



Rekomendacja nr 74/2019

z dnia 28 sierpnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego 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).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna we wskazaniu: Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD: G71.0).

Negatywna opinia Prezesa w znacznym stopniu związana jest z brakiem wyników, jednoznacznie wskazujących na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej. Należy mieć na uwadze, że wyniki odnoszące się do populacji ITT (ang. *intention to treat*, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), dla porównania atalurenu z wybranym w analizie komparatorem są w większości nieistotne statystycznie.

W badaniach 007 oraz 020 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w żadnej z subpopulacji między grupami otrzymującymi ataluren oraz placebo w odniesieniu do odsetka osób, które utraciły zdolność do samodzielnego poruszania się, co obok oceny jakości życia, wydaje się być najistotniejszym spodziewanym efektem leczenia w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego.

Różnice na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, które osiągnęły istotność statystyczną są efektem wyselekcjonowania konkretnych subpopulacji lub zastosowania wielu metod statystycznych i z których tylko niektóre wskazywały na wyniki istotne statystycznie.



Ponadto wiarygodność analizy obniżają: brak wskazania wartości wyjściowych wykorzystanych do analizy niektórych punktów końcowych, co uniemożliwia weryfikację poprawności obliczeń. Warto także mieć na uwadze, że okresy obserwacji w badaniach wynosiły 48 tygodni, co jest zbyt krótkim okresem, aby była możliwość jednoznacznego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii w długim okresie czasu.

Analiza ekonomiczna wykazała, że inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio, ICUR) [redacted] ustawowy próg opłacalności dla technologii medycznych. Analiza ekonomiczna, podobnie jak analiza kliniczna cechuje się wieloma ograniczeniami, m.in. w zakresie przyjęcia założenia o wydłużeniu przeżycia i opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia u pacjentów stosujących ataluren.

Analiza wpływu na budżet, przedstawiona przez wnioskodawcę, wykazała znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne z innych krajów (nawet te pozytywne) wskazują na niewielkie korzyści płynące ze stosowania ocenianej interwencji, jak również brak wystarczającego uzasadnienia stosunku kosztów do korzyści.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Translarna, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 125 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276591, proponowana cena zbytu netto: [redacted];
- Translarna, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 250 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276607, proponowana cena zbytu netto: [redacted];
- Translarna, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 1000 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276614, proponowana cena zbytu netto: [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny 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)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w nowej grupie limitowej. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

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. 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 dziewczyn z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X.

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. Upośledzenie sprawności chorego wpływa także na jego rodzinę i opiekunów, ze względu na konieczność sprawowania całodobowej opieki.

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%).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, leczenie pacjentów chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a opiera się na terapii glikokortykosteroidami (GKS), zwłaszcza prednizonem, prednizolonem i deflazokortem.

Należy jednak mieć na uwadze, 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA. To zbyt wczesne występowanie kodonu stop powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wcześnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości.

Produkt leczniczy Translarna został zarejestrowany we wskazaniu leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat. Wskazanie wnioskowane jest takie samo jak rejestracyjne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atalurenu vs placebo włączono:

- Badanie 007 (publikacje: Bushby 2014, EMA 2014, Haas 2015, Evidence Summary Document 2015): wieloośrodkowe międzynarodowe, randomizowane (stosunek 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek, stosowanie GKS, wynik 6MWD (dystans pokonany w czasie 6-minutowego

testu chodzenia)), podwójnie zaślepione; pacjenci z nmDMD (dystrofia mięśniowa Duchenne'a spowodowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny); okres obserwacji: 48 tygodni; interwencje: grupa ATA 40 – grupa pacjentów stosująca ataluren w dawce 40mg/kg/dobę; grupa ATA 80 – Grupa pacjentów stosująca ataluren w dawce 80mg/kg/dobę; grupa PLC – pacjenci stosujący placebo; liczba pacjentów: po 57 stosujących ATA i PLC;

- Badanie 020 (publikacje McDonald 2017, Evidence Summary Document 2015): wieloośrodkowe międzynarodowe, randomizowane (stosunek 1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek, stosowanie GKS, wynik 6MWD), podwójnie zaślepione; pacjenci z nmDMD; okres obserwacji 48 tyg po czym pacjenci przechodzili do fazy otwartej badania, która wciąż trwa; grupa ATA stosowała ATA w dawce 40mg/kg/dobę, grupa PLC otrzymywała placebo; liczba pacjentów: po 115 stosujących ATA i PLC.

W celu opracowania wyników z powyższych badań, przeprowadzono metaanalizę, natomiast wyniki te zostały przedstawione jako dodatkowe.

W badaniu 007 analizie poddano populację ITT (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*) oraz cITT (skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem). 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 zniżenia tego parametru z powodu urazu. Dodatkowo wyodrębnione zostały subpopulacje uwzględniające różne wartości początkowe odnotowane w teście 6MWD.

Ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w randomizowanych badaniach przeprowadzono za pomocą narzędzia stworzonego przez Cochrane Collaboration. W badaniach 007 oraz 020 ryzyko we wszystkich domenach zostało określone na niskie.

W ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca uwzględnił także wyniki z nieopublikowanych w pełnym tekście:

- Badanie 030 – jednoramienne, w którym udział wzięli chłopcy z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a powodowaną mutacją nonsensowną (nmDMD) w wieku 2-5 lat, gdzie ataluren porównano z naturalnym przebiegiem choroby na podstawie danych dla grupy historycznej (rejestr CINRG: publikacja EMA 2018, abstrakt konferencyjny Tian 2018, rekord z bazy U.S. National Institutes of Health – NCT02819557); Okres w badaniu został wydłużony do 48 tygodni (badanie nie zostało jeszcze zakończone a wyniki przedstawiono dla pierwszych 28 tygodni); liczba pacjentów: 14;
- Badanie 019 – otwarte badanie jednoramienne (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); okres obserwacji: 60 tygodni.

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.

W analizie zastosowano kwestionariusze i testy:

- PedsQL – *Pediatric Quality of Life Inventory TM*. Pediatriczny Kwestionariusz Jakości Życia. Wzrost wartości wyniku w kwestionariuszu PedsQL w porównaniu z wartością początkową, tym skuteczniejsza jest zastosowana interwencja medyczna. Istotna klinicznie wartość średniej zmiany wyniku wynosi 6,6 punktów (Varni 2003);

- PODCI – *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument*. Spadek wartości wyniku świadczy o pogorszeniu się stanu pacjenta. Za istotną klinicznie zmianę przyjmuje się wartość 4,5 pkt dla domeny dotyczącej przemieszczania się/podstawowej zdolności do poruszania się;
- NSAA – *North Star Ambulatory Assessment*. Kwestionariusz oceniający zdolność do poruszania się. 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;
- 6MWD – *six-minute walk distance*. Dystans pokonany w czasie 6-minutowego testu chodzenia. Informuje o odległości pokonanej przez chorego 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)¹ lub od 20 do 30 metrów (McDonald 2013a)².

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean difference*, średnia różnic;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

Jakość życia

Badanie 007

W populacji ogólnej średnia zmiana wyniku w ramach kwestionariusza PedsQL w grupie ATA wyniosła 2,4 natomiast w grupie PLC -1,0. Brak jest informacji czy różnica średnich między grupami była istotna statystycznie, jednak zmiana nie była istotna klinicznie.

Badanie 020

W odniesieniu do punktu końcowego: energia, ocenianego subiektywnie przez rodziców i opiekunów (populacja ITT):

- Odnotowano istotnie statystycznie blisko 3-krotnie wyższą szansę wystąpienia poprawy/stabilizacji (znaczna poprawa/niewielka poprawa lub bez zmian) funkcjonowania pacjenta innego niż fizyczne w grupie stosującej ATA w porównaniu do grupy stosującej PLC: OR=2,81 (95% CI: 1,02; 7,69);

¹ Publikacja dot. oceny i walidacji 6MWD oraz innych punktów końcowych w przebiegu DMD; <https://doi.org/10.1002/mus.23905>

² Publikacja dot. charakterystyki naturalnego przebiegu choroby DMD; <https://doi.org/10.1002/mus.23902>

- Odnotowano istotnie statystycznie niższą o 64% szansę wystąpienia pogorszenia funkcjonowania pacjenta innego niż fizyczne w grupie stosującej ATA w porównaniu do grupy stosującej PLC: OR=0,36 (95% CI: 0,13; 0,98).

Należy jednak mieć na uwadze, że przedziały ufności powyższych wyników wskazują, że znajdują się one na granicy istotności statystycznej.

W ramach pozostałych punktów końcowych, takich jak: chodzenie, wchodzenie po schodach, ocena kończyn górnych, funkcjonowanie emocjonalne/społeczne, funkcje pozawcze/aktywność szkole, sen, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Wyniki w ramach kwestionariusza PODCI

W badaniu 020 w populacjach ITT oraz u pacjentów u których 6MWD wynosiło ≥ 300 m < 400 m, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami przyjmującymi ATA i PLC w odniesieniu do punktów końcowych: zmiana wyniku – przemieszczanie się/podstawowa zdolność do poruszania się, sport/funkcjonowanie fizyczne.

W obu grupach odnotowano spadek wartości wyników w obu wyodrębnionych populacjach.

Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się

W badaniach 007 oraz 020 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w żadnej z subpopulacji między grupami otrzymującymi ATA oraz PLC w odniesieniu do odsetka osób, które utraciły zdolność do samodzielnego poruszania się.

W ramach metaanalizy badań 007 i 020 odnotowano [] szansę wystąpienia utraty zdolności do samodzielnego poruszania się w subpopulacji pacjentów z wynikiem testu [] w grupie stosującej ATA w porównaniu do grupy stosującej PLC: []. Należy jednak mieć na uwadze, że przedział ufności powyższego wyniku sugeruje, że wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej.

Wyniki testu 6MWD

Badanie 007

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla punktów końcowych:

- zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową w grupie ATA względem PLC:
 - w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT):
 - [] (model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM), dane nieprzekształcone) oraz z zastosowaniem metody członu interakcyjnego „wartość początkowa x wartość uzyskana” w czasie wizyty (ANCOVA, dane nieprzekształcone) MD=26,4 (95% CI: -4,2; 57,1).
 - w skorygowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (cITT):
 - dla wartości nominalnej (analiza *post-hoc*, z testem permutacyjnym, dane nieprzekształcone) MD=31,28 (95% CI: 1,76; 60,80);
 - dla wartości nominalnej i skorygowanej (MMRM, analiza *post-hoc*, dane nieprzekształcone) MD=31,7 (95% CI: 5,1; 58,3).
 - w grupie pacjentów znajdujących się w fazie pogorszenia funkcji poruszania się (ADP) w okresie obserwacji 48 tygodni:
[]

W grupie pacjentów z wynikiem początkowym

- Zmniejszenie ryzyka pogorszenia wyniku 6MWD w populacji ITT na korzyść grupy stosującej ATA względem PLC; RD=-0,18 (95% CI: -0,35;-0,003); NNT (95% CI)=6 (3; 334). Parametr OR nie wykazał istotności statystycznej;
- Czas do progresji (utrzymujące się 10% pogorszenie wyniku w tekście 6MWD w porównaniu do wartości początkowej): zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby o 48% w grupie ATA w porównaniu do PLC w populacji ITT: HR=0,52 (wartość nominalna)/ HR=0,51 (wartość nominalna wg. autorów Haas 2015);

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC w odniesieniu do punktu końcowego:

- Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową w populacjach:
 - ITT:
 - dla modelu efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM) z danymi nieprzekształconymi dla wartości nominalnych;
 - dla modelu ANCOVA, z danymi nieprzekształconymi dla wartości skorygowanych;
 - dla modelu MMRM z danymi rangowanymi dla wartości nominalnymi;
 - cITT:
 - dla analizy *post-hoc* z testem permutacyjnym z danymi nieprzekształconymi dla wartości skorygowanych względem wielokrotnego testowania;

Badanie 020

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla punktów końcowych:

- Zmiana wyników 6MWD w porównaniu z wartością początkową (podane średnie zostały obliczone metodą najmniejszych kwadratów):
 - w populacji z początkowym wynikiem testu 6MWD $\geq 250 < 400$ m (analiza *post-hoc*): MD=29,5 (95% CI: 2,0; 56,9) (wartości skorygowane);
 - w populacji z początkowym wynikiem testu 6MWD $\geq 300 < 400$ m: MD=42,9 (95% CI: 8,66; 77;14) (według obliczeń własnych wnioskodawcy);
 - w populacji z początkowym wynikiem testu 6MWD $\geq 300 < 450$ m: MD=24,4 (95% CI: -0,04; 48,8).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC w odniesieniu do punktu końcowego:

- Zmiana wyników 6MWD w porównaniu z wartością początkową (podane średnie zostały obliczone metodą najmniejszych kwadratów) w populacjach:
 - iTT (analiza *post-hoc*) dla wartości nominalnych;
 - z wynikiem początkowym testu 6MWD
 - < 300 m dla wartości skorygowanych względem wielokrotnego testowania;
 - < 400 m;
 - ≥ 400 m.

Metaanaliza badań 007 i 020

Odnotowano różnice istotne statystycznie między grupami stosującymi ATA w porównaniu do PLC w odniesieniu do zmiany 6MWD w porównaniu z wartością początkową w subpopulacji [] oraz w subpopulacji ADP (Podgrupa pacjentów w fazie pogorszenia funkcji poruszania się): MD= 21,1 (95% CI: 3,4; 38,8).

Testy sprawnościowe na czas

Badanie 007

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej ATA w porównaniu do grupy stosującej PLC w odniesieniu do:

- wchodzenia po 4 stopniach:
 - w populacji cITT: MD= -2,40 (95% CI: -4,77; -0,03) oraz populacji cITT przy wykorzystaniu testu statystycznego MMRM; MD=-2,6 (95% CI: []).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC w populacji cITT (z uwzględnieniem modelu MMRM oraz bez) dla punktów końcowych:

- wchodzenie po 4 stopniach;
- schodzenie po 4 stopniach;
- 10 metrowy marsz lub bieg;
- wstawanie z pozycji leżącej.

Badanie 020

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej ATA w porównaniu do grupy stosującej PLC w odniesieniu do:

- kombinacji liniowej złożonego punktu końcowego TFT:
 - w populacji ITT (analiza post-hoc): MD=-1,6 (95% CI: -3,1; 0,2);
 - w populacji z wynikiem początkowym testu 6MWD \geq 300m <400m: MD=-3,5 (95% CI: -5,6;-1,5).
- wchodzenie po 4 stopniach dla populacji z wynikiem początkowym testu 6MWD \geq 300m <400m: MD=-3,46 (95% CI: 5,94; -0,98);
- schodzenie po 4 stopniach w populacji:
 - w populacji ITT (analiza post-hoc): MD=-1,97 (95% CI: -3,88; 0,06);
 - w populacji z wynikiem początkowym testu 6MWD \geq 300m <400m: MD=-4,36 (95% CI: -6,87;-1,85).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC dla punktów końcowych:

- wchodzenie po 4 stopniach dla populacji ITT;
- 10 metrowy marsz lub bieg dla populacji ITT oraz z wynikiem początkowym testu 6MWD \geq 300 m <400 m.

Metaanaliza badań 007 i 020

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej obejmujące:

- wchodzenie po 4 stopniach:
 - w populacji ADP: MD=-1,6 (95% CI: -2,9; -0,3)

- w populacji z wynikiem początkowym testu 6MWD= ≥ 300 m <400 m: MD=-3,4 (bd).
- schodzenie po 4 stopniach:
 - w populacji ADP: MD=-2 (95% CI: -3,4; -0,6);
 - w populacji z wynikiem początkowym testu 6MWD= ≥ 300 m <400 m: MD=-4,3 (bd).
- wynik 10-metrowego marszu lub biegu:
 - w populacji ADP: MD=-1,4 (95% CI: -2,6; -0,2);
 - w populacji z wynikiem początkowym testu 6MWD= ≥ 300 m <400 m: MD=-2,2 (bd).

North Star Ambulatory Assessment (NSAA)

W badaniu 020 odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej ATA w porównaniu do grupy stosującej PLC w populacji z wynikiem początkowym testu 6MWD ≥ 300 <400 m w ramach punktu końcowego:

- zmiana całkowitego wyniku liniowego względem wartości początkowej (przekształcony) według kwestionariusza NSAA: MD=4,3 (95% CI: 0,2;8,4);
- zmiana wyniku całkowitego względem wartości początkowej według kwestionariusza NSAA: MD=1,7 (95% CI: 0,1; 3,3).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla populacji ITT.

Badania miometryczne

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w badaniu 007 w populacji ITT między wynikami grup stosujących ATA i PLC w odniesieniu do punktów końcowych: zmiana siły mięśniowej w porównaniu z wartościami początkowymi (zgięcie kolana, wyprost kolana, zgięcie łokcia, wyprost łokcia oraz odwodzenie ramienia).

Skuteczność praktyczna

Badanie 030

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

Badanie 019 (Campbell 2016, Mercuri 2016, NCT01557400)

Poniżej odniesiono się wyłącznie do wyników 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%.

Rejestr STRIDE i CINRG

Według danych z rejestru STRIDE oraz CINRG mediana wieku, w którym chorzy leczeni ataluremem utracili zdolność do samodzielnego poruszania się w okresie obserwacji ≥ 5 lat była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z medianą uzyskaną przez chorych nieleczonych ataluremem, 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 ataluremem odpowiednio o 19,3% vs 59,2% chorych.

Bezpieczeństwo

Badanie 007

W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

Nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Badanie 020

Nie raportowano zgonów.

Odnotowano różnice istotne statystycznie:

- na niekorzyść grupy stosującej ATA w odniesieniu do wystąpienia:
 - biegunki: RD= 0,09 (95% CI: 0,0006; 0,17), NNH=11 (95% CI:5; 1666);
 - krwimocz: RD=0,05 (95% CI: 0,01; 0,10), NNH=20 (95% CI: 10; 100).
- na niekorzyść grupy stosującej PLC w odniesieniu do występowania:
 - zaparcia: RD=-0,06 (95% CI: -0,12; -0,002), NNT=17 (95% CI: 9;500);

Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami.

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 niepożdanymi 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%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Translarna wskazano, że:

- bardzo często występującymi działaniami niepożdanymi są: wymioty;
- często występującymi działaniami niepożdanymi są 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.

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

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 .

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 (World Health Organization)

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).

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

Bezpieczeństwo praktyczne

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%).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania w oparciu o wyniki analizy klinicznej mają wpływ:

- Do 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 odchylenia standardowego (SD) albo bez przedziału ufności (CI). W znaczny sposób ogranicza to wiarygodność przytoczonych wyników, ponieważ nie było możliwości ich weryfikacji przez Agencję;

- Wnioskodawca dołączył do analizy klinicznej 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;
- Istnieją rozbieżności w otrzymywanej wartości *p-value*, wskazującej na istotność statystyczną lub jej brak. Wynika to z zastosowania różnych metod analitycznych stosowanych do opracowania wyników. W celu uzyskania istotności statystycznej analizowano również odmienne populacje. Powoduje to niejednoznaczność wyników badań oraz utrudnione wnioskowanie dotyczące wyższej skuteczności ATA względem PLC;
- Część wyników została opracowanych poprzez analizę *post-hoc*, co ogranicza ich wiarygodność względem analizy zgodnej z protokołem badania;
- Populacje z Badania 030 i rejestru 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;
- Badanie 007 dotyczy porównania ATA z PLC, gdzie w obu ramionach były stosowane GKS. Glikokortykosteroidy stanowiły leczenie wspomagające i nie były stosowane przez wszystkich pacjentów (w grupie ATA- 71,9%, w grupie PLC-70,2%). Należy jednak podkreślić, że terapia GKS stanowi leczenie objawowe zalecane przez wytyczne i może nie pozostawać bez wpływu na wyniki zdrowotne terapii odnotowywane w badaniu;
- Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atalurenu charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji, co utrudnia wnioskowanie na temat długookresowej skuteczności atalurenu (odnosi się to również do oceny efektywności praktycznej na podstawie badań 030 i 019, których wyniki opierają się na 48 tyg. obserwacji).
- Badanie 030 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.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- W Badaniu 007 mogli uczestniczyć chorzy na dystrofię mięśniową Beckera (BMD), która charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem. Jednak 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), co wskazuje, że chorzy na BMD stanowili mniejszość w populacji badanej, a potwierdzają to również informacje zaczerpnięte z oceny dokonanej w 2016 r. gdzie dane wnioskodawcy wskazywały na udział w badaniu [redacted];
- 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;
- Główny punkt końcowy oceniany w badaniach dotyczy dystansu pokonanego przez pacjenta w czasie 6 minut. Podkreślenia wymaga fakt, że 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. Ponadto zgodnie z dokumentem opublikowanym przez NICE (*Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with nonsense mutation in the dystrophin gene*) ERG przedstawiło szereg zastrzeżeń odnoszących się do wyników badań 007 oraz 020. Przede wszystkim zwracano uwagę na możliwość udostępnienia jedynie wyników najbardziej korzystnych w Badaniu 020 oraz na fakt, iż w powyższym badaniu nie wykazano istotności statystycznej dla zmiany wyniku 6MWD względem wartości początkowej, mimo że kryteria włączenia do badania obejmowały populację osób, która miała takie same parametry początkowe wyników testu 6MWD jak populacja z Badania 007 uzyskująca najlepsze rezultaty zdrowotne.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme* – RSS) wnioskodawca

[REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego Translarna stosowanego 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)” przeprowadzono analizę kosztów użyteczności oraz dodatkowo kosztów-konsekwencji. Porównywanymi interwencjami był ataluren w połączeniu z leczeniem objawowym obejmującym kortykosteroidy (ATA+BSC) oraz leczenie objawowym obejmującym wyłącznie kortykosteroidy (BSC).

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie użyteczności kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy (50 lat). W analizie przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Uwzględniono koszty leków, monitorowania, fizjoterapii oraz utraty zdolności chodzenia.

Wyniki analizy podstawowej wskazują na inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) wynoszący:

- z perspektywy NFZ:
 - bez RSS: [REDACTED] zł/QALY;
 - z RSS: [REDACTED] zł/QALY.
- z perspektywy wspólnej:
 - bez RSS: [REDACTED] zł/QALY;
 - z RSS: [REDACTED] zł/QALY.

Wszystkie ww. wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATA+BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze.

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]

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

Analiza wrażliwości

Analiza jednokierunkowa

[REDACTED]

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

Wielokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS.

Ograniczenia analizy

Należy mieć na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej, przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej.

Na wiarygodność analizy mają wpływ:

- Przełożenie wyników 6MWD na długoterminową skuteczność leku jest postępowaniem uzasadnionym w modelu, nie mniej stanowi poważne ograniczenie analizy.

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 atalurenem względem nieleczonych atalurenem w okresie obserwacji ≥ 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 analizie ekonomicznej 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.

- W wariantcie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej poczyniono założenia właściwe jedynie perspektywie społecznej – w modelu uwzględniono spadek jakości życia (użyteczności stanu zdrowia) opiekunów związanej z opieką nad pacjentem. 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 uwzględnienia spadku użyteczności w obu ramionach w modelu, w ramieniu BSC przyczynia się ono do znaczniejszego 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. Dalej jednak nie oddaje to założeń analizy podstawowej zgodnej z aktualnymi wytycznymi HTA wydanymi przez Agencję.

- Uwzględniony w modelu wiek początkowy pacjentów – [redacted] 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 analizy klinicznej, których wyniki uwzględniono w modelowaniu analizy ekonomicznej. 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. 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 młodszy wiek 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.

Obliczenia własne Agencji

Modelowanie na podstawie danych z rejestru [redacted], a modelownie na podstawie wyniku 6MWD na poziomie 7,1. Ponadto w analizie uwzględniono spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów pacjenta, 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.

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorcy) w 2 letnim horyzoncie czasowym (uzupełniono o analizę dla 7 letniego okresu). Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wynosi:

- [redacted] w 1 roku;
- [redacted] w 2 roku.

W analizie 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;
- koszty fizjoterapii;
- koszty utraty zdolności chodzenia i jej konsekwencji (wózki inwalidzkie, wspomaganie oddychania, operacja skoliozy).

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie zmiana wydatków z perspektywy płatnika publicznego:

- z uwzględnieniem RSS wynosząca:

- [redacted] PLN w 1. roku;
- [redacted] PLN w 2. roku.
- bez uwzględnienia RSS wynosząca:
 - [redacted] PLN w 1. roku;
 - [redacted] PLN w 2. roku.

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

Ograniczenia analizy

Należy mieć na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej, przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Na wiarygodność analizy mają wpływ:

- W analizie pominięto koszty leków kardiologicznych – z danych Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi, 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 fakt, że stanowiłyby one 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-letni horyzont czasowy przyjęty w analizie podstawowej 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 wariancie z RSS [redacted] niż w I roku refundacji, podczas gdy w II roku refundacji [redacted] niż w roku I.

Ponadto, należy również wskazać, że liczebność populacji uwzględniona w analizie dla pierwszych dwóch lat finansowania leku jest [redacted] niż ta uwzględniona na potrzeby oceny w 2016 r. gdzie została ona oszacowana na 28 osób rocznie. Przyjęta wówczas liczba pacjentów [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka został zmieniony w stosunku do propozycji z 2016 r. gdzie

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 jednego z ekspertów: „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 postępowaniem choroby”.

Ponadto według opinii eksperta, w ramach programu lekowego powinny być wykonywane „badanie stężenia trójglicerydów co 6 miesięcy, ocena ciśnienia tętniczego krwi niezależnie od przyjmowania lub nie kortykosteroidów”, co znajduje uzasadnienie w świetle informacji zawartych w ChPL Translarna.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a:

- PPMD 2015 – Parent Project Muscular Dystrophy (Polska);
- NICE 2019 – National Institute for Health and Care Excellence (Wielka Brytania);
- DMD CCWG /CDC /TREAT-NMD - Birnkrant 2018 – Duchenne Muscular Dystrophy Care Considerations Working Group/ US Centers for Disease Control and Prevention (ogólnoświatowe wytyczne);
- Prescrire 2018;
- SEN Consensus – Osorio 2017 – Sociedad Española de Neurología (Hiszpania);
- Brazilian consensus - Araujo 2017 (Brazylia).

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.

Odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych w tym:

- 5 pozytywnych:
 - AWMMSG 2019 – All Wales Medicines Strategy Group (Walia);
 - HAS 2015/HAS 2017 – Haute Autorité de Santé (Francja);
 - GBA 2015/GBA 2016 – Gemeinsamer Bundesausschuss (Niemcy).
- 2 pozytywnych warunkowych:
 - AWMMSG 2016 – All Wales Medicines Strategy Group (Walia);
 - NICE 2016 – National Institute for Health and Care Excellence.
- 3 negatywne:
 - SMC 2016 – Scottish Medicines Consortium (Szkocja);
 - NCPE 2016 – National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia);
 - ZN 2017 – Zorginstituut Nederland (Holandia).

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Translarna jest finansowany w 13 krajach (w tym 3 krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita) UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 % (jedynie dla Łotwy nie podano poziomu refundacji).

W 5 krajach o (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).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.311.2019.PB.IV, PLR.4600.310.2019.PB.IV, PLR.4600.307.2019.PB.IV), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Translarna, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 125 mg, 30 sasz. EAN: 05909991276591, 250 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276607, Translarna, 1000 mg, 30 sasz., EAN: 05909991276614 we wskazaniu: Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD: G71.0) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Translarna (atalurenium) 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)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Translarna (atalurenium) 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)”
2. Raport nr OT.4331.19.2019. 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.