawy/stabilizacji energii odnotowano IS różnice na korzyść atalurenu.

Dla zmiany parametru 6MWD (główny punkt końcowy w badaniach 007 i 020) w porównaniu z wartością początkową, różnice istotne statystycznie między grupami wykazano w części subpopulacji i z wykorzystaniem różnych metod statystycznych, w związku z czym jednoznaczne wnioskowanie jest utrudnione, aczkolwiek w każdej z analizowanych subpopulacji średni spadek odległości przebytej w czasie 6MWD w grupie ATA był niższy niż w grupie PLC, co przemawia na korzyść wnioskowanej technologii lekowej. Dodatkowo w większości przypadków różnice te były istotne klinicznie. W badaniu 019 zmiana wyniku 6MWD względem wartości początkowej wynoszącej 341,6 m wykazała spadek przebytej odległości o 41 m, natomiast w badaniu 030 nie oceniano tego punktu końcowego, gdyż w populacji pacjentów  $< 5$  r.ż. wyniki te są niemiernodajne. Zgodnie z danymi pochodzącymi z rejestru STRIDE po 48 tyg. leczenia atalurem, średnia odległość przebyta w czasie 6MWT uległa skróceniu o 35 m względem wartości początkowej.

W stanowisko Rady Przejrzystości dotyczącym AWA Translarna z 2016 roku (Stanowisko nr 125/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”) podkreślono m.in., iż *dowody na (...) skuteczność atalurenu (przyp. analityka Agencji) w tym zastosowaniu budzą jednak poważne wątpliwości (jedynie 2,8 % wzrost ekspresji dystrofiny) (...)*. Warto zaznaczyć, iż w ramach aktualnej AWA nie odnoszono się do tego punktu końcowego, gdyż biopsje mięśniowe mierzą poziom dystrofiny jedynie w miejscu nakłucia, w związku z czym nie jest to miarodajny parametr do określania skuteczności leczenia (McDougall 2015).

W badaniu 007 nie odnotowano żadnych zgonów w obu analizowanych interwencjach, natomiast w badaniu 020 nie raportowano tego punktu końcowego. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3,5% pacjentów z grupy ATA i 5,3% z grupy PLC (badanie 007) lub w obu grupach po 3,5% (badanie 020), a więc u stosunkowo niewielkiego odsetka. W badaniu 007 nie obserwowano IS różnic między grupami, natomiast w badaniu 020 biegunka oraz krwimocz występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ATA niż w grupie PLC (odpowiednio 17% vs 9% oraz 6% vs 1%). Z kolei zaparcia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie ATA niż w grupie PLC (3% vs 9%). Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa nie odnotowano IS różnic. W badaniu 007 najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w populacji pacjentów stosujących ataluren były wymioty (56%), ból głowy (39%), gorączka (25%), biegunka (19%) oraz upadki (19%). Wyniki z badania 020 są zbieżne, aczkolwiek najczęstsze zdarzenia niepożądane występowały u niższego odsetka pacjentów: wymioty (23%), zapalenie nosogardzieli (21%), ból głowy (18%) oraz upadki (18%). Wyniki pochodzące z badań 030 i 019 potwierdzają wykazany w głównych badaniach profil bezpieczeństwa atalurenu – w pierwszym z nich nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast w

drugim stanowiły one 2% przypadków. Zgodnie z ChPL Translarna do bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą wymioty, co jest zgodne z wynikami z badań klinicznych.

Względem analizy weryfikacyjnej Agencji z 2016 r. dotyczącej leku Translarna we wskazaniu zbieżnym do aktualnie ocenianego (analizy dotyczyły węższej populacji pacjentów tj. od 5 r.ż.) wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu nie uległy zmianie. Mimo opublikowania drugiego z głównych badań włączonych do przeglądu systematycznego (badanie 020) oraz przedstawienia dodatkowych danych z badań 019 i 030 oraz danych z rejestrów CINRG i STRIDE, w dalszym ciągu nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie długoterminowych korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem atalurenu u chłopców z nmDMD.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Translarna (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz dodatkowo kosztów-konsekwencji.

##### Porównywane interwencje

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

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

W analizie użyteczności kosztów przyjęto dożywni horyzont czasowy (50 lat).

##### Dyskontowanie

W analizie przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markowa, który zaimplementowano w skoroszycie MS Excel, uwzględniając warunki polskie. W modelu uwzględniono 6 stanów zdrowia, pomiędzy którymi zmiana mogła zachodzić w 3-miesięcznych cyklach. Model jest modelem niejednorodnym – prawdopodobieństwo przejścia między stanami zależy od czasu rozpoczęcia leczenia. Rozwiązania analityczne w modelu nie uległy zmianie względem modelu ocenianego w 2016 r. (AWA Translarna OT.4351.33.2016, nr zlec. 195/2016 w BIP AOTMiT) poza modelowaniem czasu do utraty zdolności chodzenia, założeń dotyczących jakości życia oraz ryzyka przeżycia.

##### Komentarz AOTMiT:

Analitycy Agencji uznają za zasadne zmianę względem analizy z 2016 r. dotyczącą modelowania czasu do utraty zdolności chodzenia po stronie BSC, tj. dostosowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC do warunków polskiej praktyki klinicznej. W 2016 r. krzywą czasu do utraty zdolności chodzenia modelowano na podstawie danych z badania Ricotti 2013, w którym utrata zdolności chodzenia przeciętnie występowała u pacjentów ok. 13 r.ż. Zgodnie z danymi z ankiety dotyczącej praktyki polskiej uzyskanymi przez wnioskodawcę na potrzeby wniosku z 2016 r. (AWA Translarna OT.4351.33.2016, nr zlec. 195/2016 w BIP AOTMiT) utrata zdolności chodzenia następuje u dzieci ok. 11 r.ż. Z tego względu w ocenianym aktualnie modelu wnioskodawca uwzględnił funkcjonalność, która umożliwi dostosowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC do warunków polskiej praktyki klinicznej.

Zmianę założeń dotyczących ryzyka przeżycia (funkcja przeżycia zależna od czasu), tj. przyjęcie identycznego ryzyka przeżycia w ramieniu ATA i BSC, co stanowi różnicę w stosunku do poprzednio ocenianego przez AOTMiT modelu, w którym ryzyko względne zgonu w ramieniu ATA wyniosło 0,67 (przy czym zgon następuje dopiero po utracie chodzenia) można uznać za akceptowalną. Biorąc pod uwagę wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej na potrzeby wniosku w 2016 r. (AWA Translarna OT.4351.33.2016, nr zlec. 195/2016 w BIP AOTMiT), w której przyjęcie alternatywnej, niższej wartości RR zgonu w ramieniu ATA prowadziło do wzrostu ICUR można wnioskować, że przyjęte przez wnioskodawcę na potrzeby niniejszego wniosku założenie jest podejściem konserwatywnym.

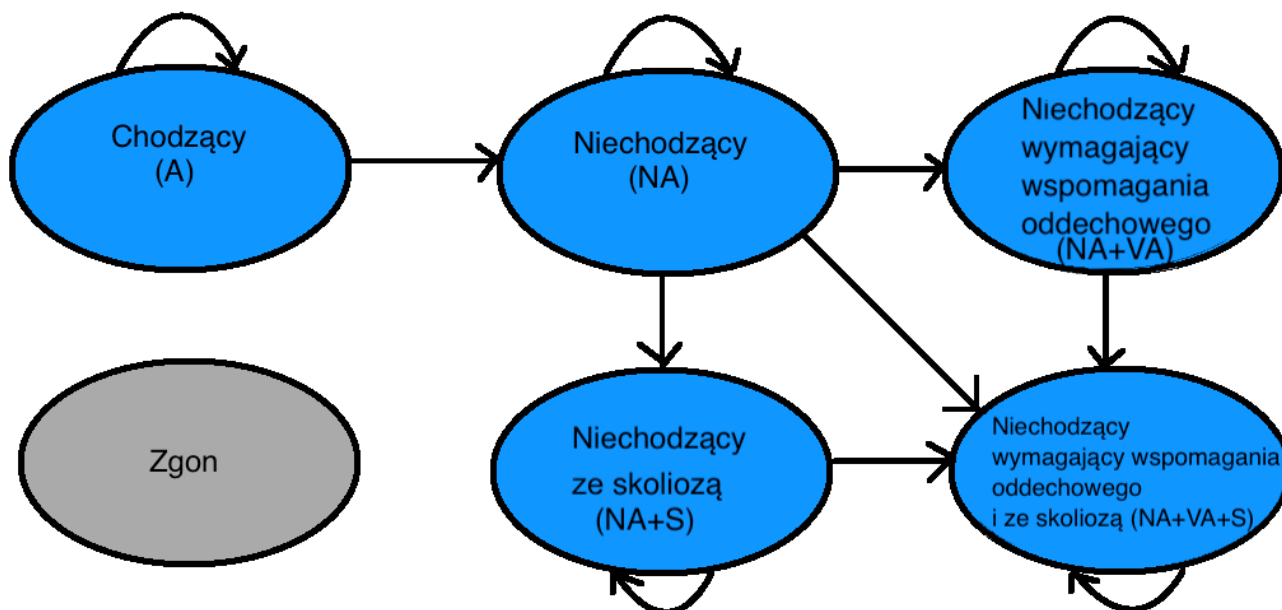


Ponadto w analizie uwzględniono modelowanie danych z badań 007 i 020 dotyczących 6MWD, których wyniki wskazują, że chorzy leczeni ATA będą zachowywali zdolność chodzenia dłużej niż chorzy leczeni BSC. W 2016 r. w wariacie podstawowym analizy uwzględniono modelowanie liniowe, którego wyniki wskazywały, że chorzy leczeni ATA+BSC będą zachowywali zdolność chodzenia aż o 12,2 lat dłużej względem chorych leczonych BSC, a w obecnie ocenianej AE w wariacie podstawowym wnioskodawca uwzględnił modelowanie nieliniowe, którego wyniki wskazują, że chorzy leczeni ATA będą zachowywali zdolność chodzenia o 7,1 lat dłużej względem chorych leczonych BSC. Zgodnie z opiniami wyrażonymi przez ekspertów klinicznych w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę na potrzeby wniosku z 2016 r. (AWA Translarna OT.4351.33.2016, nr zlec. 195/2016 w BIP AOTMiT) wyniki modelowania nieliniowego są bardziej prawdopodobne ( ) odpowiadając na pytanie, czy otrzymane szacunki dotyczące opóźnienia czasu do utraty chodzenia są prawdopodobne, wskazali że są prawdopodobne w przypadku modelowania nieliniowego). Uwzględnienie krótszego opóźnienia czasu do utraty chodzenia jest postępowaniem uzasadnionym, biorąc pod uwagę kierunek zmian. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z opinią eksperta uzyskaną przez Agencję na potrzeby AWA Translarna OT.4351.33.2016 opóźnienie czasu do utraty chodzenia może być jeszcze krótsze niż założono w modelu – ok. 2 lat. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości wariant, w którym uwzględniono modelowanie efektu zdrowotnego w oparciu o dane z rejestru STRIDE, zgodnie z którym przeciętne opóźnienie średniego czasu do utraty zdolności chodzenia związane z zastosowaniem atalurenu wynosi ( ). Należy także zauważyć, że przyjęcie krótszego czasu do opóźnienia utraty chodzenia w ocenianym modelu względem przyjętego w modelu w 2016 r. prowadzi do zmniejszenia kosztów po stronie ocenianej interwencji. Jest to spowodowane krótszym czasem stosowania wnioskowanej interwencji, gdyż pacjenci stosują ataluren do momentu utraty zdolności chodzenia. Przyjęcie krótszego czasu do opóźnienia utraty chodzenia w ocenianym modelu wpływa z jednej strony dodatnio na wynik ICUR ze względu na spadek inkrementalnej wartości QALY, a z drugiej strony ujemnie poprzez zmniejszenie kosztu po stronie interwencji.

W analizie ekonomicznej z 2016 roku przyjęto, że użyteczności w analogicznych stanach zdrowia po utracie zdolności chodzenia w ramieniu technologii wnioskowanej będą wyższe niż w ramieniu komparatora. W ocenianej obecnie analizie złożono, że użyteczności te będą takie same w obu ramionach (utrata chodzenia w ramieniu ATA następuje później niż w BSC, zatem spadek użyteczności także następuje później). Takie postępowanie prowadzi do obniżenia wartości inkrementalnego efektu zdrowotnego względem wartości z poprzedniego raportu, co należy uznać za postępowanie konserwatywne.

Strukturę modelu oraz możliwe przejścia między stanami przedstawia rysunek poniżej, przy czym początkowy stan – chodzący, podzielono opierając się na publikacji Landfeldt 2014 na wczesny chodzący (obejmujący pacjentów poniżej 8 roku życia) i późny chodzący (obejmujący pacjentów od 8 roku życia).

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 34]





## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o dane z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej – z badania 007 oraz z badania 020, trwających 48 tygodni oraz dane z badań odnalezionych w przeglądzie dotyczącym jakości życia.

W badaniu 007 odległość pokonaną w czasie 6MWT (6-minutowy test marszowy; ang. 6 Minute Walk Test) oceniano w populacji ITT oraz w populacji cITT (skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem). W każdej z nich zastosowano kilka różnych metod statystycznych. Istotną statystycznie różnicę między grupami ATA vs BSC uzyskano tylko w niektórych przypadkach porównania. Przyjęta różnica istotna klinicznie – 30 m (Bushby 2014) została wykazana w każdej z populacji niezależnie od zastosowanej metody analizy.

W badaniu 020 w populacji ITT zaobserwowana różnica dotycząca wyniku 6MWD (dystans pokonany w czasie 6 minutowego testu chodzenia; ang. 6 Minute Walk Distance) była istotna klinicznie – 20 m., ale nie osiągnęła IS. Istotne klinicznie i statystycznie różnice obserwowano w wyodrębnionych ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów podgrupach (wyjściowy wyniki 6MWD).

Ze względu na brak dostępu do długookresowych wyników badań dostępne wyniki przełożono na efekty zdrowotne poprzez modelowanie tj. późniejszą utratę zdolności chodzenia, a w związku z tym zmniejszenie ryzyka powikłań oddechowych i ortopedycznych, a także wydłużenie przeżycia. Źródła danych wykorzystanych przy modelowaniu oraz zastosowaną metodę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

| Parametr                                                 | Wartość/założenie                                                 | Źródło                         |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Ekstrapolacja 6MWD                                       | Model nieliniowy (opóźnienie czasu do utraty chodzenia – 7,1 lat) | Clayton 2016, opinia ekspertów |
| Rozkład czasu do utraty zdolności chodzenia <sup>^</sup> | Log-normalny (10,5*)                                              | Ricotti 2013                   |
| Rozkład czasu do wystąpienia skoliozy                    | Log-logistyczny                                                   | Humbertclaude 2012             |
| Rozkład czasu do wspomaganie oddechowego                 | Log-logistyczny                                                   | Humbertclaude 2012             |
| Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych z DMD  | Baza demografia GUS, Tablice trwania życia                        |                                |
| Rozkład przeżycia wynikającego z DMD w ramieniu BSC      | Log-normalny                                                      | Rall 2012                      |

<sup>^</sup> Rozkład dotyczy czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA+BSC. Rozkład czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA oszacowano dodając do oczekiwanego wieku chorych w ramieniu BSC efekt zdrowotny atalurenu

\*Średnia i mediana wieku utraty chodzenia w badaniu Ricotti 2013, w którym pacjenci leczeni byli kortykosteroidami wynosiła powyżej 13 lat. Z racji tego, że ekspert kliniczny w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę na potrzeby niniejszej analizy wskazał, iż przeciętny wiek utraty zdolności wynosi 10,5 lat, oszacowania parametrów rozkładów przeskalowano, tak aby przy zachowaniu tego samego kształtu krzywej czasu do utraty zdolności chodzenia osiągnąć ten wiek.

Tabela 29. Czas spędzony w danym stanie w zależności od interwencji w modelu

| Stan                                                                             | Lata w ramieniu BSC | Lata w ramieniu ATA+BSC |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Chodzący                                                                         | 2,385               | 8,751                   |
| Wczesny niechodzący                                                              | 4,237               | 5,369                   |
| Niechodzący, u którego rozwinęła się skolioza                                    | 1,464               | 6,134                   |
| Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego                                   | 6,180               | 2,667                   |
| Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego, u którego rozwinęła się skolioza | 10,522              | 3,682                   |

## Śmiertelność

W modelu uwzględniono ryzyko zgonu zależne od wieku oraz od DMD. W badaniu 007 w żadnej z analizowanych grup chorych nie odnotowano zgonu. Modelując prawdopodobieństwo zgonu spowodowane jedynie przez DMD w zależności od wieku chorego wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera z badania Rall 2012 – badania przeprowadzonego w Niemczech, obejmującego 94 chorych na DMD leczonych BSC, urodzonych w latach 1970-1980. W analizie wrażliwości uwzględniono krzywą z badania holenderskiego Van den Bergen obejmującego 336 chorych na DMD urodzonych w latach 1980-2006. W celu ekstrapolacji danych z badania dopasowano funkcje przeżycia. Przyjęto identyczne ryzyko przeżycia w dwóch ramionach.

## Działania niepożądane

Ze względu na fakt, że w badaniach 007 oraz 020 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą ATA a grupą PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w zależności od stopnia nasilenia oraz nie odnotowano IS różnic między grupami w badaniu 007 dla żadnej z kategorii ocenianych zdarzeń, w modelu nie uwzględniano działań niepożądanych. Na podstawie danych z badania 030 w modelu założono zbliżony profil bezpieczeństwa atalurenu w populacji chorych od 2 do 5 roku życia do profilu bezpieczeństwa populacji z badań 007 (wiek  $\geq 5$  r.ż.) i 020 (wiek 7-16 r.ż.).

## Uwzględnione koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (atalurenu i kortykosteroidów),
- koszty przepisania i wydania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszt fizjoterapii,
- koszt utraty zdolności chodzenia i jej konsekwencji (wspomaganie oddychania, operacja skoliozy).

Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, gdyż uznano je za nieróżniące.

### Koszty leków

Dawkowanie leków zależne jest od masy ciała. W celu uwzględnienia masy ciała pacjentów w modelu wykorzystano dane z populacji generalnej, które następnie aproksymowano. Brano pod uwagę dane polskie, amerykańskie oraz brytyjskie. Ostatecznie wykorzystano dane z populacji generalnej z Wielkiej Brytanii z 1990 r., gdyż na podstawie wizualnej oceny, najbardziej odzwierciedlały masę ciała chorych leczonych aktualnie atalurenem w Polsce. Wizualna ocena polegała na nałożeniu na siebie na wykresie danych jednostkowych pacjentów leczonych obecnie atalurenem i danych z populacji generalnej, dotyczących masy ciała w zależności od wieku.

### Koszty atalurenu

Założono, że produkt leczniczy będzie finansowany w nowej grupie limitowej i wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach PL „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a spowodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”. W modelu uwzględniono dawkę dobową wynoszącą 40 mg/kg masy ciała.

Tabela 30. Charakterystyka kosztowa atalurenu uwzględniona w analizie

Komentarz AOTMiTKoszty stosowania kortykosteroidów

Kortykosteroidy są stosowane w całym okresie leczenia po stronie komparatora oraz interwencji. Zgodnie z opiniami ekspertów uwzględniono dwa rodzaje kortykosteroidów, tj. prednizon (w dawce 0,75 mg/kg masy ciała) i deflazacort (w dawce 0,88 mg/kg masy ciała). Założono, że koszt prednizonu jest pokrywany przez świadczeniobiorcę, a koszt deflazacortu finansowany w ramach importu docelowego.

Komentarz AOTMiT

Zgodnie z danymi z Obwieszczenia MZ z dnia 27.06.2019 r. prednizon nie jest refundowany w DMD. Jest natomiast refundowany we wszystkich zarejestrowanych na dzień wydania decyzji wskazaniach, w tym m. in. w chorobach reumatycznych, a także we wskazaniach pozarejestacyjnych w tym m.in. w miastennii; zespole miastennicznym; miopatii zapalnej oraz neuropatii zapalnej. W związku z powyższym możliwa jest sytuacja, że pacjenci z nmDMD stosują prednizon finansowany w innym wskazaniu. Ponadto zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ lek prednizon jest finansowany u pacjentów z rozpoznaniem szerszym niż oceniane – w dystrofii mięśniowej (ICD.10 – G.71.0). Nie mniej jednak z racji tego, że kortykosteroidy są stosowane zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora pominięcie ich w modelu nie wpływa znacząco na wyniki.

Zgodnie z danymi zawartymi w opracowaniu OT.4311.9.2019 (nr zlec. 123/2018 w BIP AOTMiT), dotyczącym refundacji leku Calcort (deflazacort) w ramach importu docelowego, ww. produkt leczniczy w okresie czerwiec 2016 r. – czerwiec 2019 r. był sprowadzony dla 4-6 pacjentów ze wskazaniem „dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania prednizonu” (brak informacji odnośnie obecności lub braku mutacji nonsensownej w genie dystrofiny u tych pacjentów). Powyższe dane sugerują, że ze względu na ograniczenia dostępności deflazacort jest rzadko stosowany. Przyjęty w modelu wnioskodawcy odsetek pacjentów stosujących deflazacort na poziomie 25%, przy założeniu wielkości populacji docelowej w AWB wynoszącej 20 pacjentów w I roku refundacji, odpowiada liczbie 5 pacjentów stosujących ten lek, co jest zbliżone do danych o refundacji w ramach importu docelowego. Ponadto koszty stosowania kortykosteroidów są relatywnie niskimi kosztami ponoszonymi w niniejszej analizie ekonomicznej, w związku z czym przyjęcie innego odsetka nie wykazałoby znaczących różnic w ponoszonych kosztach leczenia zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora.

**Tabela 31. Koszt kortykosteroidów w przeliczeniu na cykl na kilogram masy ciała**

| Substancja czynna | Odsetek chorych stosujących | Koszt [PLN]                      |                     |
|-------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------|
|                   |                             | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna |
| Prednizon         | 75%                         | 0,00                             | 6,62                |
| Deflazacort       | 25%                         | 21,86                            | 22,57               |
| <b>Ogółem</b>     | 100%                        | 5,46                             | 10,61               |

Koszty przepisania i wydania leków

Jako koszt przepisania i wydania kortykosteroidów uwzględniono koszt jednej wizyty specjalistycznej na trzy miesiące. Koszt ten wyznaczono w oparciu o koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) zgodnie z Zarządzeniem NFZ 88/2019/DSOZ – 34,00 PLN.

Jako koszt przepisania i wydania atalurenu uwzględniono przyjęcie w trybie ambulatoryjnym raz na trzy miesiące. Koszt ten wyznaczono w oparciu o koszt świadczenia 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu zgodny z Zarządzeniem NFZ 124/2018/DGL, tj. 108,16 PLN.

W celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów po stronie interwencji przyjęto, że do czasu utraty zdolności chodzenia w ramach tej wizyty będzie także wydana recepta na kortykosteroidy.

#### Koszt monitorowania

Z racji tego, że monitorowanie po stronie zarówno komparatora jak i interwencji obejmuje szereg badań z różnych dziedzin medycyny założono, że w ramach monitorowania chorzy będą wymagali hospitalizacji 2 razy w roku. Założono, że hospitalizacja będzie rozliczana w ramach JGP „A32F Choroby mięśni”. wycenionej zgodnie z Zarządzeniem NFZ 77/2019/DSOZ. Ponadto w ramieniu interwencji uwzględniono koszt zakwalifikowania do PL, wyceniony jako świadczenie Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultra rzadkich zgodnie z Zarządzeniem 124/2018/DGL - 338 PLN.

**Tabela 32. Koszt monitorowania**

| Kod JGP                      | Wartość punktowa | Liczba hospitalizacji na rok | Koszt świadczenia roczny (PLN) | Koszt świadczenia na cykl (PLN) |
|------------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| A32F Choroby mięśni <66 r.ż. | 3543             | 2,00                         | 7086,00                        | 1771,50                         |

#### Koszt fizjoterapii

W modelu przyjęto, że chory odbywa jedną sesję fizjoterapii w tygodniu niezależnie od przyjmowanej interwencji. Koszt fizjoterapii oszacowano na podstawie Zarządzenia NFZ 85/2019/DSOZ oraz Informatora o umowach NFZ.

**Tabela 33. Koszt fizjoterapii**

| Kod produktu    | Nazwa świadczenia                                                                                                                                                                                                               | Wartość punktowa w warunkach ambulatoryjnych | Jednorazowy koszt świadczenia | Średni koszt świadczenia na cykl (PLN) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| 5.11.04.0000073 | indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) – nie mniej niż 30 min. | 28                                           | 28,73                         | 344,76                                 |

#### Koszty utraty zdolności chodzenia

W kosztach utraty zdolności chodzenia uwzględniono koszt wózka inwalidzkiego, wspomaganie oddychania oraz operacji skoliozy.

Ceny wózków ręcznych oraz elektrycznych zaczerpnięto z portalu niepełnosprawni.pl. Częstość wymiany wózków inwalidzkich, tj. raz na 3 lata w przypadku wózków dziecięcych (zarówno ręcznych jak i specjalnych), raz na 4 lata w przypadku wózków specjalnych (np. elektrycznych) dla dorosłych oraz raz na 5 lat w przypadku wózków ręcznych dla dorosłych, a także dofinansowanie z NFZ oszacowano zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wyrobów medycznych.

**Tabela 34. Kwartalny koszt wózka inwalidzkiego w analizie podstawowej**

| Rodzaj wózka      | Perspektywa płatnika publicznego (PLN) |              | Perspektywa wspólna (PLN) |              |
|-------------------|----------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
|                   | Wiek < 18 lat                          | Wiek ≥18 lat | Wiek < 18 lat             | Wiek ≥18 lat |
| Wózek ręczny      | 50,00                                  | 30,00        | 370,42                    | 222,25       |
| Wózek elektryczny | 250,00                                 | 187,50       | 2073,13                   | 1554,84      |
| Ogółem            | 142,50                                 | 101,13       | 1147,79                   | 818,24       |

W analizie wrażliwości założono, że na zakup wózka inwalidzkiego wszyscy chorzy otrzymują dofinansowanie z Powiatowego Centrum Pomocy Rodzinie (PCPR) w wysokości 150% kwoty limitu finansowania ze środków publicznych. Dofinansowanie to wliczono w koszty w płatnika publicznego. Uwzględnienie tych kosztów w perspektywie płatnika publicznego nie wpływa znacznie na wyniki.

W analizie założono wentylację mechaniczną w warunkach domowych, rozliczaną zgodnie z Zarządzeniem NFZ 73/2018/DSOZ w ramach świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie. Koszt kwartalny wyniósł 13 840,41 PLN i został wyceniony na podstawie Informatora o umowach. Dodatkowo w celu walidacyjnym wyceniono koszt kwartalny wentylacji na oddziale szpitalnym, na podstawie świadczenia przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale wycenionego zgodnie z Zarządzeniem NFZ

134/2018/DSOZ – 30 772,31 PLN. Koszt kwartalny wentylacji w warunkach domowych jest niższy niż koszt wentylacji w warunkach szpitalnych, w związku z tym wnioskodawca uznał przyjęte oszacowania za konserwatywne.

#### Komentarz analityka Agencji

Ze względu na fakt, że pacjenci po stronie komparatora w modelu spędzają przeciętnie więcej czasu w stanach wymagających wentylacji, analitycy Agencji zgadzają się, że uwzględnienie niższego kosztu wentylacji jest podejściem konserwatywnym i akceptowalnym.

Koszt operacji skoliozy oszacowano jako jednorazowy koszt rozliczany w ramach JGP H52 – Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów, zgodnie z Zarządzeniem NFZ 77/2019/DSOZ na 15 040 PLN.

Ponadto w analizie uwzględniono także koszty opieki długoterminowej i pielęgnacyjnej – 29,84 PLN oraz rehabilitacji leczniczej – 1,09 PLN, które oszacowano na podstawie Informatora o umowach.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

W ramach przeglądu systematycznego w AKL nie odnaleziono badań, w których jakość życia została oceniona za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub innych miar bezpośrednich. Jakość życia chorych w modelu określono na podstawie publikacji Landfeldt 2014 oraz Landfeldt 2015. Założono, że spadek użyteczności związany ze skoliozą jest równy różnicy pomiędzy jakością życia wstanie wczesnym niechodzącym a późnym niechodzącym. W modelu uwzględniono także spadek użyteczności opiekunów na poziomie -0,22 (spadek użyteczności w wysokości 0,11 dla obu rodziców).

**Tabela 35. Użyteczność wykorzystana w modelu**

| Stan zdrowia                                                 | Bazowa użyteczność | Obniżka ze względu na skoliozę | Obniżka jakości życia opiekunów | Razem* |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------|
| Wczesny chodzący                                             | 0,75               | 0,0                            | 0,0                             | 0,75   |
| Późny chodzący                                               | 0,65               | 0,0                            | 0,0                             | 0,65   |
| Niechodzący                                                  | 0,24               | 0,0                            | -0,22                           | 0,02   |
| Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego               | 0,10               | 0,0                            | -0,22                           | - 0,12 |
| Niechodzący ze skoliozą                                      | 0,24               | -0,09                          | -0,22                           | - 0,07 |
| Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego i ze skoliozą | 0,10               | -0,09                          | -0,22                           | - 0,21 |

\*W Tabeli 4. w AE wnioskodawcy w zestawieniu tabelarycznym na str. 54 nie podano zsumowanej wartości użyteczności w danym stanie z uwzględnieniem spadku użyteczności opiekunów, który to spadek uwzględniono w kalkulatorze.

#### Komentarz AOTMiT

Uwzględniony w analizie spadek użyteczności opiekunów jest właściwym podejściem jedynie w perspektywie społecznej – nie powinien zostać uwzględniony w modelu w wariantach podstawowym w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. Uwzględnienie spadku użyteczności znacząco wpływa na wyniki analizy, co wykazano w analizie wrażliwości (patrz rozdział 5.2.3). Obniżenie jakości życia opiekunów następuje w stanach: niechodzący, niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego, niechodzący ze skoliozą, niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego i ze skoliozą, do których to pacjenci leczeni w modelu BSC przechodzą wcześniej i dłużej w nich przebywają niż pacjenci leczeni ATA+BSC (patrz Tabela 29). Obniżenie użyteczności następuje w obu ramionach w modelu, jednak w ramieniu BSC przyczynia się do znaczniejszego obniżenia wartości QALY niż w ramieniu ATA+BSC.

#### **Dyskontowanie**

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA. W analizie wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i efektów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej

| Parametr                   | bez RSS    |            | z RSS      |            |
|----------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                            | ATA+BSC    | BSC        | ATA+BSC    | BSC        |
| <b>Perspektywa NFZ</b>     |            |            |            |            |
| Koszt leczenia [zł]        | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt inkrementalny [zł]   | [redacted] |            | [redacted] |            |
| Efekt [QALY]               | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [redacted] |            | [redacted] |            |
| ICUR [zł/QALY]             | [redacted] |            | [redacted] |            |
| <b>Perspektywa wspólna</b> |            |            |            |            |
| Koszt leczenia [zł]        | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt inkrementalny [zł]   | [redacted] |            | [redacted] |            |
| Efekt [QALY]               | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [redacted] |            | [redacted] |            |
| ICUR [zł/QALY]             | [redacted] |            | [redacted] |            |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATA+BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ATA+BSC vs BSC wyniósł w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS [redacted] PLN, a z uwzględnieniem RSS [redacted] PLN. W perspektywie wspólnej wartości ICUR są zbliżone do podanych powyżej w perspektywie płatnika publicznego – [redacted] PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS. Wszystkie ww. wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano istotne statystycznie różnice dla wybranych punktów końcowych na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową, jak i analizę wielokierunkową.

#### Analiza jednokierunkowa

Zgodnie z modelowaniem w oparciu o dane z rejestru STRIDE opóźnienie utraty chodzenia wynikające z zastosowania ATA+BSC wynosi [redacted]. Jest to o ponad [redacted] niż wynikało to z modelowania opartego na wyniku testu 6MWT. Skutkuje to obniżeniem kosztów stosowania ATA, wynikającym z krótszego okresu stosowania ze względu na niższy wiek utraty zdolności chodzenia, a także spadkiem QALY po stronie wnioskowanej interwencji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w tym scenariuszu dochodzi do wzrostu QALY po stronie komparatora. Wpływa to na spadek wartości inkrementalnej QALY względem scenariusza podstawowego. Spadek wartości inkrementalnej QALY jest na tyle duży, że przekłada się to na znaczny wzrost wartości ICUR pomimo obniżenia kosztów ponoszonych na refundację atalurenu.

#### Analiza wielokierunkowa

Przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS. Uwzględnione parametry i ich rozkłady wraz ze źródłem danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

| Zmienna    | Rozkład    | Parametry rozkładu | Źródło danych |
|------------|------------|--------------------|---------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted]         | [redacted]    |
| [redacted] | [redacted] | [redacted]         | [redacted]    |
| [redacted] | [redacted] | [redacted]         | [redacted]    |

[redacted] W analizie oszacowano 95% przedział ufności dla wyniku ICUR. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej.

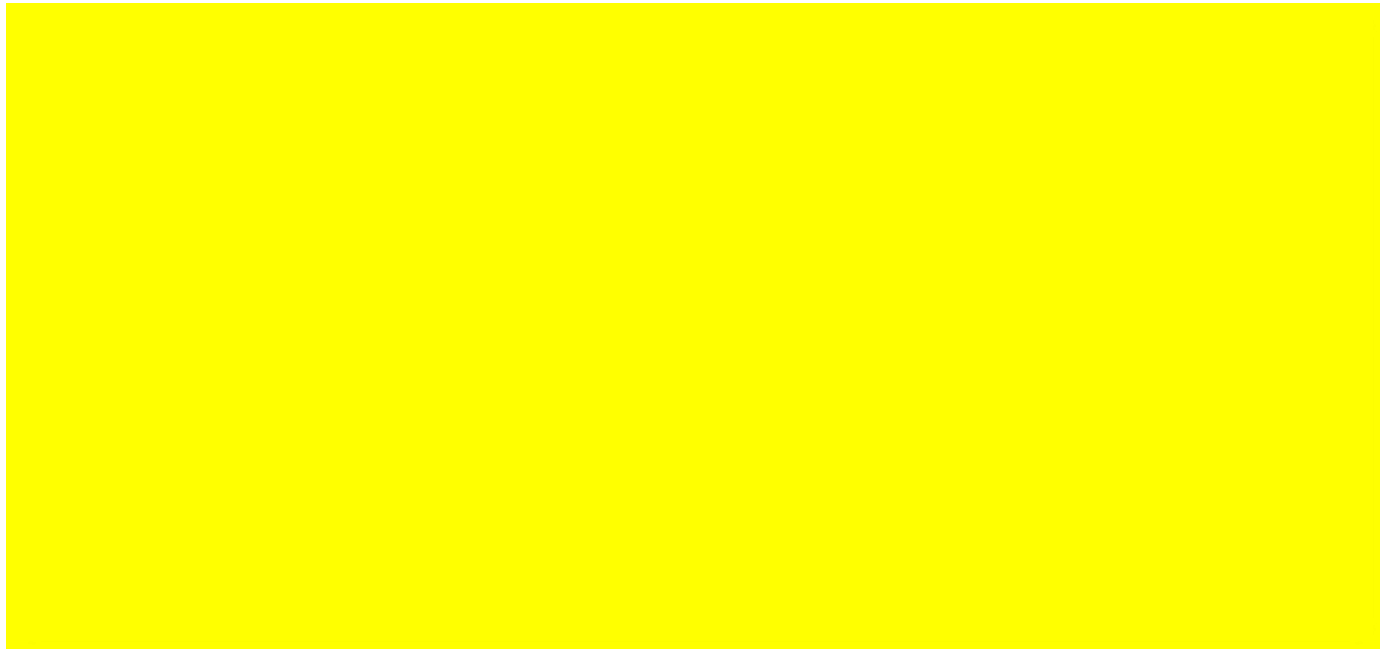
Tabela 38. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

| Kategoria                                                      | ICUR (PLN/QALY) | Inkrementalne QALY | Inkrementalny koszt (PLN) |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|
| Wartość z analizy podstawowej                                  | [redacted]      | [redacted]         | [redacted]                |
| Średnia wartość wyniku w wielokierunkowej analizie wrażliwości | [redacted]      | [redacted]         | [redacted]                |

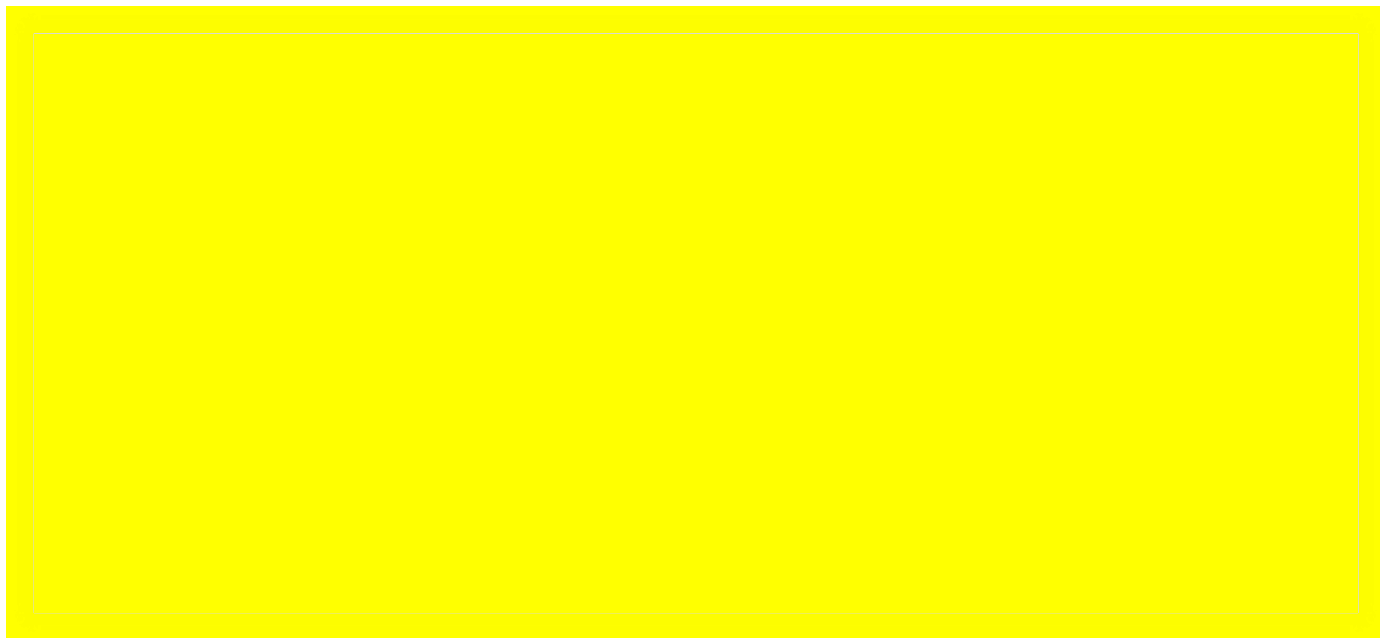


| Kategoria                            | ICUR (PLN/QALY) | Inkrementalne QALY | Inkrementalny koszt (PLN) |
|--------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|
| Dolna granica 95% przedziału ufności |                 |                    |                           |
| Górna granica 95% przedziału ufności |                 |                    |                           |

Wykres 1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – rozkład wyników z RSS



Wykres 2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu z RSS – krzywa akceptowalności



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr                                                                                                                           | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?                                                 | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                               | ?                          | Populacja uwzględniona w modelu obejmowała pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, czyli została określona zgodnie z wnioskiem. Wiek początkowy pacjentów uwzględniony w modelu - [ ] jest jednak wyższy niż wiek, od którego pacjenci zgodnie z treścią PL mogą stosować ATA. (patrz rozdział 5.3.1).                                                                                                                                                          |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                             | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?                                                                    | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?                                                                | TAK                        | Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-konsekwencji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?                                                    | ?                          | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy przeprowadzono zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Perspektywę wspólną uwzględniono ze względu na nierefundowane produkty lecznicze stanowiące BSC. W obu wspomnianych perspektywach poczyniono jednak założenia właściwe perspektywie społecznej. (patrz rozdział 5.3.1).                                                                                                                                                                                                        |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?                                                                                            | ?                          | Przyjęto horyzont 50-letni (dożywni). Przyjęcie dożywniego horyzontu czasowego jest uzasadnione, gdyż wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Przyjęte w analizie modelowanie dotyczące przeżycia pacjentów powoduje jednak, że żyją oni dłużej niż wskazywałyby na to dane epidemiologiczne. W związku z tym należałoby rozważyć wartości parametrów zastosowanych rozkładów (przy zachowaniu kształtu rozkładu), dla których oczekiwany wiek zgonu będzie odpowiadał danym epidemiologicznym. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?      | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?                                                                          | TAK                        | Zgodnie wytycznymi AOTMiT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?                                           | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?                                                                         | ?                          | Uzasadniono wybór zestawów użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów w modelu, jednakże w wariancie podstawowym analizy uwzględniono użyteczności stanów zdrowia opiekunów, a dokładnie jej spadek, co jest właściwe jedynie perspektywie społecznej (patrz rozdział 5.3.1).                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?                                                                                            | TAK                        | Przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

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

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *Proces chorobowy zasymulowano uwzględniając 6 stanów opisanych w rozdziale 8.1. AE wnioskodawcy. Nie istnieje uniwersalnie akceptowany sposób modelowania progresji DMD. Uwzględnione stany zdrowia*

obejmują najbardziej istotne zdarzenia z klinicznego i finansowego punktu widzenia. (Ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę również w AE w 2016 r.)

- *Oszacowano przeciętną korzyść zdrowotną dla chorych stosujących ataluren, tj. opóźnienie utraty zdolności chodzenia wykorzystując dane z badań 007 i 020 dotyczących wyników testu sześciominutowego marszu. Wyniki te ekstrapolowano i uzyskano różnicę w czasie do utraty zdolności chodzenia pomiędzy atalurem, a leczeniem objawowym. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA oszacowano poprzez przesunięcie krzywej dla BSC o wartość odpowiadającą różnicy w czasie do utraty zdolności chodzenia.*

#### Komentarz analityka Agencji

Przełożenie wyników testu 6MWD na długoterminową skuteczność leku jest postępowaniem uzasadnionym w modelu, nie mniej stanowi poważne ograniczenie analizy, na co analitycy Agencji wskazywali także w AWA Translarna OT.4351.33.2016.

Zdaniem analityków Agencji modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia na podstawie danych z rejestru jest bardziej wiarygodne niż modelowanie na podstawie wyniku 6MWD. Opiera się ono na danych dotyczących rzeczywistej utraty zdolności chodzenia u pacjentów leczonych atalurem względem nieleczonych atalurem w okresie obserwacji  $\geq 5$  lat – tj. wiek pacjentów tracących zdolność samodzielnego poruszania się oraz odsetków tych pacjentów. Do wyników analizy należy podchodzić ostrożnie tym bardziej, że zgodnie z informacją podaną w AE wnioskodawcy przejście do stanu niechodzący wpływa na progresję do kolejnych stanów zdrowotnych, wymagających wspomagania oddechowego, zabiegu operacyjnego skoliozy lub zarówno wspomagania oddechowego jak i operacji skoliozy, które to stany generują największe koszty oraz są związane ze znacznym spadkiem jakości życia.

- *Przeprowadzone badanie kliniczne nie trwało wystarczająco długo, aby uzyskać dane pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństw przejść chorego do poszczególnych stanów. W związku z tym, w modelu prawdopodobieństwa przejść ze stanu, w którym chory nie chodzi do pozostałych stanów (NA+VA, NA+S lub NA+VA+S) określono w oparciu o dane z publikacji Humbertclaude 2012. Opublikowane dane pochodziły z francuskiej bazy dystrofinopatii i obejmują 278 pacjentów z DMD. (...) Nie odnaleziono żadnych badań mówiących o tym, jakie jest prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu, w którym jednocześnie wymaga wspomagania oddechowego oraz ma skoliozę, stąd prawdopodobieństwo to uzyskano przy użyciu kombinacji prawdopodobieństw przejść dla stanu, w którym chory wymaga wspomagania oddechowego oraz stanu ze skoliozą.*

#### Komentarz analityka Agencji

Oszacowanie prawdopodobieństwa przejść ze stanu niechodzący do pozostałych zostało oparte na danych z publikacji Humbertclaude 2012, w której pacjenci nie stosowali wnioskowanej interwencji, a ponadto dane dotyczyły szerszej populacji – pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a (DMD), a nie tylko DMD powodowaną mutacją nonsensowaną (nmDMD). Oszacowane prawdopodobieństwa przejść na podstawie wyżej opisanych danych cechuje się niepewnością. Ponadto prawdopodobieństwo przejścia do stanu, w którym jednocześnie wymagane jest zastosowanie wspomagania oddechowego oraz występuje skolioza zostało oszacowane przy użyciu kombinacji prawdopodobieństw dwóch odrębnych stanów, co również powoduje niepewność wyników.

- *W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych. Dane z badania 007 sugerują, że ataluren ma bardzo korzystny profil bezpieczeństwa – nie było żadnych istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych pomiędzy ramieniem ATA+BSC i BSC. Działania niepożądane, które wystąpiły nie miały istotnego wpływu na koszt opieki medycznej i jakość życia chorego. (Ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę również w AE w 2016 r.)*

#### Komentarz analityka Agencji

W modelu założono brak różnic w zakresie występowania działań niepożądanych – nie uwzględniono pogorszenia jakości życia oraz nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na brak IS różnic dla większości działań niepożądanych. Nie mniej jednak w badaniu 020 występowały pewne różnice między interwencjami w zakresie działań niepożądanych, tj. biegunka i krwimocz występowały IS częściej w grupie ATA, a zaparcia IS częściej w grupie PLC, średnie stężenie cholesterolu i trójglicerydów wzrosło bardziej w grupie ATA niż w grupie PLC. Również ciśnienie tętnicze wzrosło znacznie w grupie ATA, jednak nie odnotowano IS różnic między interwencjami. Biorąc pod uwagę powyższe, nieuwzględnienie działań

niepożądanych oraz pominięcie ich kosztów leczenia może stanowić ograniczenia analizy, wpływając na niepewność wyników.

- *Nie uwzględniono innych przyczyn dyskontynuacji leczenia, z wyjątkiem utraty zdolności chodzenia. W badaniu 007 było niewiele dyskontynuacji. Występowanie innych powodów przerwania leczenia w praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.* (Ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę również w AE w 2016 r.)
- *Przestrzeganie leczenia wynosi 100%. W badaniu 0007 przestrzeganie leczenia wynosiło 97%, w związku z tym nieprzestrzeganie regularnego przyjmowania dawek jest mało prawdopodobne w praktyce klinicznej i zostało pominięte.* (Ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę również w AE w 2016 r.)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W wariacie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej poczyniono założenia właściwe jedynie perspektywie społecznej – w modelu uwzględniono spadek użyteczności opiekunów, co zostało uznane jako ograniczenie już w 2016 r. (AWA Translarna OT.4351.33.2016). Z racji tego, że obniżenie jakości życia opiekunów następuje w stanach, do których pacjenci leczeni BSC przechodzą wcześniej i dłużej w nich przebywają niż pacjenci leczeni ATA+BSC, pomimo uwzględnienie spadku użyteczności w obu ramionach w modelu, w ramieniu BSC przyczynia się do znaczącego obniżenia wartości QALY niż w ramieniu ATA+BSC. Ma to wpływ na wzrost wartości inkrementalnej QALY, a w konsekwencji obniżenie wartości ICUR. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych w analizie podstawowej uwzględniono spadek użyteczności mniejszej liczby opiekunów – 2 zamiast 3. W analizie wrażliwości uwzględniono spadek użyteczności 3 opiekunów i 1 opiekuna.
- Uwzględniony w modelu wiek początkowy pacjentów – [ ] odbiega od wieku populacji, w której ataluren zacznie być stosowany, na co zwrócono uwagę także w szkockiej rekomendacji SMC 2016, która dotyczyła wskazania obejmującego pacjentów od 5-tego roku życia. Wiek ten jest średnim wiekiem pacjentów z badań 007 i 020 włączonych do AKL, których wyniki uwzględniono w modelowaniu AE. Biorąc pod uwagę powyższe, uwzględnienie takiego wieku początkowego w modelu wydaje się słuszne. Nie mniej jednak zgodnie z treścią programu lekowego ataluren będzie mógł być stosowany u pacjentów od drugiego roku życia. Ponadto zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę diagnoza choroby najczęściej następuje w piątym roku życia chorego (APD str. 14). W związku z tym populacja w modelu może nie pokrywać się w pełni z populacją wnioskowaną. W analizie skuteczność modelowano w oparciu o wyniki dla punktu końcowego 6MWD, którego nie oceniano w badaniu 030, w którym udział wzięli chorzy z nmDMD w wieku 2-5 lat. Z tego względu nie jest możliwe modelowanie wydłużenia czasu do utraty chodzenia w młodszej niż uwzględniona w badaniach 007 i 020 populacji. Rozpoczęcie leczenia atalurem w młodszym wieku niż uwzględniony w modelu generowałoby wyższe koszty po stronie ocenianej interwencji. Biorąc pod uwagę możliwość wydłużenia czasu do utraty chodzenia u pacjentów zaczynających przyjmowanie atalurenu wcześniej niż założono w modelu, rzeczywiste koszty po stronie interwencji mogą być jeszcze wyższe. W przywołanej rekomendacji SMC 2016, zwrócono uwagę, że przyjęcie niższego wieku pacjentów rozpoczynających terapię w modelu – 5 lat spowodowało wzrost wartości ICER.
- W modelu nie uwzględniono wszystkich możliwych kosztów różniących. Zgodnie z danymi z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi pacjenci z nmDMD oprócz uwzględnionego w modelu leczenia kortykosteroidami, stosują również leczenie kardiologiczne. Poza wózkami inwalidzkimi, korzystają także ze sprzętu ortopedycznego. Koszty leków kardiologicznych oraz sprzętu ortopedycznego zostały pominięte w analizie. Jednocześnie wnioskodawca nie ujął tych kosztów w kosztach nieróżniących.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- *Dane z badania obejmującego 48 tygodni ekstrapolowano w celu oszacowania czasu utraty zdolności chodzenia za pomocą modelu nieliniowego. Model nieliniowy został wskazany przez ekspertów klinicystów jako najbardziej wiarygodny.*

#### Komentarz AOTMiT

Wątpliwości analityków wzbudza jednak wartość wydłużenia czasu utraty zdolności chodzenia u pacjentów przyjmujących ataluren w stosunku do BSC wynikająca z modelu nieliniowego – 7,1 roku. Wartość ta wynikająca z ekstrapolacji wyniku 6MWD wydaje się być zawyżona. Eksperti kliniczni w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę na potrzeby wniosku refundacyjnego z 2016 r. (OT.4351.33.2016) odpowiedzieli twierdząco na pytania, „czy wnioskowanie na podstawie wyników testu 6MWD jest uzasadnione” oraz „czy otrzymane szacunki są prawdopodobne”, przy czym dwóch z czterech ekspertów

wskazało, że szacunki są prawdopodobne jedynie w przypadku modelu nieliniowego. Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe pytania są pytaniami zamkniętymi, wymagającymi od ekspertów potwierdzenia lub zaprzeczenia. W ankiecie nie skierowano do ekspertów pytania otwartego dotyczącego wpływu ATA na przedłużenie czasu do utraty chodzenia, w którym mogliby oni zaprezentować własne stanowisko w tej sprawie. Ponadto zgodnie z jedną opinią eksperta otrzymaną przez AOTMiT przy ocenie wniosku refundacyjnego z 2016 r. (OT.4351.33.2016), przedłużenie czasu do utraty chodzenia u pacjentów stosujących ATA vs BSC może wynosić ok. 2 lat. Pozostali eksperci wskazali na brak możliwości oszacowania opóźnienia czasu utraty zdolności chodzenia. Ponadto w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant dotyczący alternatywnego modelowania czasu do utraty zdolności chodzenia wykorzystując dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania pochodzące z rejestru STRIDE.

- *Dane z międzynarodowego badania są reprezentatywne dla populacji Polski. Dane dotyczące masy ciała pacjentów przyjęto na podstawie danych brytyjskich walidowanych danymi polskimi. Dane brytyjskie okazały się lepiej dopasowane do przeciętnej masy ciała pacjentów z nmDMD stosujących ataluren. W przypadku choroby rzadkiej założenie to nie powinno budzić wątpliwości.*
- *Przeszukano literaturę w celu odnalezienia badań dotyczących prawdopodobieństwa zgonu spowodowanego jedynie DMD w zależności od wieku chorego. Odnaleziono dwie publikacje: Rall 2012 oraz Van den Bergen 2014, w których zostały zaprezentowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla chorych z DMD.(...) Do danych z badania dopasowano funkcje przeżycia w celu ekstrapolacji danych.*

#### Komentarz analityka Agencji

Ze względu na krótki okres obserwacji w stosunku do okresu czasu, dla którego dokonano ekstrapolacji, przebieg krzywej jest niepewny.

- *W publikacji Landfeldt 2015 podano, że użyteczność pacjentów wymagających wentylacji oszacowana za pomocą HUI wynosi 0,1. Ze względu na brak oszacowań przeprowadzonych przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D podaną wartość uwzględniono w analizie jako użyteczność pacjentów wymagających wspomagania oddechowego.*
- *Nie odnaleziono danych opisujących jaki spadek użyteczności towarzyszy pojawieniu się skoliozy u chorego na nmDMD, jednak biorąc pod uwagę jak poważnym problemem jest skolioza oraz jej leczenie, w modelu założono, że użyteczność ulegnie zmniejszeniu. (...) przyjęto, że spadek użyteczności związany ze skoliozą będzie równy różnicy pomiędzy jakością życia w stanie wczesnym niechodzącym a późnym niechodzącym.*
- *Oczekiwana długość życia chorych w modelu jest wyjątkowo wysoka w porównaniu do danych literaturowych. Taki stan rzeczy jest spowodowany wolno wygasającymi krzywymi przeżycia dopasowanymi do danych z publikacji Rall 2012. Niniejszy model nie jest całkowicie wolny od tego problemu, dlatego też należy uznać to za rzeczywiste ograniczenie analizy. Niemniej jednak testowanie danych z innych źródeł i innych funkcji parametrycznych nie zmieniło istotnie wyników, dlatego też należy uznać, że analizę wykonano w oparciu o najlepsze dostępne dane w zakresie śmiertelności.*

#### Komentarz analityka Agencji

Zgodnie z informacjami podanymi w APD wnioskodawcy *średnia przewidywana długość życia chorych na DMD (...) na początku lat 90. (...) wydłużyła się i wynosiła ok. 25 lat, a chorzy mają szansę dożyć 30-40 lat* Otrzymane w modelu AE średnie wartości przeżycia pacjentów w ramieniu BSC, stanowią wartości zawyżone. W 2016 r. analitycy Agencji w AWA Translarna OT.4351.33.2016 w ograniczeniach AE również wskazali, że wiek do jakiego dożywają pacjenci odbiega od danych literaturowych. W AW wnioskodawca testował wariant, w którym zastosowano inny rozkład śmiertelności – log-logistyczny (log-normlany zastosowano w wariancie podstawowym) oraz wariant, w którym korzystano z alternatywnych źródeł danych do oszacowania śmiertelności, tj. krzywej przeżycia Kaplana-Meiera dla chorych z DMD – publikacji Van der Bergen 2014 (z publikacji Rall 2012 korzystano w wariancie podstawowym). Przyjęcie innego rozkładu albo krzywej przeżycia na podstawie innej pozycji literaturowej nie wpływa znacząco na średni wiek przeżycia pacjentów w modelu.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analitycy Agencji zwracają uwagę, że w celu uwzględnienia w modelu skuteczności klinicznej ocenianej interwencji wykorzystano wyniki badania 007 odnoszące się do populacji ITT bądź cITT (populacja obejmująca skorygowane wyniki początkowe u pacjentów po urazie), oszacowane przy użyciu różnych metod



statystycznych. Różnice IS otrzymano jedynie dla części z nich (w każdej z podgrup wykazano jednak istotną klinicznie różnicę na korzyść ATA). Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki analizy dotyczące efektów zdrowotnych charakteryzują się dużą niepewnością.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości. Jako element walidacji modelu uwzględniono również wcześniejszą ocenę zawartą w NICE Ataluren HST (ang. Highly specialised technologies guidance) z 2016 r. oraz Analizę weryfikacyjną Translarna 2016 (OT.4351.33.2016). Ponadto elementem walidacji modelu było przeprowadzenie ankiety wśród ekspertów klinicznych, dotyczącej poprawności założeń modelu. Należy mieć na uwadze jednak, że pytania sformułowane w ankiecie pozwalały jedynie na ogólne stwierdzenie, czy założenia są poprawne, a nie na zweryfikowanie każdego z założeń oddzielnie. W celu oceny, czy model generuje prawdopodobne wyniki klinicznie przygotowano zestawienie niedyskontowanego czasu (liczby lat) spędzonego przez chorego w każdym ze stanów.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający z zastrzeżeniem, że nie wszystkie uwagi zawarte w Analizie weryfikacyjnej Translarna 2016 (OT.4351.33.2016) zostały uwzględnione. Przede wszystkim należy mieć na uwadze, że długoterminowa skuteczność leku uwzględniona w modelu nadal jest ekstrapolacją wyników testu 6MWD z badana trwającego 48 tygodni oraz wybranych testów statystycznych dla tego parametru, a ponadto uwzględnienie spadku użyteczności opiekunów oraz wiek jakiego dożywają pacjenci w modelu stanowią duże ograniczenia analizy. Ww. uwagi zostały szerzej opisane w rozdziale 5.3.1. oraz 5.3.2 niniejszej analizy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja dotycząca poprawności założeń modelu, danych wejściowych wykazała wiele ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Głównym ograniczeniem jest znaczna zmienność wyników analizy (wartości inkrementalnych QALY, ICUR) w zależności od przyjętego modelowania opóźnienia czasu do utraty zdolności chodzenia. Modelowanie na podstawie danych z rejestru [redacted], a modelownie na podstawie wyniku 6MWD na poziomi 7,1. Ponadto w analizie uwzględniono spadek użyteczności opiekunów, co wpływa na wzrost wartości inkrementalnej QALY. W związku z powyższym analitycy Agencji przedstawili dodatkowy wariant, w którym uwzględniono modelowanie opóźnienia czasu do utraty zdolności chodzenia na podstawie danych z rejestru STRIDE oraz nie uwzględniono obniżki użyteczności opiekunów. Szczegółowe wyniki w perspektywie płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy w wariantcie dodatkowym

| Parametr                   | Perspektywa płatnika publicznego z RSS |            |
|----------------------------|----------------------------------------|------------|
|                            | ATA+BSC                                | BSC        |
| Koszt leczenia [zł]        | [redacted]                             | [redacted] |
| Koszt inkrementalny [zł]   | [redacted]                             |            |
| Efekt [QALY]               | [redacted]                             | [redacted] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [redacted]                             |            |
| ICUR [zł/QALY]             | [redacted]                             |            |

W analizowanym wariantcie ICUR dla porównania ATA+BSC vs BSC wynosi w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem [redacted]



## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną, w której porównał schemat ATA+BSC ze schematem BSC przy wykorzystaniu CUA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Translarna w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej

W wielokierunkowej analizie wrażliwości, wykazano, że przy uwzględnieniu zmienności rozkładu testowanych parametrów ICUR

Do wyników analizy ekonomicznej należy podchodzić z ostrożnością ze względu na liczne ograniczenia. Skuteczność

Należy zauważyć, że wymodelowane opóźnienie czasu do utraty chodzenia zakłada zmniejszenie ryzyka powikłań oddechowych i ortopedycznych, a także wydłużenie przeżycia w modelu. Ponadto badania kliniczne uwzględnione w AKL nie trwały wystarczająco długo, aby uzyskać dane pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństw przejść chorego do poszczególnych stanów w modelu, w związku z czym modelowanie oparte jest w dużej mierze na wartościach parametrów czy założeniach zaczerpniętych z opublikowanej literatury – *Humbertclaude 2012, Rall 2012*, a nie bezpośrednio na danych z badań porównujących ocenianą interwencję z komparatorem.

Na niepewność wyników AE składa się także przeciętny wiek jakiego dożywają pacjenci w modelu. Jest on zawyżony w stosunku do epidemiologicznych danych literaturowych. Dzieje się tak ze względu na wolno wygasające krzywe przeżycia w modelu, na co zwrócił uwagę także wnioskodawca. Ponadto w analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono spadek użyteczności opiekunów, który zdaniem analityków Agencji nie powinien być uwzględniany w analizie podstawowej, a jedynie w analizie z perspektywy społecznej. Obniżenie jakości życia opiekunów następuje w stanach, do których pacjenci leczeni BSC przechodzą wcześniej i dłużej w nich przebywają niż pacjenci leczeni ATA+BSC. Z tego względu, choć obniżenie użyteczności następuje w obu ramionach w modelu, w ramieniu BSC przyczynia się do znaczniejszego obniżenia wartości QALY niż w ramieniu ATA+BSC, co wpływa na większy efekt inkrementalny QALY, a w konsekwencji obniżenie wartości ICUR. Na niepewność wyników wpływa także uwzględniony w modelu wiek pacjentów rozpoczynających terapię atalurem – , podczas gdy zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym ataluren miałby być finansowany u chorych chodzących w wieku od 2 lat.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania dla wariantu, w którym uwzględniono modelowanie opóźnienia czasu do utraty zdolności chodzenia na podstawie danych z rejestru STRIDE oraz nie uwzględniono obniżki użyteczności opiekunów.

Wnioski dotyczące kosztowej efektywności ATA+BSC vs BSC nie uległy zmianie względem analizy weryfikacyjnej Agencji z 2016 r. Wartość ICUR nie uległa znacznej zmianie –

Różnice w wartościach QALY wynikają z założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W niniejszej analizie przyjęto krótszy czas opóźnienia utraty zdolności chodzenia 7,1 lat niż w modelu w 2016 r. – 12,2 lata. Ponadto w ocenianej obecnie analizie założono, że użyteczności stanów zdrowia będą takie same w obu ramionach, podczas gdy w 2016 r. przyjęto, że użyteczności w analogicznych stanach zdrowia po utracie zdolności chodzenia w ramieniu technologii wnioskowanej będą wyższe niż w ramieniu komparatora. W niniejszej AWA uwzględniono ponadto spadek użyteczności mniejszej liczby opiekunów niż w analizie w 2016 r. Zmniejszenie kosztów inkrementalnych w ocenianej AWA wynika przede wszystkim z krótszego czasu przyjmowania ocenianej interwencji, co jest konsekwencją uwzględnienia mniejszego opóźnienia czasu do utraty zdolności chodzenia.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

*Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Translarna (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat. Ponadto w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Translarna w przedstawionym wskazaniu.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową stanowią chorzy chodzący w wieku od 2 lat z dystrofią mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Translarna ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Translarna w programie lekowym „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”, w ramach nowej grupy limitowej.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów takich jak udział w rynku leków, liczebność populacji czy alternatywne wartości parametrów zdrowotnych.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie danych pochodzących z: dokumentów EMA (Desygnacja leków sierocych w leczeniu anirii, Desygnacja leków sierocych w leczeniu BMD - dystrofia mięśniowa Becker'a), danych GUS oraz odpowiedzi ekspertów klinicznych.

**Tabela 41. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5)**

| Etap oszacowań |                                                                                                                                                      | Liczebność | Komentarz / źródło danych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A.             | Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana                                                   | ■          | Populację oszacowano jako sumę pacjentów z następującymi wskazaniami:<br>DMD – 25 pacjentów wg wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych;<br>Aniria – populację oszacowano na 769 pacjentów w oparciu o dokument EMA Desygnacja leków sierocych w leczeniu aniridii oraz dane GUS;<br>BMD (dystrofia mięśniowa Becker'a) - populację oszacowano na 769 pacjentów w oparciu o dokument EMA Desygnacja leków sierocych w leczeniu aniridii oraz dane GUS; |
| B.             | Populacja docelowa, wskazana we wniosku                                                                                                              | ■          | Wg wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| C.             | Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana                                                                                   | ■          | „Dane dostarczone przez Zamawiającego”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| D.             | Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją | ■          | Wg wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

**Komentarz analityka Agencji**

Liczebność populacji, która mogłaby być leczona w ramach proponowanego programu lekowego oszacowano jedynie w oparciu o stanowiska eksperckie, niemniej jednak oszacowanie to jest zgodne z danymi z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi dotyczącymi dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

**Dawkowanie**

W analizie wnioskodawcy dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Translarna. *Udziały poszczególnych prezentacji leku zostały oszacowane zgodnie z podaną w ChPL Translarna informacją dotyczącą mocy saşetek, które należy wybrać do przygotowania zalecanych dawek uzależnionych od masy ciała chorego. W związku z tym, że każdemu choremu stosującemu ataluren w scenariuszu nowym przyporządkowano inny wiek a to znajduje odzwierciedlenie w masie ciała, każdy chory stosuje inną kombinację saşetek w horyzoncie czasowym analizy. (...) W związku z tym, że ceny poszczególnych prezentacji leku Translarna są takie same w przeliczeniu na 1 mg atalurenu, w obliczeniach (...) zastosowano uproszczenie w postaci dawkowania opartego o ekwiwalent liczby saşetek 125 mg, które należy wybrać do przygotowania zalecanych dawek zgodnych z masą ciała chorego (2 saşetki 125 mg odpowiadają 1 saşetce 250 mg, 8 saşetek 125 mg odpowiada 1 saşetce 1000 mg).*

**Koszty**

Uwzględniono finansowanie leku Translarna w oddzielnej grupie limitowej. Podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej będzie wyznaczał lek Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

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

W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane wejściowe dla kosztów analogiczne, jak w przypadku analizy ekonomicznej. Szczegóły opisano w ocenie AE (patrz: rozdz. 5.1.2.). Dodatkowo w modelu elektronicznym wnioskodawca wykonał prognozę rocznych kosztów terapii atalurenem dla jednego pacjenta (przy kontynuacji terapii objawowej). Koszty te są porównywalne w kolejnych latach refundacji i wynoszą ok. ■ w wariancie prawdopodobnym analizy (dla terapii objawowej wynoszą ok. ■).

Koszt wnioskowanego leku

Wnioskodawca założył finansowanie leku Translarna w programie lekowym (bezpłatnie) w ramach nowej grupy limitowej. Wysokość limitu finansowania, który został wyznaczony w oparciu o założenie, że opakowanie leku Translarna 125 mg będzie podstawą limitu. Zgodnie z Ustawą refundacyjną: *podstawę limitu w nowej grupie limitowej leków stosowanych w programie lekowym stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania w tej grupie limitowej.* Lek Translarna nie był dotychczas refundowany, a cena hurtowa za jednostkę preparatu jest taka sama dla wszystkich prezentacji leku. Ustawa refundacyjna nie doprecyzowuje, które opakowanie miałyby być podstawą limitu w powyższej sytuacji, w związku z czym nie jest możliwe stwierdzenie, która prezentacja leku będzie stanowić podstawę limitu. Możliwy jest również wariant, w którym opakowanie leku Translarna 250 mg lub 1000 mg będzie stanowić podstawę limitu, jednakże zmiana podstawy limitu nie wpłynie na wydatki płatnika publicznego, ponieważ w przypadku wszystkich wnioskowanych prezentacji leku Translarna cena hurtowa za DDD jest taka sama.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty wnioskowanej technologii medycznej.

**Tabela 42. Zestawienie cen wnioskowanych prezentacji leku Translarna**

| Ilość mg w saaszetce | Liczba saaszetek | Ilość mg w opakowaniu | CZN | UCZ | CHB | WLF | Koszt za 1 mg |         |
|----------------------|------------------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|---------------|---------|
|                      |                  |                       |     |     |     |     | NFZ           | pacjent |
| <b>Bez RSS</b>       |                  |                       |     |     |     |     |               |         |
| 125 mg               | 30               | 3750                  |     |     |     |     |               |         |
| 250 mg               | 30               | 7500                  |     |     |     |     |               |         |
| 1000 mg              | 30               | 30000                 |     |     |     |     |               |         |
| <b>Z RSS</b>         |                  |                       |     |     |     |     |               |         |
| 125 mg               | 30               | 3750                  |     |     |     |     |               |         |
| 250 mg               | 30               | 7500                  |     |     |     |     |               |         |
| 1000 mg              | 30               | 30000                 |     |     |     |     |               |         |

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

**6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy****Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

| Populacja                                                          | I rok | II rok |
|--------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku                       |       |        |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana |       |        |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym     |       |        |

**Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy**

| Kategoria kosztów            | Perspektywa NFZ (bez RSS) |        | Perspektywa NFZ (z RSS) |        |
|------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                              | I rok                     | II rok | I rok                   | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b> |                           |        |                         |        |
| Koszty wnioskowanego leku    |                           |        |                         |        |
| Koszty pozostałe             |                           |        |                         |        |
| Koszty sumaryczne            |                           |        |                         |        |
| <b>Scenariusz nowy</b>       |                           |        |                         |        |
| Koszty wnioskowanego leku    |                           |        |                         |        |

| Kategoria kosztów           | Perspektywa NFZ (bez RSS) |        | Perspektywa NFZ (z RSS) |        |
|-----------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                             | I rok                     | II rok | I rok                   | II rok |
| Koszty pozostałe            |                           |        |                         |        |
| Koszty sumaryczne           |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty inkrementalne</b> |                           |        |                         |        |
| Koszty wnioskowanego leku   |                           |        |                         |        |
| Koszty pozostałe            |                           |        |                         |        |
| Koszty sumaryczne           |                           |        |                         |        |

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Translarna spowoduje wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie bez RSS o ok. w I roku refundacji i o ok. w II roku refundacji, a w wariantcie z RSS o ok. w I roku refundacji i o ok. w II roku refundacji.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone, wobec czego odstąpiono od ich tabelarycznego przedstawiania. Objęcie refundacją leku Translarna spowoduje wydatków z perspektywy wspólnej – w wariantcie bez RSS ok. w I roku refundacji i o ok. w II roku refundacji, a w wariantcie z RSS o ok. w I roku refundacji i o ok. w II roku refundacji. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 16 i Tab. 17 w rozdz. 2.8.2 analizy wnioskodawcy.

**Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: dodatkowe oszacowania wnioskodawcy dla dłuższego horyzontu czasowego**

| Wariant z RSS         | I rok | II rok | III rok | IV rok | V rok | VI rok | VII rok |
|-----------------------|-------|--------|---------|--------|-------|--------|---------|
| Scenariusz istniejący |       |        |         |        |       |        |         |
| Scenariusz nowy       |       |        |         |        |       |        |         |
| Wynik inkrementalny   |       |        |         |        |       |        |         |

Wyniki dodatkowej analizy wnioskodawcy wykonanej dla 7-letniego horyzontu czasowego wskazują, że w kolejnych latach refundacji leku Translarna utrzymuje się wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - w VII roku refundacji w wariantcie z RSS wydatków płatnika będzie niż w I roku refundacji i wyniesie

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

| Parametr                                                                                                                                     | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK                        | Liczebność populacji, która mogłaby być leczona w ramach proponowanego programu lekowego oszacowano jedynie w oparciu o stanowiska eksperckie, niemniej jednak oszacowanie to jest zgodne z danymi z Polskiego Rejestru Pacjentów z chorobami Nerwowo-Mięśniowymi dotyczące dystrofii mięśniowej Duchenne'a (Rozdz. 3.3 AWA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?                                                                                          | ?                          | Uzasadnieniem przyjęcia 2-letniego horyzontu czasowego przedstawione w analizie wnioskodawcy zdaniem analityków Agencji jest niewystarczające. Wg wnioskodawcy „uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest brak alternatywnej technologii refundowanej w rozważanym wskazaniu, w związku z czym lek Translarna powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku (potwierdzają to wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych). Ponadto wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. Dodatkowo, zgodnie z Ustawą o |

| Parametr                                                                                                                                                                                                                         | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                  |                            | refundacji, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.”<br>Należy natomiast zwrócić uwagę, że 2-letni horyzont czasowy przyjęty w BIA nie jest przedziałem czasu wystarczającym do ustalenia równowagi na rynku, ponieważ zgodnie z założeniami Wnioskodawcy, w kolejnym roku analizy populacja pacjentów w dalszym ciągu będzie się zwiększać, co jest spowodowane włączaniem nowych pacjentów, przy małym prawdopodobieństwie wyłączenia pacjentów z udziału w programie (zgodnie z programem lekowym głównym kryterium wyłączenia jest trwała utrata zdolności chodzenia, a zgodnie z modelowaniem wnioskodawcy u pacjentów przyjmujących ataluren następuje ona ok. 7 lat później niż u pacjentów nieleczonych atalurem). |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                                             | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?                                                         | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?                                                                                            | TAK                        | =                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?                                                                                                                       | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?                                                                                                                     | TAK                        | Rozdział 3.1.2.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                           | TAK                        | Rozdział 3.1.2.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?                                                                                                                                                                           | TAK                        | Wskazać, czy przeprowadzono analizy wrażliwości (analizy scenariuszy) i jakie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy podstawowej określono na podstawie wyników badania ankietowego (Rozdział 8.4.). Założono, że oszacowanie wielkości populacji docelowej oparte o opinie ekspertów klinicznych, mających największą wiedzę dotyczącą liczebności chorych w Polsce, jest bardziej wiarygodne niż oszacowanie oparte o dane epidemiologiczne. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne oszacowanie wielkości populacji docelowej oparte o dane epidemiologiczne, które w przypadku chorób rzadkich charakteryzują się zazwyczaj dużą wariancją (ze względu na małą skalę chorobowości). Biorąc pod uwagę to ograniczenie oraz fakt wielokrotnego mnożenia parametrów, które najprawdopodobniej nie są niezależne, należy oczekiwać, że oszacowanie populacji docelowej w



wariacie alternatywnym obarczone jest większą niepewnością niż oszacowanie uwzględnione w analizie podstawowej.

2. W analizie wpływu na budżet stwierdzono ograniczenia związane z oszacowaniem kosztów, które zostały opisane w Analizie ekonomicznej.
3. W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej. Podstawę limitu w nowej grupie limitowej leków stosowanych w programie lekowym stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania w tej grupie limitowej. W związku z tym, że w przypadku wszystkich wnioskowanych prezentacji leku Translarna cena hurtowa za DDD jest taka sama, każda z tych prezentacji może dopełniać ustawowe 100% szacowanego zapotrzebowania w grupie limitowej. Wybór leku stanowiącego podstawę limitu nie będzie mieć zatem wpływu na ceny pozostałych leków w nowej grupie limitowej czy na wyniki analizy. W związku z tym decyzję o wyborze leku Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej należy uznać za zgodną z zapisami Ustawy o refundacji.

#### Dodatkowe ograniczenia wg analityków Agencji:

1. W analizie pominięto koszty leków kardiologicznych – z danych Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi (rozdz. 3.5 AWA), wynika że są stosowane u znacznej liczby pacjentów. Ze względu na fakt, iż u pacjentów przyjmujących ataluren pogorszenie stanu zdrowia, w tym powikłania kardiologiczne następują później niż u pacjentów nieprzyjmujących atalurenu, koszt leków kardiologicznych może być kosztem różniącym. Niemniej jednak biorąc pod uwagę, że stanowiłby on nieznaczną część kosztów całkowitych ponoszonych przez płatnika publicznego, których główną składową stanowi koszt atalurenu, pominięcie kosztów leków kardiologicznych prawdopodobnie nie wpłynęło znacząco na wyniki analizy wnioskodawcy.
2. 2-letni horyzont czasowy przyjęty w analizie podstawowej BIA nie jest przedziałem czasu wystarczającym do oszacowania wpływu decyzji o refundacji leku Translarna na wydatki płatnika publicznego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w kolejnym roku analizy populacja pacjentów w dalszym ciągu będzie się zwiększać, co jest spowodowane włączaniem nowych pacjentów, przy małym prawdopodobieństwie wyłączenia pacjentów z udziału w programie (zgodnie z programem lekowym głównym kryterium wyłączenia jest trwała utrata zdolności chodzenia, a zgodnie z modelowaniem wnioskodawcy u pacjentów przyjmujących ataluren następuje ona ok. 7 lat później niż u pacjentów nieleczonych atalurenem). Biorąc pod uwagę niewielką liczebność populacji docelowej oraz [redacted] leku Translarna, wzrost populacji docelowej w kolejnych latach refundacji ma znaczący wpływ na wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, mimo tego, iż zdaniem wnioskodawcy już w 2-letnim horyzoncie czasowym „równowaga rynkowa zostanie (...) osiągnięta, gdy wszyscy pacjenci zostaną objęci leczeniem”. Zdaniem wnioskodawcy [redacted]

Na konieczność wydłużenia horyzontu czasowego w analizie podstawowej BIA wskazują też wyniki przedstawione dodatkowo w elektronicznym modelu BIA wnioskodawcy (pominięte w samej analizie wnioskodawcy), zgodnie z którymi w VII roku refundacji w wariacie z RSS [redacted] niż w I roku refundacji, podczas gdy w II roku refundacji [redacted] niż w roku I.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 47. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

| Wariant                                                         | Wydatki inkrementalne [mln zł] |            |                       |            |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------|-----------------------|------------|
|                                                                 | Perspektywa NFZ bez RSS        |            | Perspektywa NFZ z RSS |            |
|                                                                 | I rok                          | II rok     | I rok                 | II rok     |
| Scenariusz podstawowy (liczebność populacji: [redacted])        | [redacted]                     | [redacted] | [redacted]            | [redacted] |
| Scenariusz minimalny (liczebność populacji: I rok – [redacted]) | [redacted]                     | [redacted] | [redacted]            | [redacted] |

| Wariant                                                                            | Wydatki inkrementalne [mln zł] |        |                       |        |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                                                                    | Perspektywa NFZ bez RSS        |        | Perspektywa NFZ z RSS |        |
|                                                                                    | I rok                          | II rok | I rok                 | II rok |
| Scenariusz maksymalny (liczebność populacji: ██████████)                           | ██████                         | ██████ | ██████                | ██████ |
| Liczebność populacji docelowej wg danych epidemiologicznych                        | ██████                         | ██████ | ██████                | ██████ |
| Masa ciała pacjentów*                                                              | ██████                         | ██████ | ██████                | ██████ |
| Modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w oparciu o dane z rejestru STRIDE | ██████                         | ██████ | ██████                | ██████ |

\* Modelowanie przy założeniu polskich danych z populacji generalnej. W analizie wnioskodawcy dane wnioskodawcy dotyczące masy ciała pacjentów stosujących ataluren w Polsce porównano z danymi dotyczącymi masy ciała osób płci męskiej w Polsce (*Stan zdrowia ludności polski w 2014 r., Waga i nadwaga Polaków*), w Wielkiej Brytanii (*RCPCH 2013*) oraz w USA (*Odgen 2004*). Następnie w wariacie podstawowym analizy wybrano trend najlepiej opisującego relację wieku i masy ciała dla chorych na nmDMD – na podstawie wizualnej oceny wykresów stwierdzono, że dane z Wielkiej Brytanii najlepiej odzwierciedlają przeciętną masę ciała chorych z nmDMD.

Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości nie wpłynęły znacząco na wyniki analizy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które mogłyby znacząco wpłynąć na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na ████████ wydatków płatnika o ok. ok. ████████ i ████████ odpowiednio w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego Translarna przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz odpowiednio o ████████ i ████████ bez uwzględnienia zaproponowanego RSS. Główną składową kosztów jest cena wnioskowanego leku.

Kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Oszacowana populacja docelowa jest [redacted] niż populacja z wniosku refundacyjnego z 2016 r. (OT.4351.33.2016), pomimo rozszerzenia programu lekowego o pacjentów w wieku 2-5 lat względem poprzedniego wniosku. Z tego względu też, a także w związku [redacted], wydatki płatnika publicznego oszacowane w aktualnej analizie [redacted] niż wydatki oszacowane w analizie z 2016 r. Jednakże biorąc pod uwagę dane Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi otrzymane przez Agencję, wydaje się, że obecne założenie wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji może odzwierciedlać polską sytuację kliniczną, a szacunki dotyczące populacji we wniosku refundacyjnym z 2016 r. były [redacted].

Należy jednak zwrócić uwagę, że przyjęty w analizie podstawowej 2-letni horyzont nie jest przedziałem czasu wystarczającym do oszacowania całkowitego wpływu potencjalnej decyzji o refundacji leku Translarna na wydatki płatnika publicznego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w kolejnych latach analizy populacja pacjentów w dalszym ciągu będzie się zwiększać, co jest spowodowane włączaniem nowych pacjentów, przy jednoczesnym małym prawdopodobieństwie wyłączenia pacjentów z udziału w programie. Biorąc pod uwagę niewielką liczebność populacji docelowej oraz [redacted] leku Translarna, wzrost populacji docelowej w kolejnych latach refundacji ma znaczący wpływ na dalszy [redacted] kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata). Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

**Tabela 48. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej**

| Kategoria                                                       | 2-letni horyzont czasowy |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Razem wyniki inkrementalne AWB (scenariusz maksymalny bez RSS)  |                          |
| Oszczędności związane z wprowadzeniem proponowanego rozwiązania |                          |
| Różnica                                                         |                          |

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

Dwuletnie oszczędności dla NFZ wyniosą łącznie

Przedstawione w analizie wnioskodawcy rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Translarna (ataluren) w ramach programu lekowego, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że zostaną wprowadzone przez Ministra Zdrowia.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego „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)”. Natomiast według opinii Katarzyny Kozłowskiej - Przewodniczącej Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych: „Należy umożliwić podawanie leku Translarna (atalurenium) dla pacjentów DMD z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, którzy brali udział w trialach klinicznych w Polsce i podawano im lek Translarna, a utracili już zdolność chodzenia w związku z postępem choroby”.

Ponadto zdaniem dr hab. n. med. Ewy Emich-Widery - Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej, w ramach programu lekowego powinny być wykonywane „badanie stężenia trójglicerydów co 6 miesięcy, ocena ciśnienia tętniczego krwi niezależnie od przyjmowania lub nie kortykosteroidów”.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Translarna (ataluren) we wskazaniu leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.06.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Translarna, ataluren. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 2 pozytywne warunkowe i 3 rekomendacje negatywne. Odnalezione rekomendacje w większości dotyczą stosowania atalurenu u dzieci od 5 lat, gdyż na dzień wydania rekomendacji zarejestrowane wskazanie obejmowało chorych od 5 roku życia. Po rozszerzeniu wskazania o dzieci od 2 r.ż. jedynie AWMSG wydało rekomendację dla tej populacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak alternatywy terapeutycznej, niemniej podaje się także informację o niewielkich korzyściach płynących ze stosowania ocenianej interwencji. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niedostateczne wykazanie skuteczności oraz brak wystarczającego uzasadnienia stosunku kosztów do korzyści. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Translarna (ataluren)**

| Organizacja, rok  | Wskazanie                                                                                                                           | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AWMSG 2019        | Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 do 5 lat* | <b>Rekomendacja pozytywna</b><br>Rekomendacja obowiązuje tylko w przypadku zatwierdzonego PAS (Patient Access Scheme) lub w przypadku, gdy cena leku jest równoważna lub niższa niż cena zatwierdzona w ramach PAS.<br>W raporcie do rekomendacji powołano się na rekomendację NICE z 2016 r. dotyczącą populacji pacjentów, rekomendację AWMSG z 2016 r. oraz wyniki badania 030. Podano także informację, że zostały spełnione kryteria dotyczące rozszerzenia wskazania.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| AWMSG 2016        | Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat       | <b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b><br>W 2016 r. AWMSG przyjął rekomendację NICE z 2016 r. dotyczącą stosowania produktu leczniczego Translarna we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| HAS 2015/HAS 2017 | Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.*     | <b>Rekomendacja pozytywna</b><br>HAS zarekomendowała w 2015 r. i 2017 r. umieszczenie atalurenu na liście leków refundowanych w ramach ubezpieczenia zdrowotnego oraz na liście leków specjalistycznych zatwierdzonych do stosowania w lecznictwie zamkniętym. Poziom refundacji: 30% (2015 r.)/15% (2017 r.).<br><u>Uzasadnienie:</u><br>Zdaniem HAS korzyści ze stosowania produktu leczniczego Translarna we wnioskowanym wskazaniu są niewielkie, jednak z racji braku alternatywy terapeutycznej rekomendacja jest pozytywna. HAS planuje przeprowadzić ponowną ocenę atalurenu w analizowanym wskazaniu w 2021 roku, gdy zostaną opublikowane kolejne dane dot. skuteczności leku. Ponadto HAS podtrzymuje zamiar uzyskania danych dotyczących czasu jaki upływa do utraty zdolności chodzenia i konieczności wprowadzenia wentylacji wspomaganej. |



| Organizacja, rok                            | Wskazanie | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ZN 2017<br>(Holandia)                       |           | <p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> ataluren nie wykazuje korzyści terapeutycznych względem placebo. Korzystny wpływ atalurenu na opóźnienie utraty zdolności chodzenia nie został dostatecznie wykazany. Brak farmakodynamicznego uzasadnienia, iż ataluren powoduje, że translacja prawidłowego białka przebiega mimo nonsensownego kodonu.</p> <p>Ataluren nie kwalifikuje się także do warunkowej procedury finansowania polegającej na finansowaniu terapii przez pewien okres pod warunkiem możliwości zebrania przez ten czas danych na temat skuteczności i opłacalności leczenia w tym okresie. Na podstawie tych informacji na koniec okresu warunkowego przyjęcia można określić, czy terapia może być objęta pakietem ubezpieczeniowym. Oceniana technologia nie spełnia tych warunków m. in. z następujących względów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pomimo, że jest to stan, w którym nie ma innej opcji leczenia, to ze względu na bardzo ograniczoną liczbę pacjentów terapia uzyskała niski wynik w ocenie kryterium „znaczenie społeczne”;</li> <li>• brak uzasadnienia mechanizmu działania atalurenu;</li> <li>• EMA nie głosowała jednogłośnie za warunkowym dopuszczeniem do obrotu, a FDA nie zarejestrowała produktu na podstawie dostępnych wyników badań;</li> <li>• niepewność co do poprawności zaprojektowania badania [007] wymaganej przez EMA w kontekście rejestracji warunkowej oraz wątpliwości co do uzyskania wystarczających wyników w badaniu 041<sup>^^</sup> wynikające z niewystarczającego okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| NICE 2016 <sup>^</sup><br>(Wielka Brytania) |           | <p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> NICE zarekomendowała finansowanie atalurenu we wskazanej populacji, pod warunkiem obniżenia ceny. NICE zwróciło się do wnioskodawcy o przedstawienie wyników nieopublikowanego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego porównującego ataluren z placebo. Do badania włączono pacjentów w wieku powyżej 7 roku życia, z wynikiem początkowym 6MWT stanowiącym <math>\leq 80\%</math> wartości należnej, wynoszącym <math>\geq 150</math> metrów oraz chorych stosujących GKS. W rekomendacji zwrócono uwagę na to, że powyższe badanie nie przyniosło oczekiwanego potwierdzenia skuteczności atalurenu w nmDMD. w związku z czym długotrwałe korzyści kliniczne stosowania atalurenu uznano za niepewne, przez co refundacja jest możliwa tylko po udzieleniu przez producenta rabatu na preparat Translarna.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| SMC 2016 <sup>^</sup><br>(Szkocja)          |           | <p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii SMC uzasadnienie wnioskodawcy o stosunku kosztów terapii do płynących z niej korzyści było niewystarczające. Dodatkowo w rekomendacji zwrócono uwagę na niewystarczająco poprawne wykonanie analizy ekonomicznej. Jako ograniczenia AE wskazano oparcie modelu ekonomicznego głównie na danych z opublikowanej literatury, a nie bezpośrednio na danych z badania 007. Dotyczy to czasu do utraty zdolności chodzenia, prawdopodobieństwa przejścia do stanu, w którym wymaga się wentylacji, w którym występuje skolioza i prawdopodobieństwa śmierci. Ponadto długoterminowa skuteczność atalurenu wynika z opóźnienia utraty zdolności chodzenia, co wpływa na opóźnienie pojawienia się skoliozy oraz opóźnienie konieczności wspomagania oddychania. Z racji tego, że w modelu ekonomicznym estymowany czas do utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA+BSC jest dłuższy niż w ramieniu BSC wyniki dotyczące skuteczności długoterminowej mogą być korzystniejsze w ramieniu ATA+BSC. Ponadto firma oszacowała efekt leczenia na podstawie danych z badania 007, a następnie zastosowała efekt leczenia do opublikowanych danych z historii naturalnej choroby. Ograniczenia AE dotyczyły także przyjętych użyteczności faworyzujących ramię ATA+BSC, a przyjęcie takich samych użyteczności spowodowało wzrost ICER. Analiza ekonomiczna zakładała, że pacjenci będą leczeni atalurenem aż do utraty zdolności chodzenia. Jednak odpowiedzi ekspertów SMC sugerują, że pacjenci mogą przyjmować na ataluren przez czas nieokreślony. Firma przedstawiła analizę wrażliwości, w której koszty leczenia są uwzględniane przez 6 miesięcy po utracie zdolności chodzenia, co spowodowało wzrost ICER. Jako ograniczenie AE wskazano także początkowy wiek pacjentów w modelu – 8,5 lat, podczas gdy populację docelową stanowią pacjenci od 5 roku życia. W analizie wrażliwości, w której uwzględniono pacjentów od 5 roku życia nastąpił wzrost wartości ICER.</p> |
| NCPE 2016 <sup>^</sup><br>(Irlandia)        |           | <p><b>Rekomendacja negatywna ***</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Analiza przez NCPE wniosku refundacyjnego wnioskodawcy wykazała nieefektywność kosztową atalurenu w nmDMD.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Organizacja, rok    | Wskazanie | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                |
|---------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GBA 2015/GBA 2016** |           | <b>Rekomendacja pozytywna</b><br><u>Uzasadnienie:</u><br>Ataluren oceniono na poziomie trzecim w skali oceny G-BA, co oznacza, że wartość dodana stosowania technologii jest niska. |

\*w momencie tworzenia rekomendacji zarejestrowane wskazanie obejmowało chorych chodzących w wieku od 5 lat, rozszerzenie wskazania o pacjentów chodzących w wieku od 2 do 5 lat nastąpiło w lipcu 2018 r.; źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/translarna-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/translarna-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)

\*\* W 2016 r. dokonano ponownej planowanej oceny, na podstawie której podtrzymano wcześniejsze stanowisko

\*\*\* lek został objęty rekomendacją po poufnych negocjacjach cenowych w maju 2019 r. <http://www.ncpe.ie/news/ataluren-translarna/>

^Źródło: AWA Translarna OT.4351.33.2016

^^ NCT 03179631 – RCT, w którym porównano ATA vs PLC, okres obserwacji: 72- tygodnie + 72 tygodnie open-label <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03179631>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo                  | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji        | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|--------------------------|-------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| Austria                  | 100% <sup>b</sup> | zgodnie z ChPL                           | nie                          |
| Belgia                   | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Bułgaria                 | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| <b>Chorwacja</b>         | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Cypr                     | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Czechy                   | 100% <sup>b</sup> | indywidualne finansowanie zgodnie z ChPL | tak                          |
| Dania                    | 100% <sup>b</sup> | zgodnie z ChPL                           | tak <sup>c</sup>             |
| <b>Estonia</b>           | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Finlandia                | 100% <sup>b</sup> | zgodnie z ChPL                           | nie                          |
| Francja                  | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| <b>Grecja</b>            | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Hiszpania                | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Holandia                 | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Irlandia                 | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Islandia                 | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Liechtenstein            | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| <b>Litwa</b>             | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Luksemburg               | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| <b>Łotwa</b>             | bd.               | indywidualne wnioski zgodnie z ChPL      | nie                          |
| Malta                    | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Niemcy                   | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Norwegia                 | 100% <sup>b</sup> | zgodnie z ChPL                           | nie                          |
| <b>Portugalia</b>        | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| <b>Rumunia</b>           | 100% <sup>b</sup> | zgodnie z ChPL                           | nie                          |
| <b>Słowacja</b>          | 100% <sup>b</sup> | indywidualne wnioski zgodne z ChPL       | tak                          |
| Słowenia                 | 100% <sup>b</sup> | zgodnie z ChPL                           | nie                          |
| Szwajcaria               | nie dotyczy       | nie dotyczy                              | nie dotyczy                  |
| Szwecja                  | 100% <sup>b</sup> | indywidualne wnioski zgodne z ChPL       | nie                          |
| <b>Węgry<sup>a</sup></b> | 100% <sup>b</sup> | indywidualne finansowanie zgodnie z ChPL | tak                          |
| Wielka Brytania          | 100% <sup>b</sup> | stosowane w wyspecjalizowanych centrach  | tak                          |
| Włochy                   | 100% <sup>b</sup> | zgodnie z ChPL                           | nie                          |

\* Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 18.04.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

<sup>a</sup> na Węgrzech nie jest refundowany produkt leczniczy Translarna w dawce 1000 mg

<sup>b</sup> poziom refundacji dotyczy dawki 125 mg, dla pozostałych dawek nie podano poziomu refundacji w krajach UE/EFTA

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Translarna jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 % (jedynie dla Łotwy nie podano poziomu refundacji). W 5 krajach (Czechy, Łotwa, Słowacja, Szwecja i Węgry) finansowanie odbywa się na podstawie indywidualnych wniosków. Instrumenty podziału ryzyka stosowane są w 5 krajach (Czechy, Dania, Słowacja, Węgry, Wielka Brytania). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.05.2019, znak PLR.4600.311.2019.PB.IV, PLR.4600.310.2019.PB.IV, PLR.4600.307.2019.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 13.05.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren), w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne’a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD: G71.0)”. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił propozycję RSS.

Produkt leczniczy Translarna był przedmiotem oceny AOTMiT w 2016 r. i uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji i negatywną opinię Rady Przejrzystości.

### Problem zdrowotny

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

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a (DMD, ang. Duchenne muscular dystrophy) jest najczęstszą i najcięższą chorobą nerwowo-mięśniową o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X. Ze względu na sposób dziedziczenia na DMD chorują przede wszystkim chłopcy.

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

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Translarna we wnioskowanym wskazaniu wskazał leczenie objawowe, które u większości chorych stanowi terapia glikokortykosteroidami (głównie prednizonem).

Wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie GKS jako jedyną i standardową opcję farmakoterapeutyczną w leczeniu chorych z dystrofią mięśniową Duchenne’a. Należy jednak zwrócić uwagę, że u pacjentów przyjmujących ataluren, kortykosteroidy mogą być stosowane jako leczenie wspomagające, zatem jako komparatorem jest *de facto* brak leczenia przyczynowego przy równoczesnym stosowaniu leczenia objawowego, w tym glikokortykosteroidów.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy podstawowej wnioskodawcy włączono dwa randomizowane badania bezpośrednio porównujące ATA względem PLC – badanie 007 i 020, a także metaanalizę tych badań, jednak tylko dla wybranych punktów końcowych i wybranych subpopulacji pacjentów. Biorąc pod uwagę analizowany problem zdrowotny, a także mechanizm działania leku najistotniejszym wydaje się być punkt końcowy dotyczący utraty zdolności do samodzielnego poruszania się oraz związana z tym jakość życia chorego. W badaniach 007 i 020 odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się jest różny w zależności od analizowanej subpopulacji. W podgrupie pacjentów z wynikiem początkowym 6MWD  $\geq 400$  m w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni żaden pacjent nie utracił zdolności do samodzielnego poruszania się, bez względu na zastosowane leczenie, tj. ATA lub PLC. Najkorzystniejszy wynik względem analizowanej interwencji osiągnięto w podgrupie pacjentów z wynikiem początkowym 6MWD  $\geq 300$  m  $< 400$  m, gdzie w grupie ATA żaden pacjent nie utracił zdolności chodzenia, natomiast w grupie PLC ok. 9% (badanie 007) lub ok. 8% (badanie 020), aczkolwiek wspomniane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Zgodnie z badaniem dodatkowo włączonym do przeglądu (badanie 019) po okresie 48 tygodni odsetek chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się wyniósł 2%. Z kolei według danych z rejestru STRIDE oraz CINRG odsetek chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w grupie ATA był niższy niż odsetek chorych nieleczonych atalurem odpowiednio o 19,3%

vs 59,2% chorych. W przypadku jakości życia pacjentów ocenianej za pomocą kwestionariusza PedsQL (badanie 007) nie wykazano zarówno różnic istotnych klinicznie, jak i istotnych statystycznie między porównywanymi grupami. Z kolei wyniki dotyczące oceny codziennych czynności oraz objawów choroby (badanie 020) w zakresie funkcjonowania fizycznego wskazują na przewagę wnioskowanej technologii lekowej nad komparatorem. Do poprawy lub stabilizacji doszło u większego odsetka chorych w grupie ATA, natomiast do pogorszenia – u mniejszego odsetka chorych, jednak uzyskane różnice nie były istotne statystycznie. W przypadku wyników dotyczących oceny codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne wykazano, iż odsetek chorych, u których odnotowano poprawę/stabilizację jest podobny w obu grupach. Dla zmiany parametru 6MWD (główny punkt końcowy w badaniach 007 i 020) w porównaniu z wartością początkową, różnice istotne statystycznie między grupami wykazano w części subpopulacji i z wykorzystaniem różnych metod statystycznych, w związku z czym jednoznaczne wnioskowanie jest utrudnione, aczkolwiek w każdej z analizowanych subpopulacji średni spadek odległości przebytej w czasie 6MWD w grupie ATA był niższy niż w grupie PLC. Przedstawione powyżej wyniki mogą sugerować korzystniejszy wpływ atalurenu w porównaniu do placebo u pacjentów z nmDMD, jednak ogólne wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest ryzykiem. Spowodowane jest to głównie dużą różnorodnością prezentowanych w badaniach wyników, zależnych w dużej mierze od doboru analizowanej podgrupy pacjentów oraz zastosowanej metody statystycznej.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu 007 nie odnotowano żadnych zgonów w obu analizowanych interwencjach, natomiast w badaniu 020 nie raportowano tego punktu końcowego. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3,5% pacjentów z grupy ATA i 5,3% z grupy PLC (badanie 007) lub w obu grupach po 3,5% (badanie 020). W badaniu 007 najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w populacji pacjentów stosujących ataluren były wymioty (56%), ból głowy (39%), gorączka (25%), biegunka (19%) oraz upadki (19%). Wyniki z badania 020 są zbieżne, aczkolwiek najczęstsze zdarzenia niepożądane występowały u niższego odsetka pacjentów: wymioty (23%), zapalenie nosogardzieli (21%), ból głowy (18%) oraz upadki (18%). Wyniki pochodzące z badań 030 i 019 potwierdzają wykazany w głównych badaniach profil bezpieczeństwa atalurenu – w pierwszym z nich nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast w drugim stanowiły one 2% przypadków. Zgodnie z ChPL Translarna do bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą wymioty, co jest zgodne z wynikami z badań klinicznych.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności ATA+BSC vs BSC przyjmując dożywotni horyzont czasowy (50 lat). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Translarna w miejsce komparatora jest

W analizie progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazano, że

Wykazano wiele ograniczeń AE. Do głównych należą: oszacowanie korzyści zdrowotnej wynikającej ze stosowania ATA+BSC w miejsce BSC, tj. opóźnienie utraty zdolności chodzenia o 7,1 lat poprzez ekstrapolowanie wyników testu sześciominutowego marszu w badaniach 007 i 020.

Taka rozbieżność wyników podważa wiarygodność uwzględnionej w analizie podstawowej wartości dotyczącej opóźnienia utraty zdolności chodzenia. Ponadto ze względu na brak danych długoterminowych z badań porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, prawdopodobieństwa przejść chorego do poszczególnych stanów w modelu zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych. Kolejnymi znaczącymi ograniczeniami analizy są: uwzględnienie spadku użyteczności opiekunów w analizie podstawowej, zawyżony wiek, jakiego dożywają pacjenci w modelu względem epidemiologicznych danych literaturowych, a także wiek rozpoczęcia leczenia w modelu – podczas gdy zgodnie z wnioskiem ataluren miałby być refundowany u chorych chodzących w wieku od 2 lat.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania dla wariantu, w którym uwzględniono modelowanie opóźnienia czasu do utraty zdolności chodzenia na podstawie danych z rejestru STRIDE oraz nie uwzględniono

obniżki użyteczności opiekunów. [REDACTED]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED] wydatków płatnika o ok. ok. [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego Translarna przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz odpowiednio o [REDACTED] i [REDACTED] bez uwzględnienia zaproponowanego RSS. Główną składową kosztów jest cena wnioskowanego leku.

[REDACTED]

Kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Jednakże biorąc pod uwagę dane Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi otrzymane przez Agencję, wydaje się, że obecne założenie wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji może odzwierciedlać polską sytuację kliniczną.

Należy jednak zwrócić uwagę, że przyjęty w analizie podstawowej 2-letnim horyzont nie jest przedziałem czasu wystarczającym do oszacowania całkowitego wpływu potencjalnej decyzji o refundacji leku Translarna na wydatki płatnika publicznego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w kolejnych latach analizy populacja pacjentów w dalszym ciągu będzie się zwiększać, co jest spowodowane włączaniem nowych pacjentów, przy jednoczesnym małym prawdopodobieństwie wyłączenia pacjentów z udziału w programie. Biorąc pod uwagę niewielką liczebność populacji docelowej oraz [REDACTED] leku Translarna, wzrost populacji docelowej w kolejnych latach refundacji ma znaczący wpływ na dalszy [REDACTED] kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Według opinii Katarzyny Kozłowskiej - Przewodniczącej Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych: „Należy umożliwić podawanie leku Translarna (atalurenum) dla pacjentów DMD z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, którzy brali udział w trialach klinicznych w Polsce i podawano im lek Translarna, a utracili już zdolność chodzenia w związku z postępowaniem choroby”.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania atalurenu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzący. 5 rekomendacji było pozytywnych, w tym 2 pozytywne warunkowe. 3 rekomendacje były negatywne. Rekomendacje w większości dotyczą stosowania atalurenu u dzieci od 5 lat. W rekomendacjach pozytywnych jako uzasadnienie decyzji podaje się brak alternatywy terapeutycznej. Zwraca się jednak uwagę na niewielkie korzyści płynące ze stosowania atalurenu. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niedostateczne wykazanie skuteczności oraz brak wystarczającego uzasadnienia stosunku kosztów do korzyści.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

| Wykaz niezgodności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Aktualność analiz</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>I. Informacje złożone w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>a) Część zarządzeń NFZ uwzględnionych w analizach nie była aktualna na dzień złożenia wniosku, co przekłada się m.in. na uwzględnienie w analizach nieaktualnej wyceny wentylacji na oddziale szpitalnym (Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale): w analizach wnioskodawcy 216 pkt zgodnie Zarządzeniem NFZ 87/2018/DSOZ, powinno być 337 pkt zgodnie z Zarządzeniem Nr 134/2018/DSOZ;</p> <p>b) w analizach należy uwzględnić niepublikowane dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu (w tym dane dla polskich pacjentów), pochodzące z trwających prób klinicznych; próby te sponsorowane są przez podmiot odpowiedzialny, co pozwala przypuszczać, że powyższe dane są dostępne dla wnioskodawcy.</p> | NIE                         | Wnioskodawca nie udostępnił danych dla polskich pacjentów pochodzących z trwających prób klinicznych, natomiast udostępnił nieopublikowane dane dotyczące długoterminowej skuteczności.                                 |
| <b>II. W ramach analizy klinicznej (AKL)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>1. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4. ust. 1 pkt 1 Zarządzenia). W opisie problemu zdrowotnego niewystarczająco przedstawiono kwestię badań genetycznych potwierdzających mutację nonsensowną genu dystrofiny. Brak informacji o dostępności do wspomnianych badań w warunkach polskich, tj. liczbie i umiejscowieniu ośrodków, w których można je wykonać, sposobie refundacji, koszcie, odsetku pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a, u których są wykonywane w polskiej praktyce klinicznej.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | TAK                         | Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie, zgodnie z którym testy takie wykonywane są standardowo w ośrodku w Warszawie, a „dostępność aktywnej terapii nie zwiększy liczby przeprowadzonych testów genetycznych”. |
| <p>2. AKL nie zawiera kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie metodyki badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit d Zarządzenia). W AKL brak wystarczającego uzasadnienia dla wykluczenia z przeglądu badań liczących poniżej 10 osób w grupie i opisów przypadków, co biorąc pod uwagę, że oceniane wskazanie jest chorobą rzadką, mogło spowodować pominięcie istotnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności praktycznej lub bezpieczeństwa atalurenu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TAK                         | Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.                                                                                                                                                                         |
| <p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Zarządzenia). W AKL zawarto informację o przeszukaniu tych źródeł i liczbie odnalezionych publikacji, natomiast nie określono, czy wśród nich były informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, a jeśli tak, to czego dotyczyły.</p>                                                      | TAK                         | Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.                                                                                                                                                                         |

| Wykaz niezgodności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>4. Należy zwrócić uwagę, że przedstawiony model ekonomiczny nie odzwierciedla praktyki klinicznej w zakresie następujących założeń:</p> <p>a) opóźnienie wieku utraty chodzenia</p> <p>Według analiz Wnioskodawcy „z informacji otrzymanych od ekspertów-klinicystów wynika, że przeciętny wiek utraty zdolności chodzenia chłopców chorych na nmDMD wynosi 10,5 lat-11 lat” (AE s. 38). Ponadto jeden z ekspertów klinicznych, których stanowiska otrzymano przy ocenie wniosku refundacyjnego z 2016 r. (OT.4351.33.2016), oszacował czas do utraty umiejętności chodzenia na 2 lata (pozostali eksperci wskazali, że na brak możliwości jednoznacznego oszacowania). Biorąc pod uwagę powyższe i fakt, że w analizie podstawowej AE wiek początkowy pacjentów wynosi [redacted], otrzymane w modelu opóźnienie czasu do utraty zdolności chodzenia u pacjentów przyjmujących ataluren w stosunku do BSC - wynoszące 7,1 roku, jest wartością zawyżoną.</p> <p>b) średni czas przeżycia pacjentów</p> <p>Według APD wnioskodawcy (s. 18) „średnia przewidywana długość życia chorych na DMD (...) na początku lat 90. (...) wydłużyła się i wynosiła ok. 25 lat”, a chorzy „mają szansę dożyć 30-40 lat”. Dlatego zdaniem analityków Agencji otrzymane w modelu AE średnie przeżycie pacjentów wynoszące ok. [redacted] w ramieniu ATA i [redacted] w ramieniu BSC, stanowi wartości zawyżone.</p> <p>c) horyzont dożywności oszacowany jako horyzont 50-letni</p> <p>Biorąc pod uwagę rokowania pacjentów opisane w APD Wnioskodawcy (patrz punkt 4b) przyjęty 50-letni horyzont czasowy jest okresem zbyt długim.</p> <p>Ponadto analiza podstawowa z perspektywy płatnika publicznego powinna być przeprowadzona bez uwzględniania spadku użyteczności opiekunów oraz bez uwzględniania kosztów ponoszonych przez Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie, które to parametry są właściwe dla analizy z perspektywy społecznej.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają wymagań określonych przez § 5. ust. 1-12 Rozporządzenia (brak analizy ekonomicznej). Analiza podstawowa AE powinna być przeprowadzona w oparciu o założenia bliższe rzeczywistej praktyce klinicznej, a w perspektywie płatnika publicznego należy uwzględnić jedynie koszty rzeczywiście ponoszone przez tego płatnika.</p> | ?                           | <p>Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie oraz dodatkowe warianty analizy wrażliwości, jednakże zdaniem analityków Agencji model wnioskodawcy w dalszym ciągu nie odzwierciedla praktyki klinicznej.</p>                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>5. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia). W tabeli 25. s. 70 AE w przypadku większości parametrów nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wartości, a jedynie odwołania do odpowiednich tabel, a dla jednego z parametrów – jedynie informację „dane dostępne w arkuszu kalkulacyjnym”.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TAK                         | <p>Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>6. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Koszty wózków inwalidzkich zaimplementowane w modelu wnioskodawcy są niezgodne z kosztami wymienionymi w AE (Tab. 21 s. 68 AE).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | TAK                         | <p>Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>7. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>a) ze względu na fakt, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- projekt programu lekowego umożliwia włączanie pacjentów w wieku od 2 lat, a z opinii eksperta klinicznego przedstawionej w APD wnioskodawcy (s. 53) [redacted]</li> <li>- zgodnie ze stanowiskiem jednego z ekspertów klinicznych przedstawionym w raporcie OT.4351.33.2016 czas do utraty umiejętności chodzenia wynosi ok. 2 lat (patrz pkt 4a)</li> </ul> <p>w wielokierunkowej analizie wrażliwości należy przedstawić wariant, w którym dla parametru opóźnienie utraty chodzenia przyjęto wartość minimalną 2 lata oraz wiek minimalny pacjentów 2 lata.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | TAK                         | <p>Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie odnośnie nieuwzględnienia wyjściowej wartości użyteczności opiekunów oraz nieuwzględnienia 2-letniego czasu do utraty zdolności chodzenia. Ponadto dołączył warianty AW, w których wiek początkowy pacjentów wynosi 2 lata, opóźnienie czasu utraty zdolności chodzenia [redacted] uwzględniono spadek użyteczności 1 opiekuna, koszty ponoszone przez Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie oraz [redacted]</p> |

| Wykaz niezgodności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>b) w analizie wrażliwości należy przedstawić oszacowania z perspektywy społecznej uwzględniające</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek użyteczności jednego opiekuna (w warunkach polskich główny opiekun jest zazwyczaj jeden, tj. matka pacjenta - Anikiej 2018), w przypadku uwzględniania spadku użyteczności opiekunów, całkowita wartość wyjściowa QALY powinna uwzględniać również wartość wyjściową użyteczności opiekuna,</li> <li>- koszty ponoszone przez Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie (s. 66-67 AE)</li> </ul> <p>c) w analizie wrażliwości należy przedstawić oszacowanie uwzględniające zapisy proponowanego programu lekowego:</p>                                                                                                                                                                                        |                             |                                                                                                                                              |
| <b>IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |                                                                                                                                              |
| <p>8. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Brak wyjaśnienia dlaczego oszacowana populacja docelowa jest mniejsza niż populacja z wniosku refundacyjnego z 2016 r. (OT.4351.33.2016), pomimo rozszerzenia programu lekowego o pacjentów w wieku 2-5 lat względem poprzedniego wniosku.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | TAK                         | Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.                                                                                              |
| <p>9. Oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia). 2-letni horyzont czasowy przyjęty w BIA nie jest przedziałem czasu wystarczającym do ustalenia równowagi na rynku, ponieważ zgodnie z założeniami Wnioskodawcy, w kolejnym roku analizy populacja pacjentów w dalszym ciągu będzie się zwiększać, co jest spowodowane włączaniem nowych pacjentów, przy małym prawdopodobieństwie wyłączenia pacjentów z udziału w programie (zgodnie z programem lekowym głównym kryterium wyłączenia jest trwała utrata zdolności chodzenia, a zgodnie z modelowaniem wnioskodawcy u pacjentów przyjmujących ataluren następuje ona ok. 7 lat później niż u pacjentów nieleczonych atalurem).</p> | TAK                         | W dokumencie elektronicznym BIA (w modelu) dodatkowo wykonano prognozę wydatków płatnika publicznego w horyzoncie czasowym wynoszącym 7 lat. |
| <b>V. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |                                                                                                                                              |
| <p>10. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia możliwości wprowadzenia w praktyce rozwiązania zaproponowanego w AR.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | TAK                         | Wnioskodawca przedstawił stosowne uzasadnienie.                                                                                              |

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna:

- Nie przyjęto właściwych zestawów użyteczności stanów zdrowia w modelu – w analizie podstawowej uwzględniono spadek użyteczności opiekunów, co zdaniem analityków byłoby zasadne jedynie w perspektywie społecznej.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

## 14. Źródła

| Badania pierwotne                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bushby 2014                        | Bushby K., Finkel R., Wong B. i in., <i>Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy</i> , Muscle and Nerve. 50 (4) (pp 477-487), 2014                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Campbell 2016                      | Campbell C.; McIntosh J.; Fengbin J. i in., <i>Safety of ataluren in ambulant and non-ambulant patients in the initial 48-week period of a long-term open-label extension trial of patients previously enrolled in ataluren clinical trials for nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (NMDMD)</i> , Annals of Neurology. Conference: 45th Annual Meeting of the Child Neurology Society. Canada. 80 (Supplement 20) (pp S366-S367), 2016 |
| Delage 2019                        | Delage A.; Buccella F.; Desguerre I. i in., <i>Long-term efficacy of ataluren for the treatment of nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: observational data from the STRIDE Registry</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 12th UK Neuromuscular Translational Research Conference. 4th and 5th April 2019. (pp S30-S31), 2019                                                                                           |
| Delage 2019a                       | Delage A.; Buccella F.; Desguerre I. i in., <i>Effect of Ataluren on Age at Loss of Ambulation in nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy: Observational Data from the STRIDE Registry</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 12th UK Neuromuscular Translational Research Conference. 4th and 5th April 2019. (pp S31-S32), 2019                                                                                            |
| DZ 2019                            | PTC Therapeutics. Dane dot. czasu do utraty zdolności do samodzielnego poruszania się, 2019, 1-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| EMA 2014                           | European Medicines Agency, <i>Translarna (ataluren)</i> . Procedure No. EMEA/H/C/002720, 2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| EMA 2018                           | European Medicines Agency, <i>CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Translarna. International non-proprietary name: ataluren</i> . Procedure No. EMEA/H/C/002720/II/003731, 2018                                                                                                                                                                                                                              |
| EMA 2019                           | European Medicines Agency, <i>Assessment report. Translarna. International non-proprietary name: ataluren</i> , Procedure No. EMEA/H/C/002720/II/0049, 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ESD 2015                           | PTC Therapeutics, <i>Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document</i> , 24.12.2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Goemans 2016                       | Goemans N., Campbell C., McDonald C. i in., <i>ACT DMD: Effect of Ataluren on Timed Function Tests (TFTs) in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy [#P08-147]</i> , 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016                                                                                                                                                                                                             |
| Haas 2015                          | Haas M., Vlcek V., Balabanov P. i in., <i>European medicines agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene</i> , Neuromuscular Disorders. 25 (1) (pp 5-13), 2015                                                                                                                                            |
| McDonald 2017                      | McDonald C.M.; Campbell C.; Torricelli R.E i in., <i>Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> , The Lancet. 390 (10101) (pp 1489-1498), 2017                                                                                                                                                                            |
| Mercuri 2016                       | Mercuri E.; McIntosh J.; Fengbin J. i in., <i>Ambulatory outcome measures after the initial 48-week period of a long-term, open-label treatment with ataluren in patients previously enrolled in ataluren clinical trials for nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (NMDMD)</i> , Annals of Neurology. Conference: 45th Annual Meeting of the Child Neurology Society. Canada. 80 (Supplement 20) (pp S368-S370), 2016                   |
| Muntoni 2019                       | Muntoni F.; Desguerre I.; Guglieri M. i in., <i>A Patient Registry Study Examining the Use of Ataluren (Translarna™) in Patients with Nonsense Mutation Muscular Dystrophy (nmDMD)</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 12th UK Neuromuscular Translational Research Conference. 4th and 5th April 2019. (pp S32-S33), 2019                                                                                                      |
| Muntoni 2019a                      | Muntoni F.; Buccella F.; Desguerre I. i in., <i>Age at loss of ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy from the STRIDE Registry and the CINRG Natural History Study: A matched cohort analysis</i> . Conference: 5th Congress of the European Academy of Neurology 29 June to 2 July, Oslo, Norway (1-2), 2019                                                                                                                   |
| NCT01557400                        | Rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health do <i>Badania 019</i> , <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557400">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557400</a> , data dostępu 14.01.2019                                                                                                                                                                                                                             |
| NCT02819557                        | Rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health do <i>Badania 030</i> , <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819557">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819557</a> , data dostępu 14.01.2019                                                                                                                                                                                                                             |
| NCT02369731                        | Rekord z bazy The U.S. National Institutes of Health do STRIDE, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02369731">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02369731</a> , data dostępu 11.07.2019                                                                                                                                                                                                                                          |
| Tian 2018                          | Tian C.; Kong R.; Jin F. i in., <i>Ataluren in patients aged &gt;= 2 to &lt;5 years with NMDMD: 28-week RESULTSs from a phase 2 study</i> , Journal of Neuromuscular Diseases. Conference: 15th International Congress on Neuromuscular Diseases, ICNMD 2018. Austria. 5 (Supplement 1) (pp S200-S201) (2 publikacje: abstrakt konferencyjny i poster)                                                                                           |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| AWMSG 2016                         | <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/940">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/940</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AWMSG 2019                                | <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3911">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3911</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Brazilian consensus - Araujo 2017         | Araujo APQC et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. <i>Arq Neuropsiquiatr.</i> 2017 Aug;75(8):104-113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| DMD CCWG /CDC /TREAT-NMD - Birnkrant 2018 | 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</i> , <i>Lancet Neurol.</i> 2018 Mar;17(3):251-267<br>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</i> , <i>Lancet Neurol.</i> 2018 Apr;17(4):347-361<br>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</i> , <i>Lancet Neurol.</i> 2018 May;17(5):445-455 |
| GBA 2015/ GBA 2016                        | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), <i>Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V</i> , 2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| HAS 2015/ HAS 2017                        | Haute Autorité de Santé, <i>TRANSLARNA 125, granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 591 4 1)</i> , <i>TRANSLARNA 250, granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 592 0 2)</i> , <i>TRANSLARNA 1000 mg, granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 593 7 0)</i> , 2015<br>Haute Autorité de Santé, <i>Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. Translarna (ataluren), RNA interference agent</i> , 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| NCPE 2016                                 | <a href="http://www.ncpe.ie/news/ataluren-translarna/">http://www.ncpe.ie/news/ataluren-translarna/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| NICE 2016                                 | National Institute For Health And Care Excellence, Final evaluation determination, Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene, kwiecień 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| NICE 2019                                 | Suspected neurological conditions: recognition and referral. NICE guideline [NG127] Published date: May 2019<br>Last updated: July 2019<br><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng127/evidence/full-guideline-pdf-6775582573">https://www.nice.org.uk/guidance/ng127/evidence/full-guideline-pdf-6775582573</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| PPMD 2015                                 | Parent Project Muscular Dystrophy. Wzorce postępowanie - opracowane w ramach projektu: "Podaruj nam więcej czasu – chłopcy z DMD", <a href="http://parentproject.org.pl/index.php/do-pobrania-19">http://parentproject.org.pl/index.php/do-pobrania-19</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Prescrire 2018                            | Ataluren and Duchenne muscular dystrophy. No proof of efficacy and poorly documented harms<br>Prescrire International 2018 ; 27 (189): 5-8. <a href="https://english.prescrire.org/en/Summary.aspx">https://english.prescrire.org/en/Summary.aspx</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| SEN Consensus – Osorio 2017               | Osorio AN et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. <i>Neurologia</i> 2018 (published online 2017)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| SMC 2016                                  | Scottish Medicines Consortium, <i>Ataluren 125mg, 250mg, 1,000mg granules for oral suspension (Translarna®) SMC No. (1131/16)</i> , 11 kwietnia 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ZN 2017                                   | <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/11/29/gvs-advies-ataluren-translarna-bij-de-behandeling-van-spierdystrofie-van-duchenne-nmdmd">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/11/29/gvs-advies-ataluren-translarna-bij-de-behandeling-van-spierdystrofie-van-duchenne-nmdmd</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Pozostałe publikacje</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| AWA Translarna                            | Analiza weryfikacyjna Agencji dot. leku Translarna we wskazaniu: leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)<br><a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/195/AWA/OT.4351.33.2016_Translarna_ataluren_AWA_25_11.2016_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/195/AWA/OT.4351.33.2016_Translarna_ataluren_AWA_25_11.2016_BIP.pdf</a> (data dostępu: 14.08.2019 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ChPL Translarna                           | Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna (ataluren) (                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Humbertclaude 2012                        | Humbertclaude V. i in., Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials, <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 2012, 16 (2): 149–160.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Rall 2012                                 | Rall S., Grimm T., Survival in Duchenne muscular dystrophy, <i>Acta myologica</i> , 2012, 31 (2): 117–20.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ricotti 2013                              | Ricotti V. i in., Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy, <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> , 2013, 84 (6): 698–705.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Translarna stosowanego (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, [REDACTED], Warszawa 2019, wersja 1.1
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Translarna zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4331.19.2019.AKP.8