



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 75/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku
w sprawie oceny leku Translarna (atalurenum) 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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *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,*

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)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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, 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.

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a (DMD, ang. Duchenne muscular dystrophy) jest najczęstszą i najcięższą chorobą nerwowo-mięśniową o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X. Częstość występowania DMD



wynosi 1/3500-6000 chłopców. U chorych obserwuje się obniżoną jakość życia, co jest związane z progresją choroby i obniżaniem sprawności fizycznej aż do momentu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Większość chorych z DMD umiera około 20 roku życia. Najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa (ok. 40%) oraz niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii (10–40%).

Dowody naukowe

Dostępne dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu pochodzą głównie z dwóch randomizowanych badań (badanie 007 - Bushby 2014 i badanie 020 - McDonald 2017) porównujących stosowanie atalurenu z placebo, a także z metaanalizy tych badań. Dodatkowe dane pochodzą z badań niskiej jakości, w tym z jednoramiennego badania 030 (Tian 2018), w którym ataluren stosowano u chorych w wieku od 2 do 5 r.ż., a uzyskane wyniki porównano z danymi dla grupy historycznej, pochodzącymi z rejestru CINRG oraz z badania 019 (Campbell 2016, Mercuri 2016), w którym z kolei brali udział chorzy na nmDMD uczestniczący uprzednio w innych badaniach z atalurenem.

W analizie klinicznej, w populacji ITT, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy atalurenem a placebo pod względem odsetka pacjentów, u których doszło do utraty zdolności samodzielnego poruszania. Efekt ten nie był istotny zarówno w badaniu 007 jak i w badaniu 020, w którym brała udział znacząco większa liczba pacjentów z DMD. Również zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową zarówno w badaniu 007 jak i badaniu 020 w populacji ITT nie różniła się istotnie między grupami.

jednakże należy zauważyć, że grupa ta została wyłoniona na podstawie analizy post-hoc co stanowi jej znaczne ograniczenie. Wyniki analizy skuteczności dla porównania atalurenu z placebo dotyczące czasu do progresji (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku w 6MWD w porównaniu z wartością początkową) w badaniach 007 i 020 wykazały istotną różnicę na korzyść atalurenu w badaniu 007 i brak różnicy w badaniu 020.

Wyniki analiz testów sprawnościowych wykonywanych na czas, nie są spójne. W badaniu 007 wykazano istotną przewagę atalurenu w zakresie czasu wchodzenia po 4 stopniach i brak różnic w czasie: schodzenia po 4 stopniach, 10 metrowego marszu lub biegu oraz wstawania z pozycji leżącej (populacja cITT). Z kolei w badaniu 020 istotną różnicę zaobserwowano dla czasu schodzenia po 4 stopniach oraz brak różnic dla pozostałych parametrów (populacja ITT). Wyniki analizy stanu klinicznego pacjentów ocenianego w skali PODCI nie wykazała różnic pomiędzy grupą przyjmującą ataluren i placebo. Także ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA (badanie 020) oraz

badania miometryczne (badanie 007) nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami. Podobnie oceniana w badaniach 007 i 020 jakość życia pacjentów nie różniła się istotnie statystycznie w zakresie funkcjonowania fizycznego, jedynie w badaniu 020 zaobserwowano istotny efekt na korzyść atalurenu w aspekcie funkcjonowania innego niż fizyczne.

Wyniki badań jednoramiennych przeprowadzone w populacji pacjentów poniżej 5 roku życia wykazały pozytywny wpływ atalurenu na sprawność fizyczną, jednakże ze względu na zastosowanie historycznej grupy kontrolnej ich wyniki obarczone są bardzo dużą niepewnością.

Rekomendacje kliniczne leczenia DMD wymieniają ataluren jako nową opcję terapeutyczną (Brazilian consensus - Araujo 2017; SEN Consensus – Osorio 2017, NICE 2019, DMD CCWG /CDC /TREAT-NMD - Birnkrant 2018, PPMD 2015) nie formułując przy tym jednoznacznych rekomendacji. Wytyczne Prescrire 2018 nie zalecają stosowania atalurenu w DMD ze względu na brak wystarczającego potwierdzenia efektywności leku.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania atalurenu w DMD. 5 rekomendacji było pozytywnych (AWMSG 2019, HAS 2015/2017, GBA 2015/2016) w tym 2 pozytywne warunkowe (NICE 2016, AWMSG 2016). 3 rekomendacje były negatywne (ZN 2017, SMC 2016, NCPE 2016). W rekomendacjach pozytywnych jako uzasadnienie decyzji podaje się brak alternatywy terapeutycznej, zwracając jednocześnie 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.

Lek został zarejestrowany warunkowo w EMA (warunkiem rejestracji było przeprowadzenie wielośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo 18-miesięcznego badania, po którym nastąpi 18-miesięczne badanie kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby, oraz zgłosi jego wyniki. Termin przedłożenia ostatecznego sprawozdania z badania: wrzesień 2021). Wniosek do EMA o rozszerzenie wskazania o pacjentów którzy utracili zdolność chodzenia został rozpatrzony negatywnie. FDA odmówiła rejestracji leku w leczeniu DMD.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na niskie ryzyko poważnych działań niepożądanych. 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). Wyniki pochodzące z badań 030 i 019 potwierdzają wykazany w głównych badaniach profil bezpieczeństwa atalurenu.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną formie analizy kosztów-użyteczności. Finansowanie ocenianej technologii w porównaniu z BSC jest

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że finansowanie atalurenu będzie się wiązało [redacted] wydatków płatnika publicznego, [redacted] stosowania tej technologii w bardzo ograniczonej liczbie populacji.

Ponadto, lek nie jest refundowanych w takich krajach jak Holandia, Szkocja i Irlandia oraz kilkanaście krajów UE.

Główne argumenty decyzji

Ataluren jest produktem leczniczym zarejestrowanym do leczenia pacjentów z DMD. Dostępne dane dotyczące jego skuteczności atalurenu w leczeniu DMD są mało przekonujące. Wyniki analiz skuteczności klinicznej w zakresie prespecyfikowanych pierwotnych punktów końcowych dla populacji ITT są negatywne a dodatkowe analizy post-hoc nie są w pełni spójne a ponadto budzą poważne zastrzeżenia metodologiczne, co było szczególnie podkreślane w odmownej decyzji rejestracyjnej amerykańskiej agencji FDA. Lek jest [redacted] co zostało potwierdzone we wszystkich wariantach analizy wrażliwości. Ponadto pomimo stosunkowo niewielkiej populacji, która byłaby objęta terapią [redacted] Zaproponowany RSS nie zmienia wniosku w tym zakresie. Podsumowując, biorąc po uwagę brak przekonujących danych klinicznych dotyczących efektywności atalurenu w DMD, jego [redacted] Rada nie rekomenduje finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu DMD.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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)”. Data ukończenia: 14 sierpnia 2019.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

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 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (PTC Therapeutics International Limited).