



IGNORANTIA NOCET

# Translarna<sup>®</sup> (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
PTC Therapeutics International Limited

Warszawa, 13 czerwca 2016

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

3 listopada 2016 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.1188.3.2016.DD. Pierwotnie analiza została zakończona 13 czerwca 2016 roku.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED].

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>20</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Problem zdrowotny – dystrofia mięśniowa Duchenne'a .....</b>	<b>22</b>
3.1. Populacja docelowa .....	22
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	22
3.3. Epidemiologia .....	23
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka .....	24
3.5. Patomechanizm .....	24
3.6. Objawy.....	25
3.7. Rozpoznanie .....	26
3.8. Naturalny przebieg choroby, rokowanie i czynniki rokownicze .....	27
3.9. Leczenie .....	29
3.9.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce .....	29
3.9.2. Rekomendacje dotyczące atalurenu .....	30
3.9.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji .....	31
3.9.2.2. Rekomendacje AOTMiT .....	32
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna .....	32
<b>4. Interwencja – ataluren .....</b>	<b>33</b>
<b>5. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....</b>	<b>34</b>
5.1. Kortykosteroidy .....	35
<b>6. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>39</b>

---

---

6.1. Źródła danych .....	39
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	39
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	40
6.3.1.Strategia wyszukiwania .....	40
6.3.2.Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	41
6.3.3.Badania włączone .....	41
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne .....	44
6.4.1.Strategia wyszukiwania .....	44
6.4.2.Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	44
6.4.3.Badania włączone .....	46
6.5. Ocena jakości badań.....	50
6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	50
6.7. Włączone badanie pierwotne – analiza podstawowa .....	53
6.7.1.Charakterystyka włączonego badania pierwotnego .....	53
6.7.2.Punkty końcowe .....	55
6.7.2.1. Znaczenie i ocena pierwszorzędowego punktu końcowego 6MWT.....	62
6.7.3.Ocena w skali GRADE .....	66
6.7.4.Ocena homogeniczności .....	67
6.8. Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym .....	68
6.8.1.Odległość przebyta w 6MWT (6MWT) .....	69
6.8.1.1. Zmiana 6MWT (przedstawiona w metrach) – analiza w populacji ITT i cITT	69
6.8.1.2. Zmiana 6MWT (przedstawiona w metrach) – analiza w podgrupach .....	73
6.8.2.Zmiana 6MWT (przedstawiona jako procent wartości należnej) .....	77
6.8.3.Progresja (pogorszenie wyniku 6MWT) .....	77
6.8.3.1. Chorzy, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWT .....	77
6.8.3.2. Czas do progresji (pogorszenia wyniku 6MWT) .....	78
6.8.4.Jakość życia związana ze zdrowiem .....	79

---

---

6.8.5. Testy sprawnościowe w funkcji czasu .....	80
6.8.6. Aktywność fizyczna .....	85
6.8.7. Czas spędzony na wózku inwalidzkim .....	86
6.8.8. Przypadkowe upadki .....	86
6.8.9. Badania miometryczne .....	87
6.8.9.1. Siła mięśniowa .....	87
6.8.9.2. Stopień ekspresji dystrofiny w mięśniach .....	89
6.8.10. Inne, drugorzędowe punkty końcowe .....	90
6.9. Ocena bezpieczeństwa atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym .....	90
6.9.1. Zgony .....	91
6.9.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia .....	91
6.9.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia .....	91
6.9.4. Stężenie cholesterolu i trójglicerydów .....	97
6.9.5. Ciśnienie tętnicze krwi .....	97
6.10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	98
6.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	100
6.11.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu PRAC .....	100
6.11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	100
6.11.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności .....	100
6.11.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych .....	102
6.11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports .....	104
<b>7. Analiza dodatkowa .....</b>	<b>105</b>
7.1. Ocena skuteczności na podstawie nieopublikowanego Badania 020 .....	105
7.1.1. Odległość przebyta w 6MWT (6MWT) .....	106
7.1.2. Jakość życia związana ze zdrowiem .....	107
7.1.2.1. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego .....	107

---

---

7.1.2.2. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne .....	109
7.1.3. Testy sprawnościowe w funkcji czasu .....	110
7.1.4. Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się .....	112
7.1.5. Ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA .....	113
7.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie nieopublikowanego Badania 020 .....	114
7.2.1. Zgony .....	115
7.2.2. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie leczenia .....	115
7.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	116
7.2.4. Zdarzenia niepożądane .....	117
7.3. Ocena skuteczności na podstawie metaanalizy Badania 007 i nieopublikowanego Badania 020 .....	120
7.3.1. Odległość przebyta w 6MWT (6MWT) .....	120
7.3.2. Testy sprawnościowe w funkcji czasu .....	122
7.3.3. Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się .....	124
7.4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu na podstawie badania dawki .....	125
7.4.1. Ocena skuteczności .....	125
7.4.2. Ocena bezpieczeństwa .....	126
7.5. Oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurenem .....	127
7.5.1. Oczekiwania i nadzieje związane z badaniem .....	128
7.5.2. Motywy i podejmowanie decyzji dot. udziału w badaniu .....	129
7.5.3. Presja związana z chorobą postępującą .....	130
7.5.4. Postrzeganie korzyści płynących z leczenia .....	130
7.5.5. Reakcje na zakończenie badania .....	131
7.5.6. Chęć uczestnictwa w kolejnym badaniu .....	132

---

---

7.5.7.Ograniczenia badania.....	132
<b>8. Ograniczenia .....</b>	<b>132</b>
<b>9. Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>134</b>
<b>10. Dyskusja.....</b>	<b>140</b>
Wpływ DMD na chorych oraz ich rodziny .....	143
11. Załączniki.....	147
11.1. Wyniki badania ankietowego .....	147
11.1.1. ██████████.....	147
11.1.2. ██████████.....	152
11.1.3. ██████████.....	156
11.1.4. ██████████.....	160
11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	164
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	166
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	166
11.5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy podstawowej.....	167
11.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy dodatkowej.....	170
11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	173
11.8. Skale oceny jakości badań .....	174
11.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	176
<b>12. Spis tabel.....</b>	<b>178</b>
<b>13. Spis rysunków.....</b>	<b>182</b>
<b>14. Bibliografia .....</b>	<b>184</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>the 6-minute walk test</i> – sześciominutowy test chodzenia
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADP	ang. <i>ambulatory decline phase</i> – faza pogorszenia funkcji poruszania się
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
ANCOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATA	ataluren
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BCRP	ang. <i>breast cancer resistance</i> – protein białko oporności raka piersi
BMD	ang. <i>Becker Muscular Dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Beckera
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – amerykańskie centrum zajmujące się zwalczaniem chorób oraz zapobieganiem chorobom
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
cITT	ang. <i>corrected intention-to-treat</i> – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
CK	ang. <i>creatine kinase</i> – kinaza kreatyny
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DBMD	ang. <i>Duchenne/Becker Muscular Dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera
DMD	ang. <i>Duchenne Muscular Dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Duchenne'a
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DZ	dane pochodzące od Zamawiającego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecki Wspólny Komitet Federalny
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny



Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR/IWR	ang. <i>interactive voice response/interactive web response</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej/odpowiedzi internetowej
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LOCF	ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> – ostatnia obserwacja
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMP	metaloproteinaza
MMRM	ang. <i>mixed-effects model for repeated measures</i> – model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów
mRNA	ang. <i>ribonucleic acid messenger</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NF- $\kappa$ B	ang. <i>nuclear factor <math>\kappa</math>B</i> – transkrypcyjny czynnik jądrowy $\kappa$ B
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
nmDMD	ang. <i>nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy</i> - dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NSAA	ang. <i>The North Star Ambulatory Assessment</i> – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się
OAT	ang. <i>organic anion transporting</i> - organiczny anion transportujący
OATP1B3	ang. <i>organic anion-transporting polypeptide</i> – polipeptyd transportujący aniony organiczne typu 1B3
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo

Skrót	Rozwinięcie
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SAG	ang. <i>Scientific Advisory Group</i> – naukowa grupy doradcza
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkocka agencja oceny technologii medycznych
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TFT	ang. <i>timed function test</i> – testy sprawnościowe w funkcji czasu
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TREAT-NMD	ang. <i>Translational Research in Europe - Assessment of Neuromuscular Diseases</i> - Europejska Sieć Badawcza – Diagnostyka i Leczenie Chorób Nerwowo-Mięśniowych
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Translarna® (ataluren) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla atalurenu (ATA) oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Ze względu na fakt, że ATA jest pierwszym przyczynowym leczeniem dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, jedyną dostępną dotąd alternatywą było leczenie objawowe (na które głównie składa się steroidoterapia). Glikokortykosteroidy nie są obecnie refundowane w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Spełniony jest zatem wymóg *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych*

---

wymagań, gdyż porównano się z co najmniej jedną technologią refundowaną, w przypadku braku refundowanego leczenia.

Analizę kliniczną podzielono na dwie części: analizę podstawową oraz analizę dodatkową. W analizie podstawowej włączono randomizowane badanie kliniczne *Badanie 007* spełniające kryteria włączenia przeglądu systematycznego, które oceniano na podstawie następujących publikacji: *Bushby 2014*, *EMA<sup>1</sup> 2014*, *Haas 2015*. Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano uzupełniające dane do tego badania (publikacja *Translarna<sup>TM</sup> (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document*).

Ponadto, w ramach analizy podstawowej przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa, którą wykonano na dokumentach odnalezionych w bazach dodatkowych, mianowicie: *Charakterystykę Produktu Leczniczego Translarna<sup>®</sup>*, dokument wydany przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* w 2016 roku oraz doniesienia z bazy ADRReports (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) dla ATA. Ponadto od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka, który posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

W ramach przeglądu systematycznego głównych baz informacji medycznej zidentyfikowano 4 publikacje niespełniające kryteriów włączenia, jednak niosące ze sobą istotne wnioski stanowiące uzupełnienie wyników analizy podstawowej. W związku z tym, mając na uwadze specyfikę choroby oraz fakt, że DMD (ang. *Duchenne Muscular Dystrophy* – dystrofia mięśniowa Duchenne'a) jest chorobą rzadką, postawiono przedstawić wyniki również i z tych publikacji w ramach analizy dodatkowej, do której włączono następujące publikacje:

- ⊗ *Finkel 2013* – badanie dawki ATA;
- ⊗ *Peay 2014* – oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem ATA;
- ⊗ *McDonald 2013* – ocena i walidacja 6MWT (ang. *the 6-minute walk test* – sześciominutowy test chodzenia) i innych punktów końcowych wykorzystanych w badaniu;
- ⊗ *McDonald 2013a* – charakterystyka naturalnego przebiegu choroby wykonana na podstawie grupy PLC z *Badania 007*.

---

<sup>1</sup> ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

Ponadto, wskazana wcześniej publikacja otrzymana od Zamawiającego (*Translarna<sup>TM</sup> (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document*) zawierała nieopublikowane jeszcze wyniki *Badania 020* porównującego ATA i placebo (PLC) oraz metaanalizę wyników z *Badania 007* oraz *Badania 020*. Dodatkowo Zamawiający dostarczył 6 abstraktów konferencyjnych do *Badania 020* (oraz do metaanalizy wyników *Badania 007* i *Badania 020*), tj. *McDonald 2016*, *McDonald 2016a*, *Campbell 2016*, *Goemans 2016*, *Kirschner 2016*, *Quinlivan 2016*). Publikacje te również przedstawiono w ramach dodatkowej oceny. Analitycy nie przeprowadzali metaanalizy samodzielnie, zatem nie wykonali również oceny homogeniczności *Badania 007* oraz *Badania 020*, jednak należy przypuszczać, że homogeniczność tych badań oraz ocenianych w nich punktów końcowych jest wysoka.

Należy podkreślić, że *National Institute for Health and Care Excellence* (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) po analizie *Badania 007* zwróciła się do Zamawiającego o udostępnienie wyników *Badania 020*, gdy będą dostępne. W związku z tym, uznano za słuszne włączenie do niniejszej analizy również wyników z *Badania 020*, którego celem było potwierdzenie skuteczności atalurenu.

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

### Ocena skuteczności

Odległość pokonaną w czasie 6MWT oceniano w populacji ITT<sup>2</sup> oraz w populacji cITT<sup>3</sup>, uznanej przez EMA za słusznie wyodrębnioną. W każdej z nich zastosowano kilka różnych metod statystycznych, zgodnie z którymi dla części wykazano między grupą ATA a PLC różnicę istotną statystycznie (lub różnica była na granicy istotności statystycznej). Natomiast różnica istotna klinicznie między grupami została spójnie wykazana w każdej z populacji, bez względu na przyjętą metodykę. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, ATA istotnie klinicznie (oraz statystycznie) opóźnia progresję mierzoną za pomocą 6MWT w czasie 48 tygodni, w porównaniu z brakiem leczenia.

Różnica między grupą ATA a PLC w przypadku odległości pokonanej w czasie 6MWT jest jeszcze wyraźniej widoczna w podgrupach (np. podgrupa ADP<sup>4</sup>, chorzy z wynikiem początkowym 6MWT poniżej 350 m [REDACTED]). ATA wykazuje

<sup>2</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<sup>3</sup> ang. *corrected intention-to-treat* – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<sup>4</sup> ang. *ambulatory decline phase* – faza pogorszenia funkcji poruszania się

korzyści u chorych niezależnie od stopnia nasilenia choroby, przy czym w bardziej zaawansowanych stadiach, efekt ten jest bardziej widoczny, ze względu na pogłębiającą się progresję.

Zmianę odległości pokonanej w czasie 6MWT przedstawiono również jako procent wartości należnej. Analiza została przeprowadzona na podstawie wyników 6MWT w populacji cITT, w której wyniki początkowe 6MWT wynosiły ok. 60% wartości należnej. Różnica między grupą ATA a PLC wskazywała na korzyść grupy badanej, a dodatkowo znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Co więcej, odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z utrzymującym się 10-% pogorszeniem wyniku 6MWT w grupie ATA niż w grupie PLC oraz istotnie statystycznie, niemal 50%-we zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego. Na podstawie niskiej wartości NNT<sup>5</sup> dla tego punktu końcowego można wnioskować o dużej sile interwencji.

W przypadku oceny jakości życia wykonanej na podstawie kwestionariusza PedsQL<sup>6</sup>, różnica między grupą ATA a PLC wskazywała na przewagę grupy badanej pod względem funkcjonowania fizycznego. Znajdowała się ona na progu istotności klinicznej w przypadku podgrupy ADP.

W grupie ATA czas potrzebny do wejścia na 4 stopnie, zejścia z 4 stopni oraz przejścia 10 metrów w porównaniu z grupą PLC także uległ wydłużeniu. Różnice między grupami były istotne klinicznie, [REDACTED].

W odniesieniu do czasu potrzebnego na zmianę pozycji z leżącej na stojącą różnica między grupami nie była znamienna statystycznie, ze względu na ograniczoną możliwość wykazania jakiegokolwiek efektu leczenia za pomocą tego testu (przed rozpoczęciem leczenia 23% chorych nie wykonało ocenianego ruchu w czasie założonych 30 sekund). Ponadto wyniki TFT (ang. *timed function test* – testy sprawnościowe w funkcji czasu) w podgrupie chorych z wynikiem początkowym 6MWT poniżej 350 m, ADP oraz u chorych w wieku od 5 do 6 lat były istotne klinicznie na korzyść ATA. Należy dodatkowo podkreślić, że wyniki te były korzystniejsze niż wyniki w populacji ogólnej.

Odnotowano pozytywny trend na korzyść ATA w odniesieniu do zmiany długości czasu spędzonego na aktywności (niezależnie od stopnia). Średni odsetek dni spędzonych na

---

<sup>5</sup> ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>6</sup> ang. *Pediatric Quality of Life Inventory* – Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia

wózku inwalidzkim znacznie bardziej wzrósł w grupie PLC niż w grupie ATA (odpowiednio 11,5% i 4%). W grupie ATA przypadkowe upadki występowały istotnie statystycznie rzadziej w niż w grupie PLC.

W populacji ITT różnice w badaniach miometrycznych między grupami były niewielkie, co wskazuje na ich nieznaczne pogorszenie w czasie 48 tygodni. Wskazały one jednak na mniejszy stopień pogorszenia siły mięśni u chorych w grupie ATA, mimo że nie osiągnęły progu istotności klinicznej ani statystycznej. Wyniki badania miometrycznego u chorych w wieku od 5 do 6 lat leczonych ATA wskazały na stabilizację funkcji badanych mięśni. Średnia zmiana stopnia ekspresji dystrofiny mierzonego jako stosunek dystrofiny do spektryny wynosiła odpowiednio 2,8% i 0,09% w grupie ATA i w grupie PLC, jednak zgodnie z informacjami autorów jakość próbek uniemożliwiła wykonanie poprawnej oceny parametru. Zmiany innych drugorzędowych punktów końcowych, niezwiązanych z aktywnością fizyczną, były niewielkie, a różnice między grupami nieistotne.

### **Ocena bezpieczeństwa**

W żadnej z analizowanych grup chorych nie odnotowano zgonu w czasie 48 tygodni. Nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy między grupą ATA a grupą PLC w przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia. Zdarzenia te odnotowano u 3,5% w grupie ATA i 5,3% w grupie PLC. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych w obu grupach. Większość wystąpiła w łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w przypadku żadnej z kategorii ocenianych zdarzeń. Według obliczeń analityków, jedynie w odniesieniu do zmiany stężenia cholesterolu odnotowano istotną statystycznie zmianę na niekorzyść ATA u chorych jednocześnie przyjmujących kortykosteroidy. W odniesieniu do pozostałych wyników nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, w tym m.in. w przypadku zmiany ciśnienia tętniczego krwi.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazywano głównie na możliwość nefrotoksyczności wywołanej aminoglikozydami oraz zmiany profilu lipidowego. Przypadki pogorszenia czynności nerek podczas jednoczesnego stosowania atalurenu i dożylnych aminoglikozydów obserwowano jednak tylko u chorych na mukowiscydozę

---

warunkowaną przez mutację nonsensowną. Stosunek korzyści do ryzyka atalurenu oceniono jako korzystny.

## **Wnioski z dodatkowych publikacji**

### **Badanie 020**

W odniesieniu do wyniku 6MWT w populacji ITT odnotowano przewagę ATA nad PLC po 48 tygodniach obserwacji. Istotną klinicznie i statystycznie różnicę odnotowano dla tego punktu końcowego w podgrupach z wynikiem początkowym 6MWT wynoszącym od  $\geq 250$  do  $< 400$  m,  $\geq 300$  m do  $< 400$  m oraz od  $\geq 300$  m do  $< 450$  m. Poprawa lub stabilizacja w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego w każdej podkategorii wskazywały na przewagę atalurenu w populacji ITT oraz w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m. W grupie PLC większy odsetek chorych niż w grupie ATA w populacji ITT i w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m wskazywał na pogorszenie ocenianych podkategorii funkcjonowania fizycznego. Zmiany w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne były bardziej zróżnicowane niż w przypadku oceny w zakresie funkcjonowania fizycznego. Odnotowano 10-% różnicę w przypadku poprawy lub stabilizacji w ocenie energii chorych. W przypadku wyników TFT w populacji ITT oraz podgrupach chorych, u których wartość początkowa 6WMD wynosiła [REDACTED] lub  $\geq 300$  m do  $< 400$  m wykazano istotną klinicznie różnicę między grupami ATA i PLC. Co więcej, w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m wyniki były również znamienne statystycznie w przypadku wchodzenia i schodzenia po 4 stopniach, a w populacji ITT w przypadku schodzenia po 4 stopniach. W przypadku utraty zdolności do samodzielnego poruszania się różnica między ATA a PLC w podgrupie z wynikiem początkowym od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m w 6MWT znajdowała się na progu istotności statystycznej (na podstawie przedziałów ufności obliczonych przez analityków). [REDACTED]

[REDACTED] W odniesieniu do całkowitego wyniku NSAA<sup>7</sup> (w tym wyniku liniowego) istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT wynoszącym od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m. Poprawę zaobserwowano również w populacji ITT.

---

<sup>7</sup> ang. *The North Star Ambulatory Assessment* – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się

---



Profil bezpieczeństwa ATA oraz PLC był porównywalny, przy czym w grupie ATA częściej występowały zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem (w tym wymioty) oraz biegunka. Istotnie statystycznie rzadziej natomiast zgłaszano przypadki zaparć w grupie ATA. Ogółem zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

### **Metaanaliza *Badania 007 i Badania 020***

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W obu grupach w odniesieniu do wyników wszystkich TFT różnica między ATA a PLC była znamienna statystycznie. Niemal we wszystkich przypadkach różnica ta była również istotna klinicznie (wyjątek [REDACTED] stanowił [REDACTED] wynik 10-metrowego biegu/marszu w grupie ADP, który znajdował się na progu istotności klinicznej). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Badanie dawki – *Finkel 2013***

Po 28 dniach leczenia ATA zaobserwowano większą ekspresję dystrofiny w porównaniu z wartością początkową. Wzrost był niezależny od typu mutacji nonsensownej, lokacji egzonu, wieku chorych oraz jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów. Odnotowano także istotne statystycznie zmniejszenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi w porównaniu z wartością początkową. Po zakończeniu leczenia aktywność kinazy kreatynowej wróciła do wartości z początku badania, potwierdzając jednocześnie skuteczność ATA. Nauczyciele i rodzice zgłaszali zwiększoną aktywność i wytrzymałość oraz mniejsze nasilenie zmęczenia dzieci podczas leczenia ATA. Zdarzenia niepożądane, obserwowane w czasie leczenia, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Niezależnie od przyjmowanej dawki najczęściej występowały powikłania związane z zabiegami (biopsją) oraz zaburzenia żołądka i jelit. Nie odnotowano znamiennych klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych powstałych w czasie leczenia. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych.

---

### Oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurem

Wszyscy rodzice opisali swoje oczekiwania jako spowolnienie progresji lub stabilizację choroby. Niemal wszyscy mieli nadzieję na istotne zwiększenie siły i wytrzymałości dzieci, poprawę ich wyników w szkole oraz poprawę jakości życia. Część rodziców miała zbyt optymistyczne nadzieje co do efektów leczenia. Większość ankietowanych badaczy oczekiwała stabilizacji choroby lub częściowej poprawy. Kilkoro oceniło, że ich nadzieje wzrosły pod wpływem relacji z uczestnikami badania.

Głównym motywem decyzji rodziców o uczestnictwie ich dzieci w badaniu były potencjalne korzyści z leczenia, a sama decyzja dotycząca uczestnictwa w badaniu należała do oczywistych dla większości opiekunów. Wszyscy rodzice uznali, że ryzyko związane z leczeniem jest bardzo niskie. Rodzice i badacze wspominali o presji spowodowanej postępującym charakterem DBMD (ang. *Duchenne/Becker Muscular Dystrophy* – dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera), prowadzącym do zgonu. Największą presję stwarzała świadomość, że brak jakichkolwiek działań przyczynia się do wczesnego zgonu.

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

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

### Wnioski

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

---

---

przyczynowego nmDMD<sup>8</sup> – jedyną opcją dostępną obecnie jest ATA. Trudności w wykazaniu istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do części punktów końcowych nie powinny umniejszać korzystnego wpływu ATA na chorych na nmDMD, tym bardziej, że wielokrotnie wykazano, że pozytywny wpływ ATA był istotny klinicznie. Ponadto warto wspomnieć, że trudności te związane były m.in. z nie do końca poznanym naturalnym przebiegiem choroby w czasie projektowania *Badania 007*, co przyczyniło się do niedoszacowania mocy analizy statystycznej.

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

---

<sup>8</sup> ang. *nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy* - dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [48] celem analizy klinicznej dla leku Translarna® (ataluren, ATA) stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

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

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

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej,

---

---

*Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
  - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości /równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
    - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
  - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines*
-

---

Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

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

### 3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla atalurenu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Translarna®* (ChPL) [8], stanowią chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (nmDMD, ang. *nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*), chodzący, w wieku od 5 lat.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Dystrofie mięśniowe określa się jako wrodzone schorzenia, związane z postępującym osłabieniem i zwyrodnieniem mięśni poprzecznie prążkowanych. Obecnie do grupy tej zalicza się około 30 jednostek chorobowych o różnym przebiegu. Wśród najczęstszych postaci choroby wymienia się dystrofię mięśniową Duchenne'a (DMD, ang. *Duchenne Muscular Dystrophy*) i dystrofię mięśniową Beckera (BMD, ang. *Becker Muscular Dystrophy*), które spowodowane są uszkodzeniem tego samego genu kodującego dystrofinę [15].

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a to choroba genetyczna dziedziczona w sposób recesywny sprzężony z płcią (chromosom X) [59]. Ze względu na sposób dziedziczenia na DMD chorują niemal wyłącznie chłopcy – istnieją pojedyncze przypadki wystąpienia DMD u dziewczynek z zespołem Turnera (ze względu na jeden chromosom X) [16].

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych ICD-10<sup>9</sup> dystrofie mięśniowe należą do grupy chorób określanych jako pierwotne zaburzenia mięśniowe (kod ICD-10: G71). Do grupy dystrofii mięśniowych zaliczane są następujące typy:

- ⊗ typ autosomalny recesywny, dziecięcy, przypominający typ Duchenne'a lub Beckera,

---

<sup>9</sup> ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

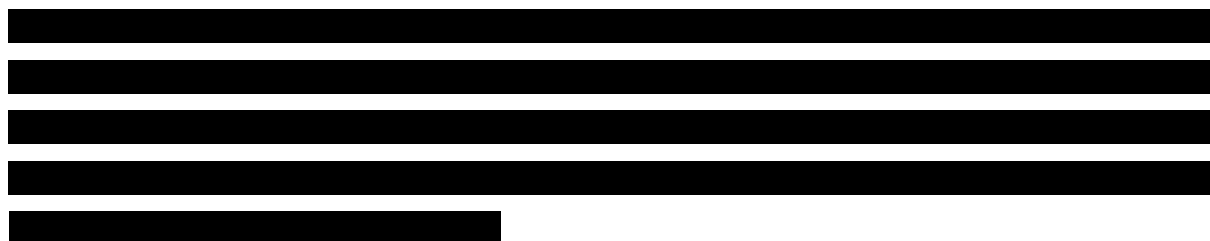
---

- ⊗ łagodna (typu Beckera),
- ⊗ łagodna łopatkowo-strzałkowa z wczesnymi przykurczami (Emery'ego-Dreifussa),
- ⊗ dystalna,
- ⊗ twarzowo-łopatkowo-ramienna,
- ⊗ obręczy kończyn,
- ⊗ oczna,
- ⊗ oczno-gardłowa,
- ⊗ łopatkowo-strzałkowa,
- ⊗ **ciężka (Duchenne'a)** [26].

### 3.3. Epidemiologia

Szacuje się, że częstość zachorowania na dystrofię mięśniową Duchenne'a wynosi 1 na 3 500-6 000 żywo urodzonych chłopców [59]. Mutacje nonsensowne stanowią od 7 do 15% mutacji DMD [28, 36].

Szacuje się, że chorobowość DMD wynosi 4,78 przypadków na 100 000 mężczyzn [34]. Brak szczegółowych danych dotyczących liczby chorych na DMD w Polsce. Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych w Polsce rocznie rodzi się około 58 chłopców chorych na DMD. W styczniu 2010 roku rozpoczęto realizację Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi. Rejestr ten został włączony do ogólnosiwiatowej bazy danych tworzonej przez europejską inicjatywę TREAT-NMD (Europejska Sieć Badawcza – Diagnostyka i Leczenie Chorób Nerwowo-Mięśniowych, ang. *Translational Research in Europe – Assessment of Neuromuscular Diseases*). Obecnie do rejestru wpisanych jest 220 chorych na DMD i dystrofię Beckera [44].



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

---

### 3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Wystąpienie pojedynczego przypadku DMD w rodzinie nie oznacza jego izolowanego pojawienia się, gdyż jedynie 1/3 wszystkich zachorowań jest wywołana nowopowstałą mutacją, a wiele nosicielek nie rodzi następnego chorego syna i przekazuje mutację córce. Jeśli kobieta urodziła jednego chorego syna i co najmniej jednego zdrowego, gdy obaj dziedziczą ten sam allel (scharakteryzowany miejscami restrykcyjnymi i sekwencjami mikrosatelitarnymi) można uważać, że mutacja zaszła tylko u chorego chłopca i kobieta nie jest nosicielką. Istnieje jednak niewielka grupa kobiet, które somatycznie nie są nosicielkami, lecz w linii komórek rozrodczych posiadają klon niosący mutację. U większości kobiet nosicielek mutacji obserwuje się zwiększoną aktywność kinazy kreatyny (CK, ang. *creatine kinase*) [57].

### 3.5. Patomechanizm

Podłożem molekularnym DMD jest uszkodzenie genu dystrofiny składającego się z 79 egzonów, których łączna długość wynosi 14 tysięcy nukleotydów. Białkowy produkt genu – dystrofina pełnej długości o ciężarze cząsteczkowym 427 kD – występuje we wszystkich włóknach mięśniowych. Połączona jest z kompleksem glikoprotein błonowych, tworząc strukturalno-funkcjonalny pomost pomiędzy cytoszkieletem komórki a macierzą zewnątrzkomórkową [57]. Mutacje w genie dystrofiny naruszają ramkę odczytu (tj. mutacja z zaburzeniem ramki odczytu, ang. *out of frame*) i uniemożliwiają syntezę dystrofiny. Jej brak powoduje postępującą degenerację mięśnia, zmniejszenie liczby włókien mięśniowych i przerost tkanki łącznej [28, 32]. Ponadto brak dystrofiny prowadzi do degeneracji włókien mięśniowych, która z kolei przyczynia się do powstawania procesu zapalnego. Z czasem proces zwyrodnieniowy uniemożliwia regenerację mięśni, a włókna mięśniowe stopniowo zastępują kolagen, fibroblasty oraz złogi tłuszczu. Wraz ze spadkiem liczby włókien mięśniowych, zmniejsza się kurczliwość mięśni. Postępujące włóknienie upośledza funkcjonowanie mięśni, zmniejsza dostęp do składników odżywczych i utrudnia regenerację mięśni [5].

Podłoże procesu degeneracyjnego w mięśniach pozbawionych dystrofiny jest wieloczynnikowe. Utrata integralności sarkolemy (błony komórkowej miocytu) prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co z kolei inicjuje liczne procesy patologiczne. Wysokie stężenie wapnia w komórce aktywuje kalpajny (wapniowo-zależne

---



proteazy uczestniczące w degradacji białek mięśniowych) oraz ścieżkę prozapalnego czynnika NF- $\kappa$ B (ang. *nuclear factor  $\kappa$ B* – transkrypcyjny czynnik jądrowy  $\kappa$ B). Kolejny czynnik uczestniczący w procesie degeneracji mięśni to stres oksydacyjny. Do mięśni pozbawionych dystrofiny naciekają limfocyty typu T, makrofagi i neutrofile. W dystroficznych mięśniach obserwuje się zwiększone stężenie czynnika martwicy nowotworu alfa, interferonu- $\gamma$  oraz interleukiny-1. Kolejnym procesem patologicznym w dystroficznych mięśniach jest aktywacja szeregu proteaz: oprócz kalpain aktywowane są także metaloproteinazy (MMP2 i MMP9) [5].

### 3.6. Objawy

Większość chłopców w okresie przedobjawowym nie jest rozpoznawana, o ile w rodzinie nie występowała DMD lub jeśli nie przeprowadzono badań krwi, których wyniki sugerują DMD. W tym okresie możliwe jest opóźnienie rozwoju ruchowego lub opóźnienie rozwoju mowy, jednak zazwyczaj są to subtelne objawy, często niezauważone lub nierozpoznane na tym etapie choroby [11].

Klinicznie zaburzenia chodu wynikające z niedowładu mięśni obręczy biodrowej widoczne są przed 5 r.ż., a z reguły już wtedy, gdy chłopiec zaczyna chodzić samodzielnie. Pierwszymi objawami są trudności z wchodzeniem po schodach, wstawaniem z podłogi (charakterystyczny objaw Gowersa), przerost łydek, czasem chód na palcach. Choroba przebiega u większości chłopców w sposób typowy. W pierwszych latach życia obserwowane są zaburzenia chodu, jednak sprawność ruchowa dziecka poprawia się. Między 3 a 6 r.ż. zazwyczaj osiąga ona swój najwyższy pułap, aby po 6 r.ż. stopniowo się pogarsza, aż chłopiec utraci możliwość samodzielnego chodzenia [32]. Utrata zdolności chodzenia następuje do 13. roku życia. Postępują powikłania związane z układem oddechowym, jak również ortopedyczne i kardiologiczne. Zgon następuje ok. 19. r.ż., jeśli nie jest podejmowane żadne leczenie [59]. Przyczyną zgonu jest najczęściej niewydolność oddechowa lub kardiomiopatia [58].

Objawy DMD różnią się w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

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

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

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

#### **Dziecko chodzi, okres późny:**

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

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

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

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

- ⊗ narastające trudności z funkcją górnych kończyn oraz utrzymaniem postawy [11, 59].

### **3.7. Rozpoznanie**

Pierwsze podejrzenia nasuwa zwykle jeden z trzech następujących objawów (nawet, jeśli dotychczas nikt w rodzinie nie chorował na DMD): problemy z funkcją mięśni, wysoka aktywność kinazy kreatyniny oraz aminotransferaz [11].

Do badań potwierdzających pierwotne rozpoznanie dystrofii mięśniowej Duchenne'a zalicza się głównie badania genetyczne. Na ich podstawie określa się rodzaj mutacji genu dystrofiny. W przypadku potwierdzenia DMD u dziecka, należy zaproponować przeprowadzenie badania genetycznego również matce, aby określić, czy jest ona nosicielką mutacji. Tym samym określa się, czy kolejne potomstwo płci męskiej jest zagrożone wystąpieniem choroby [59, 11]. Zastosowanie metody zależnej od ligacji multipleksowej amplifikacji sond umożliwi wykazanie w badaniu genetycznym delecji lub duplikacji w genie dystrofiny u około 70% chłopców chorych na DMD (60-65% – delecje, 5-10% – duplikacje). W pozostałych przypadkach choroba jest spowodowana mutacjami punktowymi, które są identyfikowane poprzez sekwencjonowanie genu dystrofiny [32, 57]. Wykrycie delecji jest jednoznacznym potwierdzeniem wcześniejszego rozpoznania, natomiast jej niewykrycie nie

zaprzecza wcześniejszemu rozpoznaniu. Wówczas poszukuje się innego rodzaju uszkodzenia w genie dystrofiny lub mutacji w innym genie prowadzącej do uszkodzenia mięśnia [57].

Kolejną metodą diagnostyczną jest biopsja mięśnia. Dostarcza ona informacji na temat ilości dystrofiny w komórkach mięśnia i pozwala na rozróżnienie DMD od BMD. Biopsja mięśnia nie jest konieczna, jeżeli choroba została już potwierdzona badaniem genetycznym. Jednak zdarza się, że w niektórych ośrodkach rozpoznania dokonuje się na podstawie analizy biopsji mięśnia. Wówczas badanie genetyczne po otrzymaniu pozytywnego wyniku biopsji mięśnia jest wciąż niezbędne do określenia specyficznej zmiany w DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy) czy mutacji genetycznej powodującej DMD [11, 57, 59].

U chłopców chorych na DMD w badaniach laboratoryjnych stwierdza się znacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz oraz kinazy kreatyniny, wynoszącą zwykle od kilku do ponad 20 000 IU/ml. Badanie elektromiograficzne nie ma już obecnie zastosowania w rozpoznawaniu dystrofii mięśniowej [32].

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

Rokowania w DMD są niekorzystne. Chorzy od 2. r.ż. mogą mieć nieznaczne trudności z chodzeniem. W wieku 3 do 4 lat obecne są problemy ze skakaniem, bieganiem poruszaniem się po nierównym terenie, wchodzeniem po schodach, objaw Gowensa i pseudohipertrofia mięśni łydek. Ponadto u chorych występuje mniejsza wytrzymałość fizyczna w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Od 5. do 8. r.ż. obserwuje się rozwój hiperlordozy lędźwiowej, szeroki chód kołyszący i chodzenie na palcach [3]. Do około 7. r.ż. następuje poprawa wyników osiąganych w teście oceniającym zmianę odległości w sześciominutowym teście chodzenia (6MWT, ang. *6-minute walk test*), która jest charakterystyczna dla naturalnego przebiegu DMD [35]. Przed upływem 8 lat większość chłopców ma coraz większe trudności ze wstawaniem z podłogi oraz pokonywaniem schodów. Dodatkowo u chorych często obserwuje się upadki [37]. Te z kolei są najczęstszą przyczyną złamań kości kończyn u chłopców chorych na DMD, a w 35-40% przypadków złamania kości kończyn dolnych prowadzą do całkowitej utraty zdolności chodzenia [55]. Dzieci w wieku 8-12 lat tracą zdolność chodzenia i stają się zależne od poruszania na wózku inwalidzkim [39]. Od tego momentu obserwowane jest postępujące osłabienie mięśni wraz

---

z ciągłym zmniejszeniem funkcji kończyn górnych. Następuje także rozwój skoliozy oraz przykurcz kończyn. Ponadto osłabieniu ulega czynność płuc, wymagająca wspomagania oddychania [14]. Przed upływem 23. roku życia większość chorych na DMD wymaga stosowania ciągłego wspomagania oddychania [30].

Utrata zdolności chodzenia stanowi dla chorych na DMD oraz ich opiekunów przełomową chwilą i wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia [33]. Związana jest nie tylko z następującymi po niej utratą funkcji górnych kończyn, rozwojem skoliozy oraz niewydolnością oddechową, ale także znacznym obciążeniem rodziców chorych na DMD, które przekłada się na niższą liczbę przepracowanych godzin lub konieczność całkowitej rezygnacji z pracy [24, 31, 33, 56, 42]. Upośledzenie czynności kończyn górnych całkowicie uniemożliwia wykonywanie nawet najprostszych czynności (np. jedzenie, picie, codzienna toaleta) i całkowicie uzależnia chorego od opiekunów.

Utrata możliwości samodzielnego chodzenia u chorych na DMD stanowi czynnik predykcyjny pozwalający przewidzieć dalszy rozwój choroby. U chorych, którzy dłużej zachowali zdolność samodzielnego poruszania się, w późniejszym okresie dochodziło do rozwoju ciężkiej niewydolności oddechowej, a dodatkowo występowało u nich mniejsze ryzyko rozwoju choroby. W konsekwencji chorzy ci żyli dłużej w porównaniu z chorymi, którzy zdolność chodzenia utracili wcześniej [24].

W latach 60. XX wieku średnia przewidywana długość życia chorych na DMD wynosiła ok. 14 lat, natomiast od początku lat 90. średnia wydłużyła się i wynosiła ok. 25 lat [12]. W czasie ostatnich 20 lat, leczenie chorych na DMD uległo znacznej zmianie, w związku z czym dzieci, u których obecnie rozpoznaje się chorobę, mają szansę dożyć 30-40 lat, przy zachowanej stosunkowo dobrej jakości życia [3].

We Włoszech przeprowadzono badanie retrospektywne z udziałem 835 chorych leczonych w latach od 1961 do 2006. Na podstawie tych danych wywnioskowano, że średni wiek zgonu z powodu niewydolności oddechowej u chorych niestosujących wspomaganie oddychania wynosił 17,7 roku, natomiast u chorych stosujących wspomaganie oddychania wiek ten wynosił 27,9 roku [43]. Na podstawie badania przeprowadzonego na chorych na DMD we Francji uzyskano zbliżone wyniki, tj. średni czas przeżycia chorych wspomaganym sztuczną wentylacją oraz niewspomaganych sztuczną wentylacją wynosił odpowiednio 28,3 lat oraz 21,8 lat [30]. Zgodnie ze szwedzkimi danymi z lat 2000-2010 średni czas przeżycia chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a to 25 lat (zakres wieku wynosił od 10 do 46 lat). Główną

---

przyczyną zgonów była niewydolność serca (40%) i układu oddechowego (35%) [50]. Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie badania prowadzonego w Niemczech na grupie 67 chłopców chorych na DMD urodzonych w latach 1970-1980. Wykazano, że mediana przeżycia całkowitego wynosiła 24 lata, a zastosowanie wspomaganie oddychania wydłużyło przeżycie całkowite chorych do 27 lat [47].

### 3.9. Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu DMD przedstawiono w poniższych podrozdziałach (3.9.1 i 3.9.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne (wytyczne polskie są jedynie tłumaczeniem wytycznych zagranicznych, w związku z czym przedstawiono jedynie te drugie). Ponadto przedstawiono rekomendacje finansowe dla atalurenu jako jedynej obecnie opcji leczenia przyczyn DMD warunkowanej przez mutację nonsensowną.

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DMD. Najbardziej aktualne wytyczne zostały wydane w 2010 roku przez amerykańskie centrum zajmujące się zwalczaniem chorób oraz zapobieganiem chorobom (CDC, ang. *Centers for Disease Control and Prevention*). Pozostałe odnalezione dokumenty (w tym dokumenty w języku polskim) powielały jedynie te zalecenia lub stanowiły wyłącznie ich tłumaczenie, w związku z czym w niniejszej analizie opisano tylko dwuczęściowy dokument wydany przez CDC [59, 60].

CDC, w związku z brakiem kompleksowych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia DMD, wybrało 84 klinicystów, aby wypracować takie wytyczne. Eksperci, jako jedyną opcję farmakologiczną, spowalniającą progresję degeneracji mięśni (ostatecznie prowadzącą m.in. do utraty zdolności poruszania się) wymieniają glikokortykosteroidy (GKS). Zapobieganie pogarszaniu się siły mięśniowej przekłada się na mniejsze ryzyko rozwoju skoliozy i stabilizuje czynność płuc. W analizowanym wskazaniu stosuje się prednizon (w Europie zamiast prednizonu częściej stosuje się prednizolon) oraz deflazakort. W czasie stosowania glikokortykosteroidów należy jednak pamiętać o licznych działaniach niepożądanych związanych z tym leczeniem. Długotrwale stosowanie glikokortykosteroidów może prowadzić

m.in. do nadciśnienia, mioglobinurii, demineralizacji kości i zwiększonego ryzyka złamań, zaćmy, choroby wrzodowej, nietolerancji glukozy, immunosupresji i wielu innych.

W wytycznych nie zalecono stosowania anabolicznego sterydu oksandrolonu, toksyny botulinowej typu A oraz kreatyny. Nie wydano rekomendacji ze względu na brak wystarczających dowodów w literaturze medycznej odnośnie innych suplementów stosowanych w leczeniu DMD (m.in. odnośnie koenzymu Q10, karnityny, glutaminy, argininy, pentoksyfiliny, środków działających przeciwzapalnie czy antyoksydantów). Kompleksowa terapia DMD obejmuje także opiekę psychospołeczną, terapię mięśni i stawów, opiekę neurologa i ortopedy, stałą rehabilitację, a także opiekę pulmonologiczną, kardiologiczną oraz gastroenterologiczną.

Wraz z progresją choroby konieczne może być przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego związanego z rozwojem skoliozy lub przykurczy oraz rozpoczęcie wspomagania oddychania.

Pozostałe odnalezione wytyczne kliniczne dotyczyły opieki pulmonologicznej [17, 23], kardiologicznej [2] oraz sposobów zachowania prawidłowej funkcji kości u chorych stosujących długotrwale glikokortykosteroidy [46]

Ataluren (Translarna®) jest pierwszym zatwierdzonym lekiem do leczenia przyczynowego DMD warunkowanej mutacją nonsensowną. W Stanach Zjednoczonych produkt leczniczy Translarna® uzyskał status leku sierociego w leczeniu DMD oraz mukowiscydozy, warunkowanych mutacją nonsensowną. Jako że są to choroby na tle genetycznym, opcji terapeutycznych jest niewiele lub nie istnieją wcale [49]. Produkt leczniczy Translarna® został dopuszczony do obrotu również przez EMA w 2014 roku [8]. W związku z tym, że został on zatwierdzony przez EMA i FDA stosunkowo niedawno, w wytycznych z 2010 roku nie zostały zawarte zalecenia dotyczące jego stosowania u chorych na DMD.

### **3.9.2.Rekomendacje dotyczące atalurenu**

W ramach analizy wyszukiwano rekomendacje dotyczące finansowania jedynie atalurenu, gdyż jest to pierwszy dostępny lek zatwierdzony do leczenia przyczynowego DMD warunkowanej mutacją nonsensowną.

### 3.9.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Zidentyfikowano 2 rekomendacje, z których pozytywna została opublikowana przez francuską agencję oceny technologii medycznych (HAS<sup>10</sup>, fr. *Haute Autorité de Santé*) w 2015 roku, natomiast negatywna została wydana przez szkocką agencję oceny technologii medycznych (SMC<sup>11</sup>, ang. *Scottish Medicines Consortium*) w 2016 roku. NICE<sup>12</sup> wydała pozytywną rekomendację dla tego leku w 2016 r., pod warunkiem obniżenia ceny leku.

Ponadto odnaleziono informację, że w maju 2015 roku, zgodnie z wydaną uchwałą niemieckiego Wspólnego Komitetu Federalnego – G-BA (niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss*) pozytywnie oceniono korzyści terapeutyczne (poziom trzeci w skali oceny G-BA) atalurenu stosowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną, u chorych chodzących w wieku 5 lat lub starszych [62].

Lek	Organizacja	Rok wydania
Ataluren	NICE	2016 [63]
	SMC	2016 [65]
	HAS	2015 [60]

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

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2016	Pozytywna warunkowa	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat.	NICE zarekomendowała finansowanie atalurenu we wskazanej populacji. W grupie najbardziej narażonej, leczonej atalurem, w czasie 48 tygodni żaden z chorych nie utracił zdolności do samodzielnego poruszania się. Dodatkowo przewiduje się, że dzięki leczeniu atalurem możliwe jest opóźnienie utraty zdolności do poruszania się o 7-12 lat. Eksperti wskazali, że odnotowano istotną stabilizację lub poprawę w zakresie mobilności chorych (np. samodzielne wstanie z łóżka, pójście do szkoły).

<sup>10</sup> fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

<sup>11</sup> ang. *Scottish Medicines Consortium* – szkocka agencja oceny technologii medycznych

<sup>12</sup> ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
SMC 2016	Negatywna		Negatywna rekomendacja dla finansowania atalurenu ze środków publicznych została wydana dlatego, że uzasadnienie przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dla kosztu leku w relacji do uzyskiwanych przez chorych korzyści zdrowotnych z leczenia atalurenem uznano za niewystarczające. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny nie dostarczył wiarygodnej analizy ekonomicznej.
HAS 2015	Pozytywna		HAS zarekomendowała umieszczenie atalurenu na liście leków refundowanych w ramach państwowego ubezpieczenia zdrowotnego (ang. <i>National Health Insurance</i> ) oraz na liście leków specjalistycznych zatwierdzonych do stosowania w lecznictwie zamkniętym. Poziom refundacji: 30%. Oceniono, że korzyści w analizowanym wskazaniu są umiarkowane, jednak ze względu na brak alternatywy (niezaspokojoną potrzebę leczniczą), zdecydowano wydać pozytywną opinię. HAS planuje przeprowadzić ponowną ocenę atalurenu w analizowanym wskazaniu w ciągu roku z uwzględnieniem wyników trwającego obecnie badania III fazy.

### 3.9.2.2. Rekomendacje AOTMiT

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji<sup>13</sup> wydanej przez AOTMiT dotyczącej finansowania atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny.

### 3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych<sup>14</sup> w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Załącznik 11.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przepisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione. [REDACTED]

<sup>13</sup> w tym również opinii oraz stanowisk

<sup>14</sup>

[REDACTED]



## 4. Interwencja – ataluren

Opis produktu leczniczego Translarna® przygotowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Translarna® [8].

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

KOD ATC (klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej) nie został jeszcze przydzielony.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

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

<b>Kod ATC</b>	Nie został jeszcze przydzielony
<b>Działanie leku</b>	<p>Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA<sup>15</sup>, co powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, będącą przyczyną DMD. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości.</p> <p>Niekliniczne badania <i>in vitro</i> nad mutacją nonsensowną w testach komórkowych i larwach ryb hodowanych w roztworze atalurenu wykazały, że ataluren umożliwia rybosomom odczyt pełnego transkryptu, a zależność między stężeniem a odpowiedzią jest opisana krzywą dzwonową (odwrotną krzywą w kształcie litery U). Przypuszcza się, że w warunkach <i>in vivo</i> zależność odpowiedzi od dawki również miałyby postać krzywej dzwonowej, lecz dane uzyskane <i>in vivo</i> były zbyt ograniczone, aby potwierdzić tę hipotezę w modelu nmDMD u myszy i u ludzi. Z nieklinicznych badań <i>in vitro</i> wynika, że stałe narażenie na ataluren może znacząco</p>

<sup>15</sup> ang. *ribonucleic acid messenger* – matrycowy kwas rybonukleinowy

	zwiększać aktywność leku i że skuteczność substancji czynnej w umożliwianiu rybosomom pełnej translacji mimo zbyt wcześnie występującego kodonu stop zanika krótko po odstawieniu atalurenu.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt Translarna® jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat. Nie wykazano skuteczności u chorych innych niż chorzy chodzący.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p>Leczenie produktem Translarna® powinno zostać rozpoczęte wyłącznie przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera.</p> <p>Ataluren należy podawać doustnie, codziennie w 3 dawkach. Pierwszą dawkę należy przyjmować rano, drugą – w południe, a trzecią – wieczorem. Zalecane odstępy między dawkami wynoszą 6 godzin między dawką poranną i południową, 6 godzin między dawką południową i wieczorną oraz 12 godzin między dawką wieczorną i pierwszą poranną dawką kolejnego dnia. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała).</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące mocy dawek saszetek, które należy wybrać do przygotowania zalecanych dawek według masy ciała znajdują się w ChPL Translarna®.</p>
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	Produkt Translarna® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

## 5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

AOTMiT [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [48] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [52] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu DMD warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny (rozdział 3.9) stwierdzono, że obecnie nie istnieje żadna opcja terapeutyczna stosowana w leczeniu przyczynowym inna niż ataluren. Ataluren stanowi pierwszy i przełomowy lek

oddziałujący na przyczynę rozwoju DMD poprzez przywrócenie zdolności produkcji łańcucha białkowego dystrofiny o pełnej długości (u chorych, u których występuje mutacja nonsensowna w genie dystrofiny produkowana jest krótsza i нефункционална форма tego białka). Jak dotąd leczenie chorych na DMD polegało jedynie na stosowaniu terapii objawowej. Standardem jest terapia glikokortykosteroidami wiążąca się z występowaniem licznych działań niepożądanych. W leczeniu objawowym stosuje się m.in. fizjoterapię, wspomaganie oddychania oraz leczenie chirurgiczne (m.in. skolioz). Chorzy na DMD znajdują się pod opieką psychospołeczną, neurologa i ortopedy, pulmonologiczną, kardiologiczną oraz gastroenterologiczną. Wymagana jest u nich również stała rehabilitacja.

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

W związku z powyższym jako jedyny odpowiedni w leczeniu chorych na DMD warunkowana przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny należy wskazać leczenie objawowe – u większości chorych leczenie to stanowią glikokortykosteroidy (przede wszystkim prednizon). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. kortykosteroidy nie są refundowane w leczeniu DMD w Polsce. Na wykazie znajdują się m.in. prednizon, prednizolon oraz metylprednizolon, jednak są one refundowane w innych wskazaniach. Leki te nie są również zarejestrowane w leczeniu nmDMD. Poniżej zamieszczono opis jednego z zalecanych kortykosteroidów w leczeniu DMD, który jest dopuszczony do obrotu w Polsce, tj. prednizonu, który jest jednocześnie najczęściej stosowany w analizowanym wskazaniu.

## 5.1. Kortykosteroidy

Opis prednizonu przygotowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Encorton®* [7]. Lek ten został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 28 sierpnia 1990 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Encorton® dostępny jest w postaci tabletek w dawkach 1, 5, 10 i 20 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®**

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

- ⊗ ciężka łuszczyca.

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

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

**Choroby układu krwiotwórczego:**

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

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

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

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

**Choroby neurologiczne:**

- ⊗ stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.

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

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

**Choroby układu oddechowego:**

- ⊗ beryloza;
- ⊗ zespół Löfflera;
- ⊗ zachłystowe zapalenie płuc;
- ⊗ objawowa sarkoidoza;
- ⊗ piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym);
- ⊗ astma oskrzelowa.

**Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):**

- ⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- ⊗ łuszczykowe zapalenie stawów;
- ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).
- ⊗ inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:
- ⊗ ostre i podostre zapalenie kaletki;
- ⊗ ostre dnawe zapalenie stawów;
- ⊗ ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna;
- ⊗ pourazowe zapalenie kości i stawów;
- ⊗ zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów;
- ⊗ zapalenie nadkłykcia.

**Inne:**

- ⊗ gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym);

	⊗ włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie.
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	Encorton nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

\*najczęściej stosowaną dawką jest 0,75 mg/kg/dobę, 10 dni leczenia, 10 dni bez leczenia – dawkowanie to określono na podstawie publikacji, w której oceniano schematy dawkowania w Europie i Stanach Zjednoczonych w leczeniu DMD [20]

---

## 6. Przegląd systematyczny

### 6.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa atalurenu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>16</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLWMiPB.

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

### 6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków

---

<sup>16</sup> Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2 i 6.4.2.

## 6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (dystrofia mięśniowa Duchenne'a) oraz interwencji badanej (ataluren). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL<sup>17</sup>). Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowo kluczowe (ang. *key word*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu. W każdej z baz wykorzystano identyczne zapytania.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH<sup>18</sup>) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

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

---

<sup>17</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

<sup>18</sup> system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce



Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

### 6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>19</sup> z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [48]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, chodzący, w wieku od 5 lat	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. mutacja inna niż nonsensowna
Interwencja	Ataluren, doustnie, stosowany codziennie w 3 dawkach. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała).	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy). Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

### 6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 185 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono łącznie 3 publikacje.

<sup>19</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [10]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

---

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). W związku z powyższym przeprowadzono kolejny etap wyszukiwania mający na celu odnalezienie badań pierwotnych dla atalurenu.

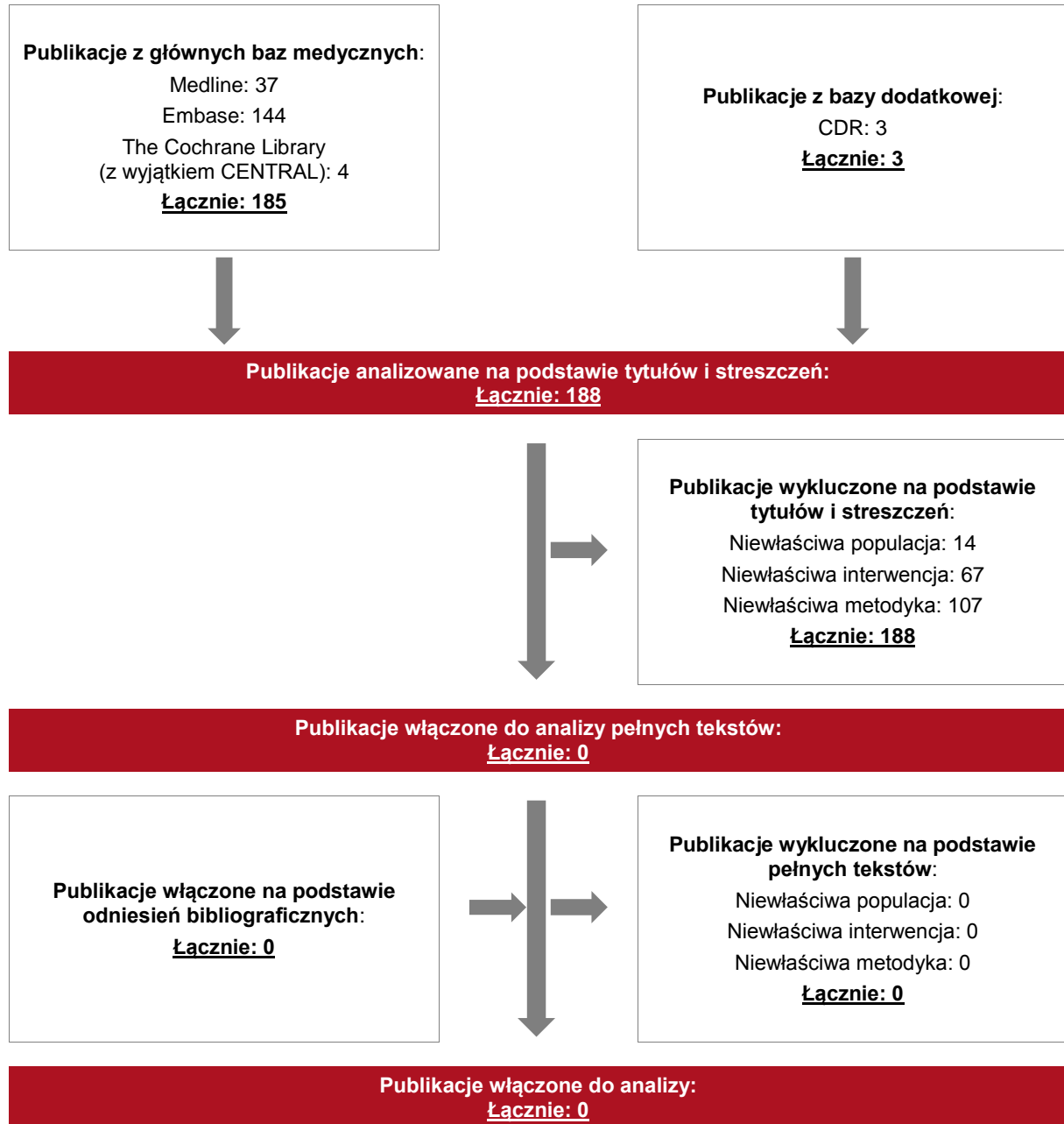
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>20</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.6.

---

<sup>20</sup> ang. *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

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



---

## 6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

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

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

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4

### 6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

---

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

**Tabela 4.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
Populacja	Chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny, chodzący, w wieku od 5 lat	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. mutacja inna niż nonsensowna
Interwencja	Ataluren, doustnie, stosowany codziennie w 3 dawkach. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała).	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Leczenie objawowe (kortykosteroidy – doustnie; najczęściej stosowaną dawką jest 0,75 mg/kg/dobę, 10 dni leczenia, 10 dni bez leczenia – dawkowanie to określono na podstawie publikacji, w której oceniano schematy dawkowania w Europie i Stanach Zjednoczonych w leczeniu DMD [20] <b>Komentarz:</b> Kortykosteroidy są najczęściej stosowane w ramach leczenia objawowego	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;</li> <li>⊗ zmiana 6MWT przedstawiona jako procent wartości należnej;</li> <li>⊗ progresja (pogorszenie wyniku 6MWT);</li> <li>⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;</li> <li>⊗ testy sprawnościowe w funkcji czasu (TFT, ang. <i>timed function test</i> – testy sprawnościowe w funkcji czasu);</li> <li>⊗ aktywność fizyczna;</li> <li>⊗ czas spędzony na wózku inwalidzkim;</li> <li>⊗ przypadkowe upadki;</li> <li>⊗ badania miometryczne;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, abstrakty konferencyjne, publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski
<b>Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa</b>		

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

### 6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 206 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 2 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 464 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 publikacje.

Do analizy podstawowej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*) porównujące ataluren i placebo (PLC), tj. *Badanie 007* (publikacja *Bushby 2014* [66]). Ponadto zidentyfikowano opracowanie opublikowane przez EMA w 2015 roku (*Haas 2015* [68]), w którym zamieszczono dodatkowe wyniki do *Badania 007*, a na podstawie referencji włączono także publikację *EMA 2014* [67] (również zawierającą dodatkowe wyniki do *Badania 007*). Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano dane uzupełniające do tego badania (publikacja *Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document* [69] z 2015 roku, dalej nazywana jako *Evidence Summary Document*).

Należy podkreślić, że NICE po analizie *Badania 007* zwróciła się do Zamawiającego o udostępnienie wyników *Badania 020*, gdy będą dostępne. W związku z tym, uznano za

---

śluszne włączenie do niniejszej analizy również wyników z *Badania 020*, którego celem było potwierdzenie skuteczności atalurenu.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Dodatkowo, w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, włączono *Charakterystykę Produktu Leczniczego Translarna®* [70], 1 dokument wydany 11 stycznia 2016 r. przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) [72] oraz doniesienia z bazy ADRReports dla atalurenu [71]. Dodatkowo, od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka (PBRER, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) [73], który posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 8 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 3 zakończone przed czasem (nieopublikowane), 3 badania w fazie rekrutacji chorych, jedno badanie trwające, po zakończonej rekrutacji chorych oraz 1 badanie przed rozpoczęciem rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.2.

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

- ⊗ *Finkel 2013* [88] – badanie dawki atalurenu;
- ⊗ *Peay 2014* [91] – oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurenem;
- ⊗ *McDonald 2013* [90] – ocena i walidacja 6MWT i innych punktów końcowych wykorzystanych w badaniu;
- ⊗ *McDonald 2013a* [89] – charakterystyka naturalnego przebiegu choroby wykonana na podstawie grupy PLC z *Badania 007*.

Z publikacji *Evidence Summary Document* [69], otrzymanej od Zamawiającego wykorzystano ponadto nieopublikowane jeszcze wyniki *Badania 020* porównującego ataluren i placebo oraz metaanalizę wyników z *Badania 007* oraz *Badania 020*. Publikację tę przedstawiono

---

---

w ramach dodatkowej oceny. Dodatkowo, po dacie zamknięcia baz informacji medycznej, Zamawiający dostarczył 6 abstraktów konferencyjnych do *Badania 020* (oraz do metaanalizy wyników *Badania 007* i *Badania 020*), tj. *McDonald 2016* [81], *McDonald 2016a* [80], *Campbell 2016* [74], *Goemans 2016* [76], *Kirschner 2016* [77] i *Quinlivan 2016* [83]). W pierwszej kolejności wykorzystywano dane pochodzące z abstraktów konferencyjnych, jako danych o wyższej wiarygodności, a dopiero w drugiej kolejności uwzględniano dane od Zamawiającego jeszcze nieopublikowane.

Wyniki z publikacji *Finkel 2013*, *Peay 2014*, a także wyniki z *Badania 020* oraz metaanalizy *Badania 007* i *Badania 020* przedstawiono w rozdziale 7.1, 7.2, 0, 7.4 i 7.5. Natomiast wnioski z publikacji *McDonald 2013* oraz *McDonald 2013a* opisano w podrozdziale 6.7.2.2.

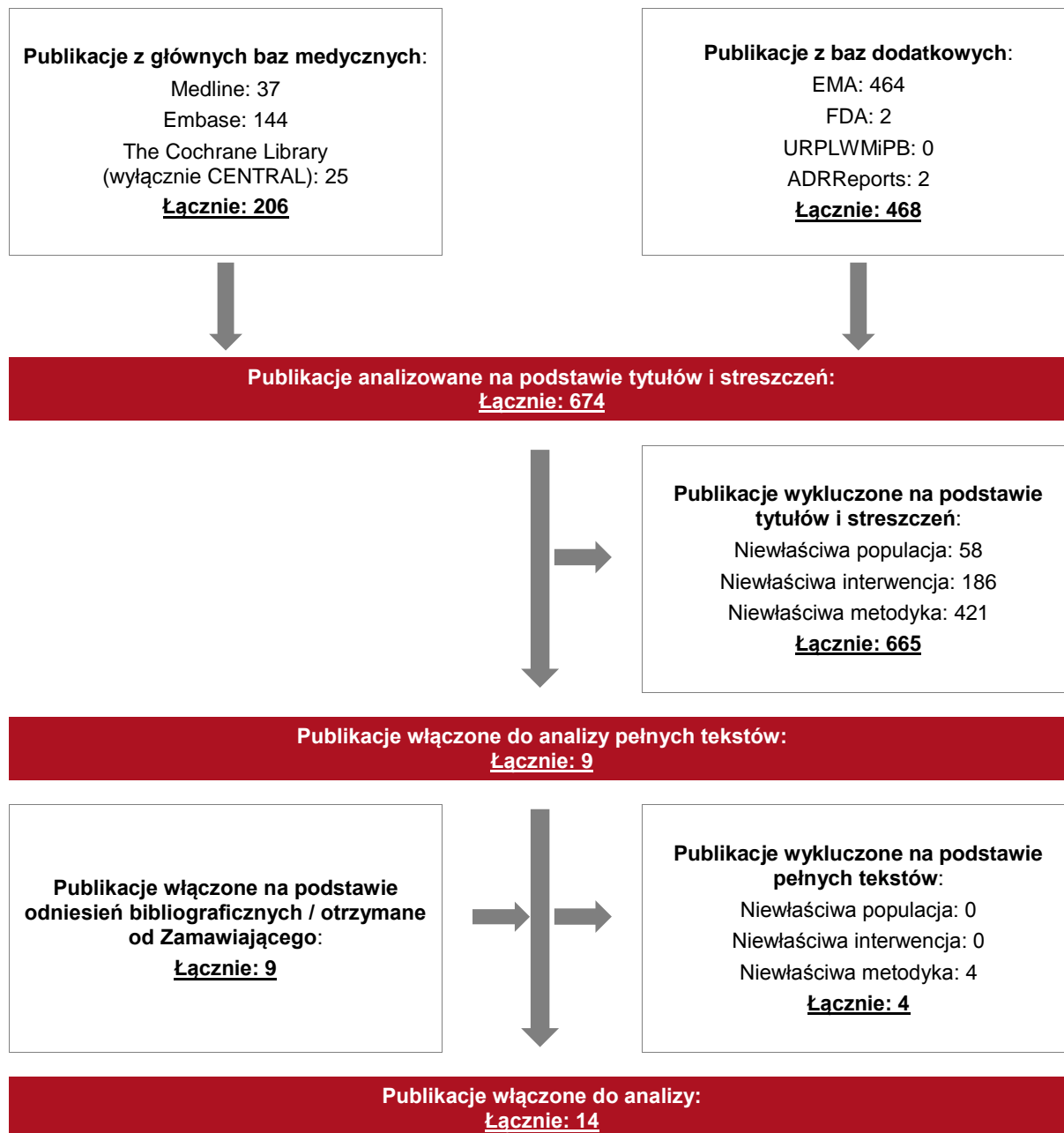
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności *kappa* pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.6.

---



**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



## 6.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [10]. W załączniku 11.8 (Tabela 45) przedstawiono opis kryteriów. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [27]. W załączniku 11.8 przestawiono wzór skali (Tabela 46). Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [19] (wzór skali w załączniku 11.8, Tabela 47).

## 6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. liczba chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWT) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana 6MWT) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)<sup>21</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* –

<sup>21</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

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

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

Metaanaliza została wykonana przez autorów publikacji dostarczonej przez Zamawiającego. Analitycy nie wykonywali zatem obliczeń ani szczegółowej oceny homogeniczności. Wyniki metaanalizy przedstawiono wyłącznie jako dane dodatkowe.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej

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

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% CI: 3; 334), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu atalurem zamiast placebo, aby uniknąć

wystąpienia jednego dodatkowego przypadku pogorszenia wyniku 6MWT w czasie 48 tygodni.

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

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

## 6.7. Włączone badanie pierwotne – analiza podstawowa

### 6.7.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego

Do analizy podstawowej włączono 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (*Badanie 007*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo atalurenu w porównaniu z PLC. Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W badaniu uczestniczyli wyłącznie chłopcy z udokumentowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (DMD lub BMD). Nie podano, ilu dokładnie chłopców chorych na BMD włączono do badania, j

Chłopcy kwalifikowani do badania musieli mieć zachowaną możliwość samodzielnego poruszania się. Liczebność populacji zarówno w grupie ATA, jak i w grupie PLC wynosiła 57 chorych.

Ataluren podawano doustnie, 3 razy dziennie (rano, w południe i wieczorem) przez 48 tygodni w następujących dawkach: 10, 10 i 20 mg/kg – łączna dawka ATA wynosiła 40 mg/kg/dobę (nie opisywano szczegółowo grupy leczonej w dawce niezgodnej z wnioskowaną oraz niezgodnej z ChPL, tj. 80 mg/kg/dobę). Placebo podawane było identyczne jak ataluren pod względem wyglądu, zapachu, smaku, opakowania, oznakowania oraz dawkowania. W badaniu dozwolono stosowanie stałej dawki glikokortykosteroidów – w grupie ATA glikokortykosteroidy stosowało 71,9%, natomiast w grupie PLC 70,2%.

W analizie przedstawiono dodatkowo także publikacje niespełniające kryteriów włączenia, tj. badanie *Finkel 2013* (niezaślepienie badanie dawki atalurenu), *Badanie 020* (randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie porównujące ataluren i placebo), badanie *Peay 2014* (ankietę przeprowadzoną wśród badaczy oraz rodziców dzieci uczestniczących w badaniu oceniającym leczenie atalurenem u chłopców chorych na DBMD) oraz dwie publikacje *post-hoc* do *Badania 007* (*McDonald 2013* oraz *McDonald 2013a*). Pierwsza z nich ocenia 6MWT oraz inne punkty końcowe ocenione w *Badaniu 007*, natomiast druga opisuje naturalny przebieg choroby.

Szczegółową charakterystykę *Badania 007* przedstawiono w Załączniku 11.5, natomiast krótką charakterystykę badań przedstawionych w analizie dodatkowej zamieszczono w Załączniku 11.6.

---

## 6.7.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Analizowano następujące kategorie punktów końcowych ocenianych w czasie 48 tygodni na podstawie *Badania 007*:

- ⊗ odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;
- ⊗ zmiana 6MWT przedstawiona jako procent wartości należnej;
- ⊗ progresja (pogorszenie wyniku 6MWT);
- ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊗ testy sprawnościowe w funkcji czasu;
- ⊗ aktywność fizyczna;
- ⊗ czas spędzony na wózku inwalidzkim;
- ⊗ przypadkowe upadki;
- ⊗ badania miometryczne.

Ponadto uwzględniono także punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu oceniane na podstawie badania dawki (*Finkel 2013*), a dokładniej były to ekspresja dystrofiny, aktywność kinazy kreatynowej, efekty kliniczne oraz zdarzenia niepożądane. Wyniki przedstawiono jedynie opisowo i w celach poglądowych.

Dodatkowo analizowano także punkty końcowe z publikacji dostarczonych od Zamawiającego, tj. wstępne wyniki do *Badania 020* oraz wstępna metaanaliza wyników *Badania 007* oraz *Badania 020*. W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊗ odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;
- ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊗ testy sprawnościowe w funkcji czasu;
- ⊗ zdolność do poruszania się;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (wyłącznie *Badanie 020*).

Z publikacji *Peay 2014*, *McDonald 2013* oraz *McDonald 2013a* opisanych w analizie dodatkowej, przedstawiono najistotniejsze wnioski.

W tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w *Badaniu 007*, *Badaniu 020* oraz metaanalizie tych badań oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 6, Tabela 7).

---

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

**Tabela 6.**  
**Punkty końcowe oceniane w czasie 48 tygodni w *Badaniu 007* (analiza podstawowa) oraz na podstawie danych od Zamawiającego (analiza dodatkowa)**

Punkt końcowy	<i>Badanie 007</i>	<i>Badanie 020**</i>	<i>Metaanaliza Badania 007 i Badania 020**</i>
Odległość przebyta w 6MWT [m]	TAK*	TAK	TAK
6MWT przedstawiona jako % wartości należnej	TAK	NIE	NIE
Chorzy, u których odnotowano progresję (pogorszeni wyniku 6MWT)	TAK	NIE	NIE
Czas do progresji (pogorszenia wyniku 6MWT)	TAK	NIE	NIE
Jakość życia związana ze zdrowiem	TAK	TAK	NIE
Testy sprawnościowe w funkcji czasu	TAK	TAK	TAK
Aktywność fizyczna	TAK	NIE	NIE
Czas spędzony na wózku inwalidzkim	TAK	NIE	NIE
Przypadkowe upadki	TAK	NIE	NIE
Siła mięśniowa	TAK	NIE	NIE
Stopień ekspresji dystrofiny w mięśniach	TAK**	NIE	NIE
Zdolność do samodzielnego poruszania się	NIE	TAK	TAK
<b>Bezpieczeństwo</b>			
Profil bezpieczeństwa	TAK	TAK	NIE

\*dla podgrupy ADP (ang. *ambulatory decline phase* – faza pogorszenia funkcji poruszania się) ocena także po 24 tygodniach

\*\*ocena po 36 tygodniach



**Tabela 7.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy</b>				
6MWT	Badanie 007 Badanie 020	Ocena 6MWT opiera się na odległości pokonanej przez chorego w czasie 6 minut (ocena dokonywana jest w metrach oraz jako procent wartości należnej). Test służy do oceny zdolności chorego do poruszania się.	Im więcej metrów pokonał chory, tym skuteczniejsze jest leczenie	Za minimalną istotną klinicznie zmianę 6MWT, odpowiednią dla nmDMD, uznaje się wartości w przedziale od 28,5 do 31,7 metra [90]. Według innego źródła za istotną klinicznie zmianę można uznać wartość w zakresie nawet od 20 do 30 metrów [89].
<b>Skuteczność – drugorzędowe punkt końcowe</b>				
Progresja (pogorszenie wyniku 6MWT)	Badanie 007	Progresję zdefiniowano <i>a priori</i> jako utrzymujące się, 10-% zmniejszenie 6MWT w porównaniu z wartością początkową (oceniało jako czas do wystąpienia tego punktu końcowego oraz jako odsetek osób, u których on wystąpił)	Im dłuższy czas (lub im mniejszy odsetek chorych z 10-% utrzymującym się pogorszeniem 6MWT), tym skuteczniejsze jest leczenie	Nie znaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednak zgodnie z faktem, że 6MWT jest istotnym klinicznie punktem końcowym, również 10-% utrzymujące się zmniejszenie 6MWT należy uznać za parametr istotny klinicznie.
Jakość życia związana ze zdrowiem	Badanie 007	Jakość życia związaną ze zdrowiem chorych oceniano za pomocą kwestionariusza PedsQL (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia) zawierającego pytania o funkcjonowanie fizyczne oraz psychospołeczne (m.in. stan emocjonalny, radzenie sobie w środowisku szkolnym). Skala oceniająca funkcjonowanie fizyczne jest najodpowiedniejszą w przypadku objawów klinicznych nmDMD, dlatego tylko w tej skali przedstawiono wyniki badania. Na każde z pytań chory może odpowiedzieć w 5-stopniowej skali. W przypadku oceny funkcjonowania chory może ocenić jak często np. dana czynność jest problematyczna, przyznając od 0 do 4 punktów (0 – nigdy, 1 – prawie nigdy, 2 – czasami, 3 – często, 4 – prawie zawsze). Następnie wynik przeliczany jest	Im większa jest zmiana w porównaniu z wartością początkową, tym skuteczniejsze jest leczenie (wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia)	Za minimalną istotną klinicznie zmianę w skali oceniającej funkcjonowanie fizyczne uznaje się wartość 6,6 punktu [54]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		odpowiednio na skalę od 0 do 100 punktów, gdzie odpowiedź 0=100, 1=75, 2=50, 3=25 i 4=0).		
	Badanie 020	<p>Jakość życia (ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego) oceniano na początku badania, pytając opiekunów lub rodziców i chorych na nmDMD czy istnieją niepokojące objawy nmDMD lub czy codzienna aktywność jest upośledzona przez chorobę.</p> <p>Przykładowe kwestie dotyczyły zdolności samodzielnego poruszania się, równowagi, samodzielnego oporządzania się, ubierania, rozbierania, wyników w szkole, zachowania, energii, objawów nmDMD. Następnie w czasie wizyt w trakcie badania (tydzień 8., 16., 24., 32., 40. i 48.) ci sami ankietowani opisywali zmiany w objawach lub codziennych czynnościach w ramach następujących kategorii: funkcjonowanie fizyczne, ogólna energia, funkcje poznawcze/aktywność w szkole, funkcjonowanie emocjonalne/fizyczne, sen. Zmiany te oceniano w 5-stopniowej skali Likerta (1 – znacznie gorzej; 2 – nieznacznie gorzej; 3 – bez zmian; 4 – nieznacznie lepiej; 5 – znacznie lepiej).</p>	Im wyższy wynik w skali Likerta, tym wyższa jakość życia chorego oraz opiekunów/rodziców	Nie odnaleziono danych dotyczących prognozy istotności klinicznej w odniesieniu do oceny aktywności chorego oraz objawów choroby w skali Likerta, jednak punkt ten jest istotny klinicznie, gdyż ma szczególne znaczenie dla chorego oraz opiekunów.
TFT	Badanie 007 Badanie 020	<p>Do oceny sprawności wykorzystano 6-stopniową skalę (metoda <i>functional method grading</i>), która oceniała zdolność chorego do wykonania danego zadania niezależnie dla każdego z testów.</p> <p>W ramach testów oceniano czas potrzebny do wstania z pozycji leżącej, czas potrzebny na pokonanie 10-metrowego dystansu, czas wejścia na 4 stopnie (o standardowych wymiarach) oraz czas zejścia z 4-stopni (o standardowych wymiarach). Każdy z tych testów oceniano od 1 do 6 punktów, gdzie 1 oznaczało najgorszy wynik, a 6 najlepszy.</p>	Im wyższy wynik, tym większa skuteczność leczenia	<p>Najmniejsza istotna klinicznie różnica stanowi 18,9-33,9% średniej wartości TFT z początku badania [90]. Próg istotności klinicznej dla różnicy między grupami wyznaczono na 0,4 sekundy, co koresponduje z wartością ok. 1,5 sekundy w przypadku skali nieprzekształconej [66].</p> <p>Ocena przeprowadzana w ramach TFT jest istotnym punktem końcowym oraz, podobnie jak 6MWT, jest czynnikiem predykcyjnym czasu do utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Przyjmuje się, że czas potrzebny na wejście po 4-stopniach wynoszący powyżej 6 sekund, oznacza większe prawdopodobieństwo wystąpienia 10-% progresji 6MWT, natomiast powyżej 8 sekund, większe prawdopodobieństwo utraty możliwości poruszania się</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				w ciągu roku [66]. Zgodnie z analizą wykonaną przez EMA ( <i>Haas 2015</i> ) wyniki TFT w ograniczonym stopniu potwierdzały wynik pierwszorzędownego punktu końcowego, jednak ich ocena wydaje się konieczna. Nawet niewielki efekt odczuwany jest jako znaczący dla opiekunów chorego – przedłużona sprawność rąk i dłoni pozwala choremu jeść i pić, co jest jednoznaczne z ogromnym osiągnięciem w przypadku choroby zaawansowanej [68].
Aktywność fizyczna	Badanie 007	Monitoring aktywności chorych w codziennym środowisku chorego przeprowadzono za pomocą krokomiernika zainstalowanego na kostce przez okres około 9 kolejnych dni po każdej wizycie kontrolnej. Aktywność ocenia się w krokach na minutę w następującej skali: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 0 – brak aktywności;</li> <li>⊗ 1-15 – niska aktywność;</li> <li>⊗ 16-30 – umiarkowana aktywność;</li> <li>⊗ &gt;30 – wysoka aktywność.</li> </ul>	Im wyższa aktywność chorego, tym skuteczniejsze leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących progu istotności klinicznej w odniesieniu do stopnia aktywności fizycznej, jednak, zdaniem analityków, punkt ten jest istotny klinicznie, gdyż ma szczególne znaczenie dla chorego.
Przypadkowe upadki	Badanie 007	Liczbę upadków w ciągu dnia oceniano za pomocą dzienniczków prowadzonych przez chorego lub opiekuna (dzienniczki uzupełniano codziennie przez cały okres badania).	Im mniejsza liczba upadków, tym skuteczniejsze leczenie	CHMP (ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) uznało, że zgłaszana przez chorego/rodzica liczba przypadkowych upadków jest punktem istotnym, ze względu na ryzyko złamań kończyn. Złamania z kolei przekładają się na zmniejszenie aktywności chorego i mogą doprowadzić do utraty możliwości samodzielnego poruszania się [68]
Badania miometryczne	Badanie 007	Zmianę siły mięśni kończyn górnych i dolnych analizowano z wykorzystaniem ręcznego miometru zgodnie z wystandaryzowanymi procedurami. Grupy mięśni poddane badaniu miometrycznemu obejmowały zginacze i prostowniki stawu kolanowego, łokciowego oraz ramienia. Dla każdego mięśnia, symetrycznie po obu stronach ciała, wykonywano 3 pomiary. Parametry te oceniano w czasie kwalifikacji do badania, na	Im wolniejsze pogorszenie czynności mięśni tym skuteczniejsze leczenie	Za istotną klinicznie uznaje się różnicę 2 funtów [66]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>początku badania, a następnie co 6 tygodni. Przed rozpoczęciem badania każdy klinicysta oceniający wyniki uczestniczył w szkoleniu dotyczącym miometrii. Szkolenie powtórzono ok. 1 rok po rozpoczęciu badania.</p> <p>Ocena miometryczna siły mięśniowej kończyn jest mniej wrażliwa na zmiany w statusie choroby niż TFT. Siła mięśni pogarsza się znacznie wolniej niż czynność mięśni.</p>		
<b>Ekspresja dystrofiny w mięśniach</b>	<i>Badanie 007</i>	Biopsję przeprowadzono na mięśniu dwugłowym ramienia. Nie wykonano biopsji na mięśniu stopy, aby nie zaburzyć wyniku 6MWT. Biopsję przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia oraz w 36. tygodniu badania.	Im większa zmiana stosunku dystrofiny do spektryny, tym skuteczniejsze leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących progu istotności klinicznej w odniesieniu do ekspresji dystrofiny w mięśniach, jednak, zdaniem analityków, punkt ten jest istotny klinicznie, gdyż nmDMD spowodowane jest mutacją genu uniemożliwiają jej syntezę
<b>NSAA<sup>22</sup></b>	<i>Badanie 020</i>	<p><i>The North Star Ambulatory Assessment</i> – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się. Ocenę tego punktu końcowego zasugerowała EMA w 2013 r. Skala składa się z 17 elementów oceniających zdolność funkcji poruszania się, np. możliwość wstania z podłogi, ustawienie się w pozycji siedzącej z pozycji leżącej oraz z pozycji siedzącej do stojącej. U chorych nieleczonych funkcje te ulegają postępującemu pogorszeniu. Oceny według 6MWT i NSAA wzajemnie się dopełniają, gdyż 6MWT ocenia wytrzymałość, natomiast NSAA ocenia szerszy zakres funkcji istotnych w życiu codziennym chorych, w szczególności u chłopców w wieku szkolnym. Każdy element oceniany jest trójstopniową skalą z użyciem prostych kryteriów: 2 – chory osiąga aktywność bez pomocy, 1 – aktywność osiąga z</p>	Im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych dotyczących progu istotności klinicznej w odniesieniu do ekspresji dystrofiny w mięśniach, jednak, zdaniem analityków, punkt ten jest istotny klinicznie, m.in. ze względu na fakt, że EMA zasugerowała jego ocenę w DMD, a dodatkowo w skali NSAA oceniane są podstawowe funkcje, szczególnie istotne dla chorego oraz jego opiekunów.

<sup>22</sup> ang. *The North Star Ambulatory Assessment* – skala stworzona dla oceny progresji dystrofii mięśniowej Duchenne'a u chorych zdolnych do samodzielnego poruszania się

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>trudnością z pewnymi modyfikacjami, ale bez pomocy innych, 0 – chory niezdolny do aktywności bez pomocy. Całkowity wynik skali otrzymuje się przez zsumowanie wszystkich poszczególnych ocenianych elementów. Otrzymana punktacja waha się od 0 – jeśli chory nie jest w stanie wykonać samodzielnie żadnego działania, do 34 – jeśli wszystkie aktywności są osiągnięte bez pomocy. Na wykonanie całego testu przeznaczona jest maksymalnie 15 minut. Istnieje możliwość nagrywania czynności, które wykonuje się na czas (10 metrowy chód, test biegu, czas wstawania z podłogi).</p>		
Profil bezpieczeństwa	Badanie 007 Badanie 020	<p>Zdarzenia niepożądane oceniano w czasie 48 tygodni leczenia.</p> <p>Według Cochrane Handbook [10] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [9]</p>

W niniejszym podrozdziale konieczne wydaje się podkreślenie, że do tej pory przeprowadzono niewiele badań randomizowanych na szeroką skalę wśród chorych na dystrofinopatie, a w przypadku przyczynowego leczenia DMD nie przeprowadzono ani jednego takiego badania. Jako że *Badanie 007* było pierwszym, którego celem było uzyskanie rejestracji leku w leczeniu DMD, nie było możliwości wykorzystania wcześniej ustalonych i zatwierdzonych pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych. Co więcej, w czasie projektowania badania, ograniczone były również dane na temat naturalnego przebiegu choroby. Dopiero zakończenie *Badania 007* pomogło lepiej zrozumieć naturalny przebieg DMD przy wykorzystaniu 6MWT oraz zdefiniować jako zwalidowany pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana 6MWT) w leczeniu DMD. Ponadto, dzięki *Badaniu 007*, możliwy był wybór najbardziej miarodajnych drugorzędowych punktów końcowych w ocenie leczenia DMD w przyszłości [66].

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

#### **6.7.2.1. Znaczenie i ocena pierwszorzędowego punktu końcowego 6MWT**

Założoną hipotezą *Badania 007* było osiągnięcie średniej zmiany 6MWT w porównaniu z wartością początkową po 48 tygodniach leczenia atalurem wynoszącej 30 metrów. Wartość ta została wybrana na podstawie innych badań przeprowadzonych w rzadkich chorobach z powikłaniami nerwowo-mięśniowymi (mukopolisacharydoza, choroba Pompego), w których do oceny leczenia wykorzystano 6MWT. Ponadto, na podstawie wcześniejszych obserwacji 6MWT u chorych na DMD i inne choroby, założono, że wartość SD powinna wynosić 50 metrów – wartość tę wykorzystano do ustalenia liczebności próby [66]. Za minimalną istotną klinicznie zmianę 6MWT, odpowiednią dla nmDMD, uznaje się wartości w przedziale od 28,5 do 31,7 metra [78]. Według innego źródła za istotną klinicznie zmianę można uznać wartość w zakresie już od 20 do 30 metrów [79].

W czasie projektowania *Badania 007* nie znano jeszcze skali różnicowania wyników 6MWT w czasie 48 tygodni powodowanych przez różne stopnie zaawansowania choroby. Po

zakończeniu okresu leczenia, stało się jednak jasne, że wskaźnik progresji choroby wykazał znaczną heterogeniczność u chorych na nmDMD. To z kolei przełożyło się na wyższą, niż wcześniej oczekiwano, wartość SD (72-90 metrów). Autorzy badania przyznali, że przy tak wysokiej wartości SD, badanie miało zbyt niską moc statystyczną. Mimo to, należy jednak zdecydowanie podkreślić, że wyniki *Badania 007* są zadowalające, gdyż osiągnięto założony próg istotności klinicznej [66].

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

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

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkową publikację do *Badania 007* (publikacja *McDonald 2013*), niespełniającą kryteriów włączenia, dotyczącą oceny i walidacji testu 6MWT oraz innych testów sprawnościowych wykorzystanych w tym badaniu. Kluczowe wnioski tej publikacji potwierdzają zasadność wykorzystania wyników testu 6MWT jako pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie progresji choroby u chorych na DMD z zachowaną zdolnością do samodzielnego poruszania się [78].

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również dodatkową publikację do *Badania 007* (publikacja *McDonald 2013a*), które nie spełniało jednak kryteriów włączenia, gdyż oceniano w nim naturalny przebieg choroby na podstawie wyników chorych z grupy PLC. Ze względu na specyfikę problemu zdrowotnego zdecydowano jednak przedstawić wybrane wyniki pochodzące z tej publikacji, aby umożliwić lepsze zrozumienie istoty leczenia DMD [79].

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

---

przebiegu choroby została przeprowadzona na podstawie wyników dla 57 chorych, którzy przyjmowali PLC w *Badaniu 007* [79].

W grupie PLC większość chorych była przed 9 r.ż. (56%), zakres wiekowy wynosił od 5 do 15 lat. U 60% chorych początkowa wartość 6MWT wynosiła co najmniej 350 m (zakres od 159 do 533 m) i odzwierciedlała heterogeniczną naturę populacji. Zdecydowana większość (70,2%) stosowała stałą dawkę układowych glikokortykoidów przez co najmniej 6 miesięcy [79].

Po 48 tygodniach obserwacji naturalnego przebiegu zmian w wyniku 6MWT zaobserwowano, że wynik wynoszący 450 metrów stanowi ok. 80% wartości należnej w grupie chłopców w wieku 6 lat oraz 65% wartości należnej w grupie chłopców w wieku 13 lat. Wiek oraz zdolność do samodzielnego poruszania są najistotniejszymi czynnikami mającymi wpływ na pogorszenie wyniku 6MWT – istnieje tendencja do zwiększenia lub stabilizacji wyniku 6MWT w czasie pierwszych 7 lat życia, a chorzy z niższym początkowym wynikiem 6MWT (liczonej w metrach oraz jako procent wartości należnej) wykazują znaczniejsze pogorszenie 6MWT w czasie 48 tygodni. U chorych powyżej 7. r.ż. może nastąpić stabilizacja lub nawet poprawa, jednak u niemal wszystkich tych chorych początkowy wynik 6MWT wynosił >350 metrów lub >60% wartości należnej. Zatem początkowa wartość 6MWT ma wartość prognostyczną zarówno w przypadku zdolności poruszania się, jak i w przypadku drugorzędowych punktów końcowych (aktywność, częstość upadków, siła mięśni) [79].

Obserwacje te skłoniły autorów *Badania 007* do przeprowadzenia dodatkowej analizy dla wyodrębnionej *post-hoc* podgrupy chorych będących w fazie pogarszania funkcji poruszania się. Przypuszczano, że korzystny wpływ atalurenu na spowolnienie progresji choroby będzie najbardziej widoczny w tej podgrupie [79].

W badaniu wykazano silną korelację między początkowym wynikiem (ocenianym w metrach), a początkową procentową wartością należną 6MWT ( $r=0,94$ ) oraz między zmianami w porównaniu z wartościami początkowymi dla tych parametrów po 48 tygodniach leczenia ( $r=0,99$ ). Dodatkowo wykazano silną korelację między procentową zmianą wyniku w teście 10-metrowego biegu lub marszu a procentową zmianą wyniku 6MWT ( $r=0,89$ ;  $p<0,00001$ ). Ponadto oceniano wpływ długoterminowego stosowania glikokortykosteroidów ( $\geq 6$  miesięcy, w stałych dawkach) na zmianę wyniku 6MWT w przedziałach 6-tygodniowych przez 48 tygodni w zależności od wieku, tj.  $<7$  r.ż. oraz  $\geq 7$  r.ż. Wpływ glikokortykosteroidów

---



na poprawę wyniku 6MWT wydaje się większy jedynie w pierwszej grupie wiekowej, mimo że wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ze względu na niską liczebność podgrup [79].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy publikacji ocenili, że 6MWT jest obecnie najbardziej wiarygodnym punktem końcowym wymagającym najmniejszej liczby chorych. Dotychczas istniały obawy o rosnące wartości SD dla średniej zmiany 6MWT wraz z upływem czasu oraz o wpływ jaki to

zróznicowanie ma na moc statystyczną testu. Należy jednak zauważyć, że rosnącą wartość SD można także odnotować w przypadku wyników TFT oraz badań biometrycznych. Zatem zwiększające się zróznicowanie wartości SD wraz z upływem czasu nie jest spowodowane nieodpowiednim doбором punktów końcowych. Odzwierciedla ono raczej zróznicowany przebieg progresji DMD. Problem ten można rozwiązać, dobierając odpowiednią próbę w badaniach, obliczoną na podstawie zróznicowania danego punktu końcowego. Ponadto można włączać do badań jedynie chorych stosujących długotrwale kortykosteroidy, a dobór kryteriów włączenia powinien mieć na celu wybór bardziej homogenicznej populacji [79].

### **6.7.2.3. Wnioski analityków EMA (Haas 2015)**

Ostatecznie, autorzy analizy EMA (Haas 2015) uznali, że wybór 6MWT jako pierwszorzędowego punktu końcowego, ocenianego od początku badania do 48. tygodnia, jest uzasadniony. Mimo pewnych ograniczeń, u chłopców w fazie pogarszania się funkcji poruszania się należy uznać ten punkt końcowy za wiarygodny i istotny klinicznie wynik. Za istotną klinicznie zmianę należy uznać 30 metrów, gdyż koreluje ona z istotnymi wynikami zgłaszanymi przez chorych oraz jest czynnikiem predykcyjnym dla progresji choroby oraz utraty zdolności poruszania się w przyszłości [68].

### **6.7.3. Ocena w skali GRADE**

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym oceniono według zaleceń GRADE [19].

Jakość wszystkich opublikowanych danych uznano za wysoką, gdyż pochodziły one z opublikowanego badania randomizowanego z podwójnym zaślepieniem oraz ze względu na stosunkowo wysoką, jak na chorobę rzadką, liczebnością grup. Wyjątek stanowiły uzupełniające dane pochodzące od Zamawiającego (DZ), dane z badania *Finkel 2013* oraz wyniki dotyczące stopnia ekspresji dystrofiny w mięśniach oraz jeden z punktów oceniany w ramach TFT (wstawanie z pozycji leżącej). W przypadku DZ (dane pochodzące od Zamawiającego) jakość obniżono, ponieważ dane te nie zostały do tej pory opublikowane oraz pochodzą z trwającego jeszcze badania. Badanie *Finkel 2013*, jako badanie dawki na nieliczonej grupie chorych, ma niską wiarygodność. Natomiast jeśli chodzi o dwa wymienione punkty końcowe to w przypadku pierwszego z nich jakość obniżono ze względu na niską jakość próbek wykorzystaną do stopnia ekspresji dystrofiny, a w przypadku drugiego ze

---

względu na fakt, że przed rozpoczęciem leczenia 23% chorych nie było zdolnych do wykonania ocenianego ruchu w czasie założonych 30 sekund (brak możliwości wykazania jakiegokolwiek efektu leczenia).

W przypadku *Badania 007*, *Badania 020* oraz metaanalizy tych badań waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ punkty końcowe dotyczące 6MWT – najbardziej miarodajne punkty końcowe, dzięki którym możliwa jest ocena stopnia spowolnienia progresji;
- ⊕ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się (punkt końcowy szczególnie istotny dla chorego i opiekunów);
- ⊕ jakość życia (punkt końcowy szczególnie istotny dla chorego);
- ⊕ bezpieczeństwo.

Pozostałym punktom końcowym przyznano wysoką wagę. Wyjątek stanowiła ocena siły mięśniowej (mierzona za pomocą badań miometrycznych) w populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), której przyznano wagę niską. Stosowanie ATA umożliwiającego wytwarzanie dystrofiny, pozwala zachować sprawność mięśni, jednak w wyniku leczenia nie należy oczekiwać wzrostu siły mięśniowej. Jedynie u chorych poniżej 7 r.ż. wyniki badań miometrycznych mogą stanowić wiarygodny wskaźnik stabilizacji funkcji mięśniowych, gdyż największy ubytek siły mięśniowej u chorych na DMD następuje właśnie przed 7. r.ż.

W przypadku badania *Finkel 2013* wagę punktów końcowych dotyczących skuteczności oceniono jako wysoką, natomiast punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa jako krytyczną.

Z uwagi na opisowy charakter analizy danych na podstawie publikacji *Peay 2014*, *McDonald 2013* i *McDonald 2013a* nie oceniano w skali GRADE.

#### **6.7.4. Ocena homogeniczności**

W ramach analizy przedstawiono wyniki metaanalizy *Badania 007* oraz *Badania 020* pochodzące od Zamawiającego. Analitycy nie przeprowadzali analizy samodzielnie, zatem nie wykonywali też oceny homogeniczności tych badań. Na podstawie informacji od Zamawiającego można jednak stwierdzić, że populacja *Badania 020* oraz populacja *Badania*

---

007 były zbliżone (z *Badania 007* wykorzystano wyniki dla chorych, którzy spełniali kryteria włączenia do *Badania 020*). Oba badania były randomizowane, z kontrolą placebo i przeprowadzono je w takim samym okresie obserwacji (OBS), wynoszącym 48 tygodni. W związku z powyższym, można wnioskować o wysokiej homogeniczności poddanych analizie badań. Wysoką homogenicznością, ocenioną na podstawie wspólnych definicji, charakteryzują się również poddane metaanalizie punkty końcowe.

Pełna charakterystyka *Badania 007* oraz skrócona charakterystyka *Badania 020* znajdują się odpowiednio w Załącznikach 11.5 i 11.6.

## 6.8. Ocena skuteczności atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym

Skuteczność atalurenu została oceniona na podstawie *Badania 007* (publikacje *Bushby 2014*, *EMA 2014*, *Haas 2015* oraz dane od Zamawiającego: *Evidence Summary Document*) w czasie 48 tygodni na podstawie następujących kategorii punktów końcowych<sup>23</sup>:

- ⊗ odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;
- ⊗ zmiana 6MWT przedstawiona jako procent wartości należnej;
- ⊗ progresja (pogorszenie wyniku 6MWT);
- ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊗ testy sprawnościowe w funkcji czasu;
- ⊗ aktywność fizyczna;
- ⊗ czas spędzony na wózku inwalidzkim;
- ⊗ przypadkowe upadki;
- ⊗ badania miometryczne.

W czasie analizy wyników z *Badania 007* konieczne było przyjęcie określonych założeń ze względu na dużą ilość danych z różnych publikacji, często nieznacznie różniących się od siebie oraz ze względu na zróżnicowaną metodykę obliczeń autorów tego badania. Założenia te wymieniono poniżej:

---

<sup>23</sup> w rozdziale 7 przedstawiono także wyniki *Badania 020* oraz metaanalizę wyników *Badania 007* oraz *Badania 020*

- ⊗ jako podstawową publikację traktowano publikację *Bushby 2014*;
- ⊗ jeśli w publikacjach *EMA 2014*, *Haas 2015* lub w dokumencie od Zamawiającego *Evidence Summary Document* przedstawiano inne punkty końcowe (lub oceniane inną metodą) niż w publikacji *Bushby 2014*, wówczas wyniki te uwzględniono w poniższych rozdziałach;
- ⊗ niektóre wyniki z dodatkowych publikacji mogły nieznacznie różnić się od wyników z publikacji *Bushby 2014* – jeśli nie zmieniały one jednak istotności statystycznej danego wyniku, odstępowano od ich przedstawienia; wyjątek stanowiły wyniki TFT w populacji cITT<sup>24</sup>, które zostały przedstawione w bardziej szczegółowy sposób w publikacjach *Haas 2015* i *Evidence Summary Document* niż w publikacji *Bushby 2014*;
- ⊗ wszystkie p-wartości przedstawione w poniższych podrozdziałach zostały przedstawione przez autorów omawianych publikacji;
- ⊗ przedziały ufności dla wyników znajdujących się w poniższych podrozdziałach przedstawiono za autorami analizowanych publikacji; jeśli przedziały ufności były liczone samodzielnie przez analityków (w przypadku, gdy w publikacji podawano wystarczające dane, takie jak SD lub przedział ufności lub analizowano dane dychotomiczne), wówczas informacja taka została podana pod tabelą;
- ⊗ nie odczytywano z wykresów wartości błędów standardowych (które umożliwiały obliczenie SD, a w efekcie obliczenie istotności statystycznej przez analityków), gdyż istniało znaczne ryzyko błędu odczytu oraz obliczenia błędnej p-wartości, a dla zdecydowanej większości danych autorzy publikacji określili istotność statystyczną.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 6.8.1. Odległość przebyta w 6MWT (6MWT)

### 6.8.1.1. Zmiana 6MWT (przedstawiona w metrach) – analiza w populacji ITT i cITT

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w publikacji *Bushby 2014* (analiza MMRM<sup>25</sup>, dane rangowane), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w populacji ITT między grupą ATA i PLC w odniesieniu do zmiany 6MWT, jednak różnica między grupami (29,7 m) była

<sup>24</sup> ang. *corrected intention-to-treat* – skorygowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<sup>25</sup> ang. *mixed-effects model for repeated measures* – model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów

---

zgodna z założoną w badaniu hipotezą zakładającą średnią zmianę dystansu przebytego w czasie 6 minut marszu o 30 metrów. **Oznacza to, że różnica ta osiągnęła predefiniowany próg istotności klinicznej** [66].

Po usunięciu zaślepienia w grupach okazało się, że dane początkowe dla dwóch chorych (1 w grupie PLC oraz 1 w grupie ATA w dawce 80 mg) dla testu 6MWT były znacznie zaniżone ze względu na obecność urazu kończyny dolnej. Zgodnie z protokołem badania chorzy ci nie powinni zostać poddani randomizacji do czasu wyleczenia urazu, istotnie ograniczającego zdolność poruszania się i zaburzającego wynik początkowy testu 6MWT (wynik był znacznie gorszy niż w czasie kwalifikacji do badania). W związku z tym, autorzy badania przeprowadzili analizę *post-hoc* dla punktu końcowego 6MWT, a wartości początkowe dla testu 6MWT u dwóch chorych z urazami kończyn dolnych zostały zastąpione wartościami uzyskanymi w czasie kwalifikacji do badania. Populację tę określono w publikacji jako **skorygowaną populację ITT** [66]. Zgodnie z publikacją wydaną przez EMA (*Haas 2015*), wyodrębnienie populacji cITT było słusznym podejściem [68]

Zgodnie z danymi z publikacji *Bushby 2014* w populacji cITT różnica między grupami ATA i PLC była większa niż w populacji ITT (31,3 m) i była na granicy istotności statystycznej ( $p=0,056$ ), a dodatkowo **różnica ta również osiągnęła wspomniany wcześniej predefiniowany próg istotności klinicznej** [66].

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

Podczas analizy wyników wykonanych metodą MMRM oraz ANCOVA (ang. *analysis of covariance* – analiza kowariancji), zaobserwowano znaczne różnice. W 48. tygodniu jedynie dla 5 z 174 chorych (tj. 2,9%) brakowało danych dla wyniku 6MWT. Oczekiwano, że wyniki testu ANCOVA przeprowadzonego na podstawie danych oryginalnych (w przypadku

---

5 brakujących wyników w 48. tygodniu zastosowano LOCF<sup>26)</sup> oraz MMRM przeprowadzonego na podstawie danych oryginalnych będą zbliżone. Ostatecznie odnotowano znaczne rozbieżności w p-wartościach, które wynosiły odpowiednio 0,0445 i 0,0905. W analizie *post-hoc* uznano, że predefiniowana analiza MMRM powinna uwzględniać człon interakcyjny „wartość początkowa x wartość uzyskana” w czasie wizyty. Zastosowanie tego członu jest kluczowe przy uwzględnieniu wpływu wartości początkowych na wartości uzyskiwane w trakcie każdej wizyty. Uwzględnienie tego członu, jak przekonują autorzy publikacji, powołując się na dane z literatury, stało się standardową praktyką w przypadku wykonywania analiz metodą MMRM. Po uwzględnieniu członu interakcyjnego w analizie wykonanej metodą MMRM p-wartość wyniosła 0,0446 [66].

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli, natomiast wykres przedstawiający zmianę 6MWT w czasie 48 tygodniu w populacji cITT zaprezentowano pod poniższą tabelą (Rysunek 4).

**Tabela 8.**  
**Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [m]	N <sup>27</sup>	Średnia (SD) [m]	N		
<b>Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	48 tyg.	ITT (MMRM, dane nieprzekształcone)	b/d	57	b/d	57	26,4 (-4,2; 57,1)	NIE p=0,0905*
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>								NIE p=0,1592**
		ITT (ANCOVA, dane nieprzekształcone)						TAK p=0,0445###
<i>Badanie 007 (Bushby 2014,</i>		ITT (MMRM, dane	-12,9 (72,0)	57	-42,6 (90,0)	57	29,7 (-0,22; 59,62 <sup>#</sup> )	NIE p=0,1490*

<sup>26</sup> ang. *last observation carried forward* – ostatnio prowadzona obserwacja

<sup>27</sup> liczba chorych w grupie

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [m]	N <sup>27</sup>	Średnia (SD) [m]	N		
Haas 2015)		rangowane)						NIE p=0,2539**
		cITT (analiza <i>post-hoc</i> , z testem permutacyjnym, dane nieprzekształcone)	-12,86	57	-44,14	57	31,28	NIE p=0,0561*** TAK p=0,0281*
Badanie 007 (Haas 2015)		cITT (MMRM, analiza <i>post-hoc</i> , dane nieprzekształcone)	b/d	57	b/d	57	31,7 (5,1; 58,3)	TAK p=0,0197* TAK p=0,0367**
		<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\*wartość nominalna

\*\* wartość skorygowana

\*\*\* wartość skorygowana względem wielokrotnego testowania

# przedział ufności na podstawie obliczeń analityków

## dane przedstawione w publikacji od Zamawiającego *Evidence Summary Document*

### z zastosowaniem metody LOCF dla brakujących danych

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 6.8.1.2. Zmiana 6MWT (przedstawiona w metrach) – analiza w podgrupach

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji *Bushby 2014* różnica średnich dla zmiany wyniku 6MWT między grupą ATA i PLC była największa w przypadku chorych w wieku poniżej 9 lat, chorych otrzymujących jednocześnie GKS (glikokortykosteroidy) oraz chorych z początkowym wynikiem 6MWT <350 metrów (wynik na tym poziomie oznacza bardziej zaawansowany stopień choroby). Nie przedstawiono wyników dla dwóch pierwszych wskazanych podgrup, natomiast dla predefiniowanej podgrupy z początkowym wynikiem 6MWT <350 metrów wykazano, że w grupie ATA w porównaniu z grupą PLC w czasie 48 tygodni odległość pokonana w czasie 6MWT była istotnie statystycznie dłuższa [66].

Dodatkową analizę *post-hoc* przeprowadzono w podgrupie ADP, w której spodziewany efekt leczenia atalurem na zdolność poruszania się jest najbardziej widoczny. Podgrupę tę wyodrębniono głównie na podstawie obserwacji naturalnego przebiegu choroby u chorych przyjmujących placebo. Podgrupa ADP obejmowała chorych w wieku od 7. do 16. roku życia z wynikiem początkowym 6MWT ≤80% wartości należnej, wynoszącym ≥150 metrów oraz chorych stosujących GKS. Wybór takiej podgrupy został uznany przez CHMP, zewnętrznych ekspertów oraz przedstawicieli chorych (SAG, ang. *Scientific Advisory Group* – naukowa grupa doradcza w dziedzinie neurologii powołana przez CHMP) jako naukowo oraz klinicznie uzasadniony [68].

W podgrupie ADP różnica średnich zmian 6MWT w porównaniu z wartościami początkowymi między grupą ATA i PLC wynosiła 49,9 m i wskazywała na istotną statystycznie przewagę ATA po 48 tygodniach. Istotną statystycznie różnicę (30 m) na korzyść ATA dla tego punktu końcowego odnotowano już po 24 tygodniach. Należy podkreślić, że w obu analizowanych okresach obserwacji, różnica ta była nie tylko istotna statystycznie, ale także **istotna klinicznie.**

\_\_\_\_\_ jako podstawowe należy traktować obliczenia autorów badania.

Skuteczność atalurenu była największa u chorych z narastającymi trudnościami w poruszaniu się (podgrupa ADP), jednak zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Bushby 2014* wysoką skuteczność ATA obserwowano we wszystkich stadiach zaawansowania choroby. U chorych z wartościami początkowymi 6MWT >70%, 50-70% oraz <50% wartości należnej odnotowano różnicę między grupami odpowiednio na poziomie 20,

47 i 41 metrów. Nie podano informacji na temat istotności statystycznej uzyskanych wyników, jednak różnica w podgrupach z wartościami początkowymi 6MWT 50-70% oraz <50% była istotna klinicznie.

W przypadku subpopulacji w wieku od 5 do 6 lat, wynik był najprawdopodobniej na granicy istotności klinicznej (niepewność związana jest z odczytem z wykresu), natomiast istotność statystyczna jest niemożliwa do oceny.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich wspomnianych podgrup przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunkach zamieszczonych pod tabelą (Rysunek 5, Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8).

**Tabela 9.**  
**Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową (analiza w podgrupach, populacja ITT)**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
<b>Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową</b>								
Badanie 007 (Bushby 2014)	48 tyg.	6MWT<350 m	-39,2 (b/d)	25	-107,4 (b/d)	22	68,2 (b/d)	TAK p=0,0053*
	24 tyg.	ADP	(b/d)	32	(b/d)	31	30 (b/d)	TAK p=0,047*
			-12,3	32	-62,2	31	49,9 <sup>##</sup>	TAK p=0,0096*
	48 tyg.	6MWT >70% wartości należnej	12 (b/d)	18	-8 (b/d)	20	20 (b/d)	b/d
		50-70% wartości należnej	9 (b/d)	22	-38 (b/d)	23	47 (b/d)	b/d
		<50% wartości należnej	-75 (b/d)	15	-116 (b/d)	12	41 (b/d)	b/d
		5-6 lat**	29,5 (b/d)	9	0,51 (b/d)	14	28,99 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – wysoka (niska w przypadku DZ), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wartość nominalna

\*\*dane odczytane z wykresu

\*\*\* przedział ufności na podstawie obliczeń analityków

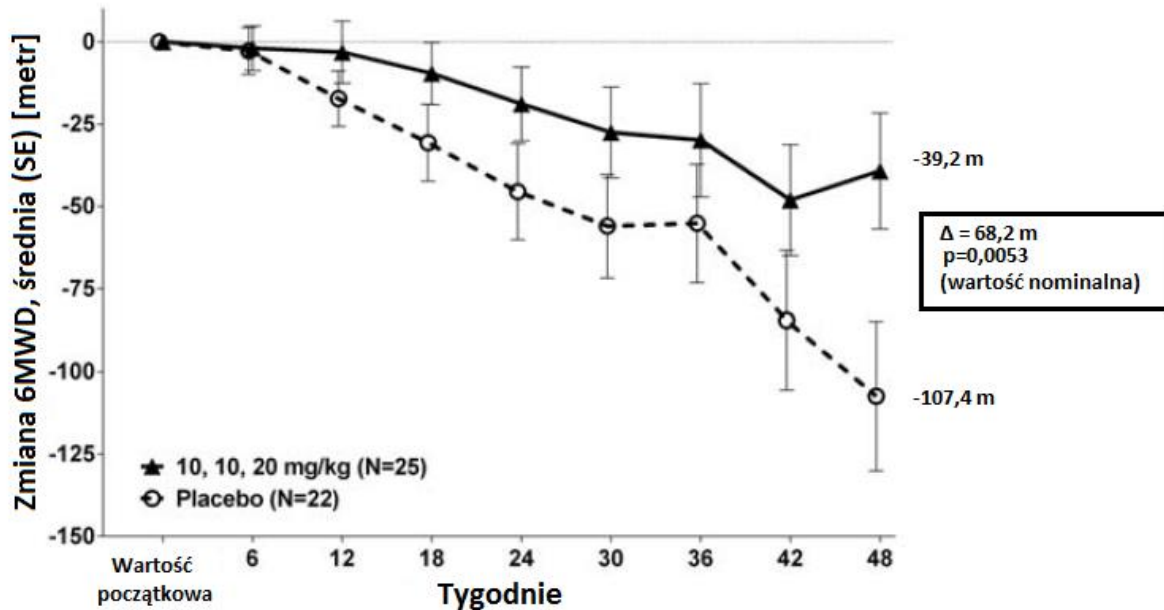
# dane przedstawione w publikacji od Zamawiającego Evidence Summary Document

##

^dla grupy ATA i PLC łącznie N=44

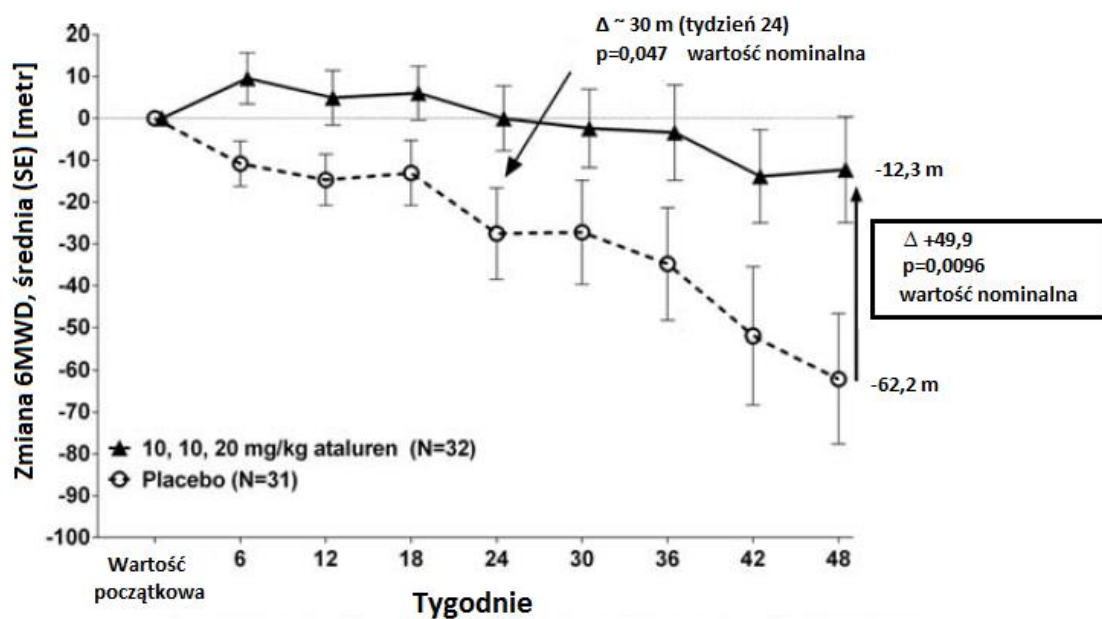
Rysunek 5.

Zmiana wyniku 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (podgrupa 6MWT<350 m) [66]



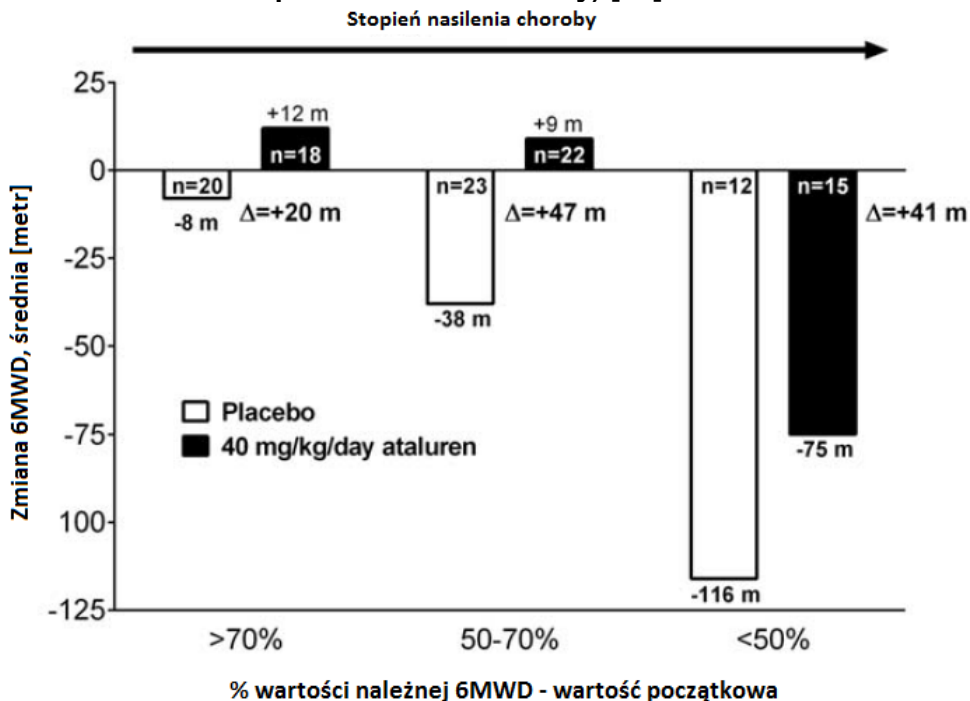
Rysunek 6.

Zmiana wyniku 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (podgrupa ADP) [66]



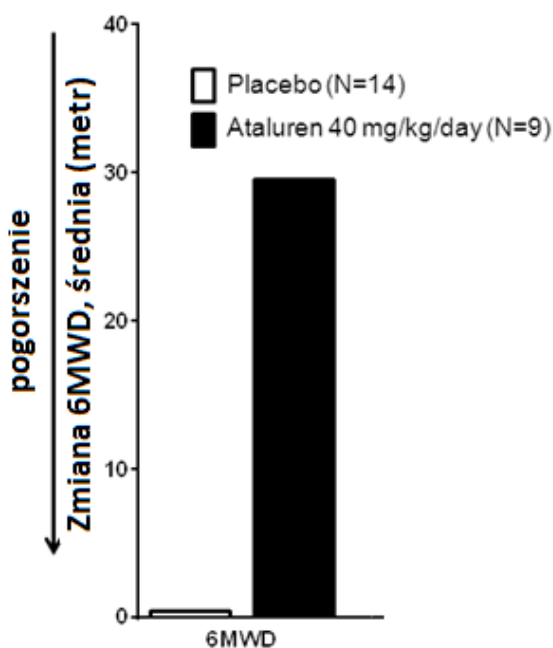
Rysunek 7.

Zmiana wyniku 6MWD w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (w zależności od stopnia nasilenia choroby) [66]



Rysunek 8.

Zmiana wyników 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (chorzy w wieku 5-6 lat) [66]



## 6.8.2. Zmiana 6MWT (przedstawiona jako procent wartości należnej)

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

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

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

**Tabela 10.**

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

Badanie (publikacja)	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
Zmiana 6MWT (przedstawiona jako procent wartości należnej) w porównaniu z wartością początkową							
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	-2,7 (b/d)	57	-7,6 (b/d)	57	4,9 (b/d)	NIE $p=0,055^*$
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*wartość skorygowana względem wielokrotnego testowania

## 6.8.3. Progresa (pogorszenie wyniku 6MWT)

### 6.8.3.1. Chorzy, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWT

Pogorszenie wyniku 6MWT zostało zdefiniowane *a priori* w oparciu o czas do wystąpienia utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku 6MWT w porównaniu z wartościami początkowymi. W populacji ITT, po 48 tygodniach, utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku testu 6MWT zaobserwowano u 26% chorych leczonych ATA oraz u 44% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie, wskazując na przewagę ATA. Na podstawie niskiej wartości NNT można wnioskować o dużej sile interwencji.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**

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

Badanie (publikacja)	OBS	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n <sup>28</sup> (%)	N	n (%)	N				
<b>Pogorszenie wyniku 6MWT (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku 6MWT w porównaniu z wartością początkową)</b>									
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	15 (26,3)	57	25 (43,9)	57	0,46 (0,21; 1,01)	-0,18 (-0,35; -0,003)	6 (3; 334)	TAK*
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

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

### 6.8.3.2. Czas do progresji (pogorszenia wyniku 6MWT)

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast wykres przedstawiający czas do utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku 6MWT w porównaniu z wartością początkową przedstawiono na rysunku pod tabelą (Rysunek 9).

**Tabela 12.**

**Czas do progresji (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku w 6MWT w porównaniu z wartością początkową)**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	ATA		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
<b>Czas do progresji (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku w 6MWT w porównaniu z wartością początkową)</b>								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	ITT	b/d	57	b/d	57	0,52 (b/d)	TAK p=0,039*
<i>Badanie 007 (Bushby 2014, Haas)</i>		cITT	b/d	57	b/d	57	0,51 (b/d)	TAK p=0,0326**

<sup>28</sup> liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	ATA		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
2015)								TAK p=0,0652***
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

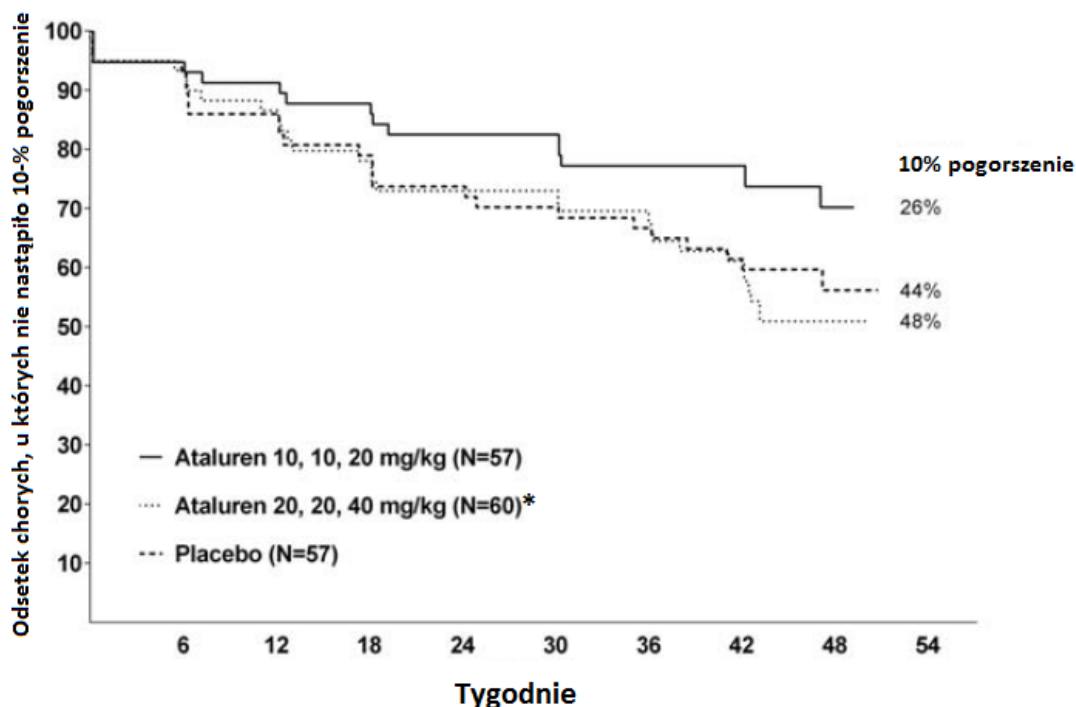
\*wartość nominalna

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

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

### Rysunek 9.

**Czas do progresji choroby (utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku w 6MWT w porównaniu z wartością początkową) [66]**



### 6.8.4. Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariusza PedsQL zawierającego pytania o funkcjonowanie fizyczne oraz psychospołeczne (m.in. stan emocjonalny, radzenie sobie w środowisku szkolnym itp.).

Średnia zmiana w ocenie funkcjonowania fizycznego wyniosła po 48 tygodniach -1,0 w grupie PLC oraz 2,4 w grupie ATA. Różnica między grupami wyniosła 3,4 punktu i wartość ta znajdowała się poniżej minimalnej klinicznie istotnej różnicy [66]. Obserwowano jednak trend na korzyść ATA, zgodny z wynikami innych testów oceniających funkcjonowanie

fizyczne chorych. Różnica w zakresie funkcjonowania fizycznego była bardziej widoczna w podgrupie ADP i wyniosła 6,1 punktu na korzyść ATA [66]. Różnica ta była na progu istotności klinicznej [54].

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**

**Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana za pomocą kwestionariusza PedsQL (analiza ogółem i w podgrupach)**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
<b>Zmiana w ocenie funkcjonowania fizycznego</b>								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	Ogółem	2,4	57	-1,0	57	-3,4 (b/d)	b/d
		ADP	b/d	32	b/d	31	-6,1 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 6.8.5. Testy sprawnościowe w funkcji czasu

Zgodnie z wynikami testów sprawnościowych stosowanie ATA wiązało się z mniejszym wydłużeniem czasu potrzebnego do wejścia na 4 stopnie, zejścia z 4 stopni oraz przejścia 10 metrów w porównaniu z grupą PLC. Próg istotności klinicznej dla różnicy między grupami wyznaczono na 0,4 sekundy, co koresponduje z wartością ok. 1,5 sekundy w przypadku skali nieprzekształconej. [REDACTED]

[REDACTED] dla czasu potrzebnego do wejścia na 4 stopnie (czynność sprawiająca chorym najwięcej trudności w życiu codziennym [66]) [REDACTED]

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

W przypadku czasu potrzebnego na zmianę pozycji z leżącej na stojącą różnica między grupą ATA i PLC nie była istotna statystycznie. Przed rozpoczęciem leczenia 23% chorych nie było zdolnych do wykonania ocenianego ruchu w czasie założonych 30 sekund, co ograniczyło możliwość wykazania jakiegokolwiek efektu leczenia za pomocą wspomnianego testu. Dla porównania, w przypadku pozostałych wspomnianych testów sprawnościowych odsetek takich chorych wynosił do 3% [66].



---

Przyjmuje się, że czas potrzebny na wejście po 4-stopniach wynoszący powyżej 6 sekund, oznacza większe prawdopodobieństwo wystąpienia 10-% progresji 6MWT, natomiast powyżej 8 sekund, większe prawdopodobieństwo utraty możliwości poruszania się w ciągu roku [66]. Zgodnie z analizą wykonaną przez EMA (*Haas 2015*) wyniki TFT w ograniczonym stopniu potwierdzały wynik pierwszorzędowego punktu końcowego, jednak ich ocena wydaje się konieczna. Nawet niewielki efekt odczuwany jest jako znaczący dla opiekunów chorego – przedłużona sprawność rąk i dłoni pozwala choremu jeść i pić, co jest jednoznaczne z ogromnym osiągnięciem w przypadku choroby zaawansowanej [68].

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

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej, natomiast wykres przedstawiający zmianę w wynikach testów sprawnościowych w porównaniu z wartościami początkowymi przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 10).

---

**Tabela 14.**  
**Testy sprawnościowe w funkcji czasu – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (populacja cITT)**

Badanie (publikacja) <sup>###</sup>	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS	MMRM		
		Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N			MD (95% CI)	MD (%)	IS
<b>Wchodzenie po 4 stopniach</b>										
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	48 tyg.	2,4 █████	57	4,8 █████	57	-2,4 (-4,9; 0,0)	NIE	-2,6 (-4,8; -0,4) <sup>##</sup>	-50	█████
						-2,40 █████	█████			
<b>Schodzenie po 4 stopniach</b>										
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	48 tyg.	2,4 █████	57	4,1 █████	57	-1,6 (-4,3; 1,0)	NIE	-1,8 (-4,2; 0,6) <sup>##</sup>	-41	█████
						-1,70 █████	█████			
<b>10-metrowy marsz lub bieg</b>										
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	48 tyg.	1,7 █████	57	3,2 █████	57	-1,5 (-3,7; 0,7)	NIE	-1,7 (-3,7; 0,3) <sup>##</sup>	-47	█████
						-1,50 █████	█████			
<b>Wstawanie z pozycji leżącej</b>										
<i>Badanie 007 (Haas 2015)</i>	48 tyg.	3,2 █████	57	3,2 █████	57	-0,01 (-2,3; 2,3)	NIE	-0,1 (-2,3; 2,2) <sup>##</sup>	0	█████
						0,00 █████	█████			
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka (niska w przypadku wstawania z pozycji leżącej)</b>										

\*wg obliczeń analityków MD wynosi 0,5, wartość podana w badaniu wynika najprawdopodobniej z dostępu autorów do dokładniejszych danych

\*\*wg obliczeń analityków MD wynosi 0,3, wartość podana w badaniu wynika najprawdopodobniej z dostępu autorów do dokładniejszych danych

# na podstawie obliczeń analityków

## dane przedstawione w publikacji od Zamawiającego Evidence Summary Document

### w publikacjach Haas 2015 oraz w publikacji od Zamawiającego Evidence Summary Document przedstawiono bardziej szczegółowe dane niż w publikacji Bushby 2014, w związku z czym postanowiono o wykorzystaniu jedynie danych z dwóch pierwszych publikacji; publikację Haas 2015 traktowano jako bardziej wiarygodną, gdyż została ona opublikowana (przez EMA), a zatem ewentualne rozbieżności w wynikach rozstrzygano na korzyść publikacji Haas 2015

W podgrupie chorych, u których początkowy wynik testu 6MWT wynosił <350 metrów, czas potrzebny na wejścia po 4 stopniach był krótszy w grupie ATA niż w grupie PLC, a różnica między grupami wynosiła 6,4 sekundy. W podgrupie ADP różnica między grupami wyniosła 2,9 sekundy na korzyść ATA, natomiast u chorych w wieku 5-6 lat 3,1 sekundy.

W podgrupie chorych, u których początkowy wynik testu 6MWT wynosił <350 metrów, czas potrzebny na zejście z 4 stopni był krótszy w grupie ATA niż w grupie PLC, a różnica między grupami wyniosła 5,0 sekund. W podgrupie ADP różnica między grupami wyniosła 2,9 sekundy na korzyść ATA, z kolei u chorych w wieku 5-6 lat 3,91 sekundy.

W podgrupie chorych, u których początkowy wynik testu 6MWT wynosił <350 metrów, czas potrzebny na przejście 10 metrów był krótszy w grupie ATA niż w grupie PLC, a różnica między grupami wyniosła 3,5 sekundy. W podgrupie ADP różnica między grupami wyniosła 2,8 sekundy na korzyść ATA, a u chorych w wieku 5-6 lat 3,84 sekundy.



Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano poniżej, natomiast wykres przedstawiający zmianę w wynikach testów sprawnościowych w porównaniu z wartościami początkowymi w analizowanych podgrupach przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 10).

**Tabela 15.**  
**Testy sprawnościowe w funkcji czasu – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (analiza w podgrupach)**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
<b>Wchodzenie po 4 stopniach</b>								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	6MWT <350 m	b/d	25	b/d	22	-6,4 (b/d)	b/d
		ADP	b/d	32	b/d	31	-2,9 (b/d)	■
		5-6 lat*	0,26 (b/d)	9	3,36 (b/d)	14	-3,1 (b/d)	b/d
<b>Schodzenie po 4 stopniach</b>								

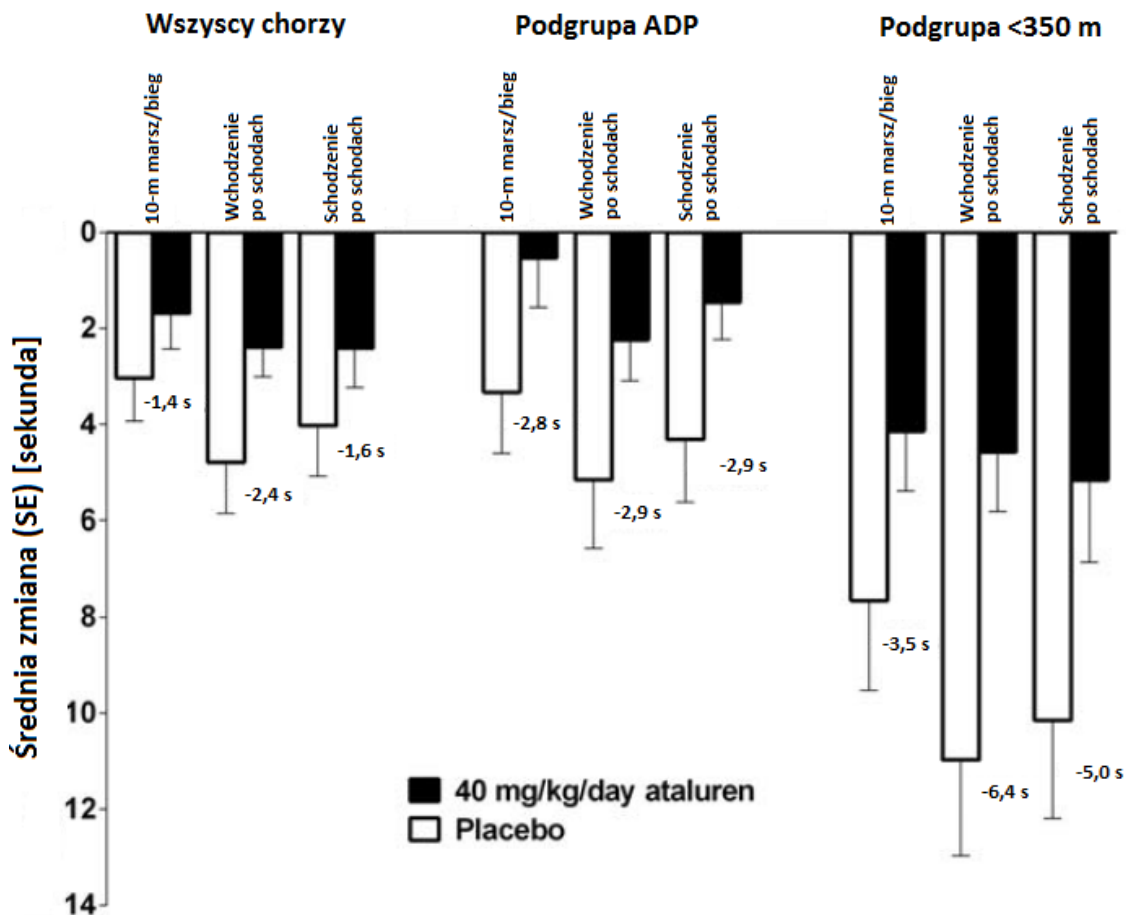
Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
Badanie 007 (Bushby 2014)	48 tyg.	6MWT <350 m	b/d	25	b/d	22	-5,0 (b/d)	b/d
		ADP	b/d	32	b/d	31	-2,9 (b/d)	■
		5-6 lat*	-0,39 (b/d)	9	3,53 (b/d)	14	-3,92 (b/d)	b/d
<b>10-metrowy marsz lub bieg</b>								
Badanie 007 (Bushby 2014)	48 tyg.	6MWT <350 m	b/d	25	b/d	22	-3,5 (b/d)	b/d
		ADP	b/d	32	b/d	31	-2,8 (b/d)	■
		5-6 lat*	-0,39 (b/d)	9	3,43 (b/d)	14	-3,82 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*dane odczytane z wykresu, obliczenia analityków

\*\*dane przedstawione w publikacji od Zamawiającego Evidence Summary Document

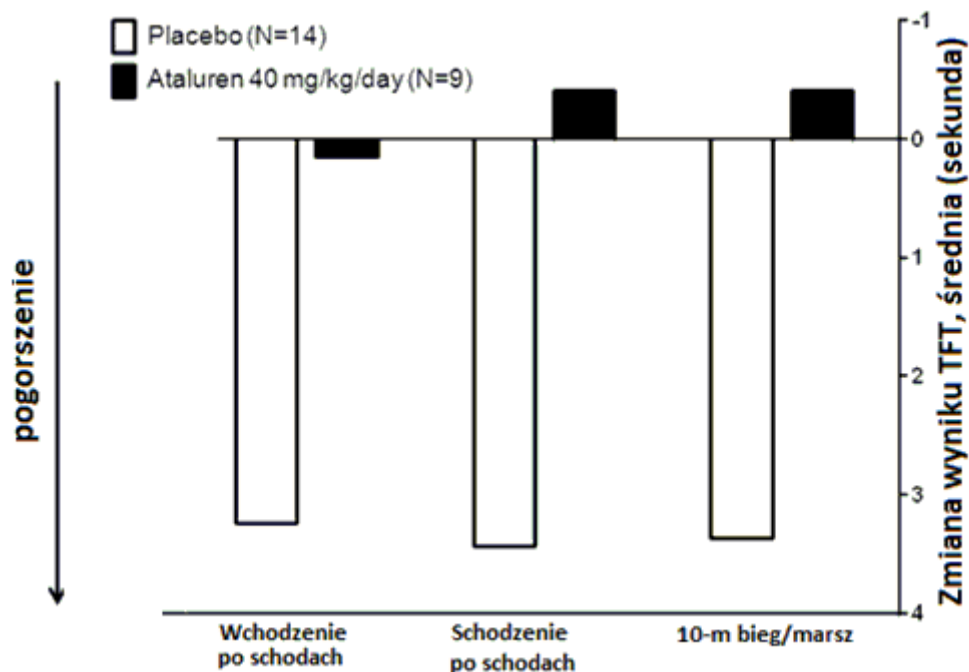
**Rysunek 10.**

Zmiana wyniku TFT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (ogółem, podgrupa ADP, podgrupa 6MWT <350 m) [66]



Rysunek 11.

Zmiana wyniku TFT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (chorzy w wieku 5-6 lat) [66]



### 6.8.6. Aktywność fizyczna

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

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 16.

Zmiana długości czasu spędzonego na aktywności w porównaniu z wartościami początkowymi

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
Badanie 007 (Bushby 2014)	48 tyg.	Brak aktywności (0 kroków/minutę)	2,78 (b/d)	57	4,08 (b/d)	57	-1,30 (-5,51; 2,90)	NIE
	48 tyg.	Niska aktywność (1-15 kroków/minutę)	-1,12 (b/d)	57	-1,11 (b/d)	57	-0,01 (-2,90; 2,88)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
	48 tyg.	Umiarkowana aktywność (16-30 kroków/minutę)	-0,69 (b/d)	57	-1,92 (b/d)	57	1,23 (-0,25; 2,71)	NIE
	48 tyg.	Wysoka aktywność (>30 kroków/ minutę)	-0,96 (b/d)	57	-1,03 (b/d)	57	0,07 (-1,18; 1,31)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

### 6.8.7. Czas spędzony na wózku inwalidzkim

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

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 17.

**Procentowa zmiana liczby dni spędzonych na wózku inwalidzkim w porównaniu z wartościami początkowymi**

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

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

### 6.8.8. Przypadkowe upadki

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

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono poniżej.

**Tabela 18.**

**Zmiana częstości występowania przypadkowych upadków w porównaniu z wartościami początkowymi**

Badanie (publikacja)	OBS	ATA		PLC		RR (95% CI)	IS
		Liczba upadków/dzień (SD)	N	Liczba upadków/dzień (SD)	N		
Zmiana częstości występowania przypadkowych upadków							
Badanie 007 (Bushby 2014)	48 tyg.	-0,06	57	0,20	57	0,38 (0,16; 0,94)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka</b>							

\*dane przedstawione w publikacji od Zamawiającego Evidence Summary Document, w publikacji EMA 2014 podano mniej dokładne dane, tj. liczba upadków/dzień w grupie ATA i PLC wynosiła odpowiednio -0,04 i 0,18 – nie podano wartości SD

\*\*wartość nominalna, dane przedstawione w publikacji od Zamawiającego Evidence Summary Document

## 6.8.9. Badania miometryczne

### 6.8.9.1. Siła mięśniowa

Zmianę siły mięśni kończyn górnych i dolnych analizowano z wykorzystaniem ręcznego miometru zgodnie z wystandardyzowanymi procedurami. Grupy mięśni poddane badaniu miometrycznemu obejmowały zginacze i prostowniki stawu kolanowego, zginacze i prostowniki stawu łokciowego oraz ramienia. Dla każdego mięśnia, symetrycznie po obu stronach ciała wykonywano po 3 pomiary.

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

Zgodnie z wynikami obserwacji naturalnego przebiegu choroby wskazano, że największy ubytek siły mięśniowej u chorych na DMD następuje przed 7. rokiem życia. Stosowanie ATA umożliwiającego wytwarzanie dystrofiny, pozwala zachować sprawność mięśni, jednak w wyniku terapii nie należy oczekiwać wzrostu siły mięśniowej. W związku z powyższym tylko u młodszych chorych (<7 lat) wyniki badań miometrycznych mogą stanowić wiarygodny wskaźnik stabilizacji funkcji mięśniowych. Wyniki badania miometrycznego u chorych w wieku od 5 do 6 lat leczonych ATA wskazały na stabilizację funkcji badanych mięśni.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli, natomiast wykres przedstawiający zmianę siły mięśniowej w porównaniu z wartościami początkowymi w podgrupie chorych w wieku 5-6 lat zamieszczono pod tabelą (Rysunek 12).

**Tabela 19.**  
**Zmiana siły mięśniowej w porównaniu z wartościami początkowymi oceniana w badaniu miometrycznym (populacja ITT oraz analiza w podgrupach)**

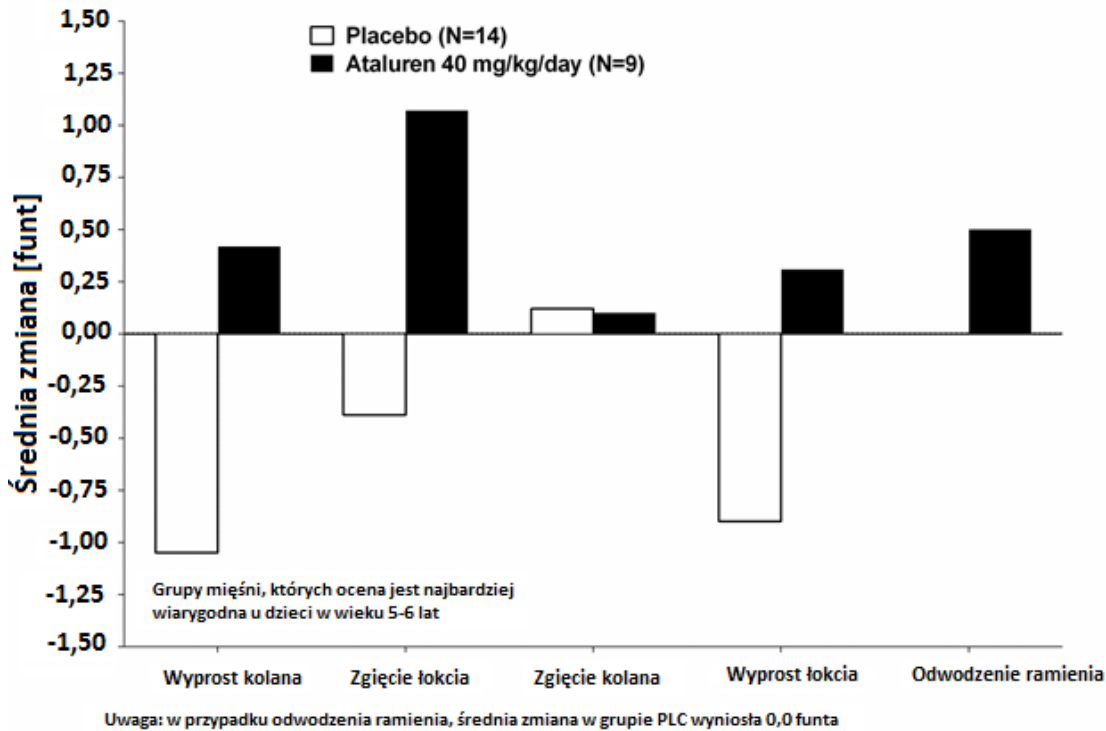
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS		
				Średnia (SD) [funt]	N	Średnia (SD) [funt]	N				
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	48 tyg.	Zgięcie kolana	ITT	-0,07 (b/d)	57	0,38 (b/d)	57	-0,46 (-1,66; 0,75)	NIE		
			5-6 r.ż.*	0,10 (b/d)	9	0,12 (b/d)	14	-0,02 (b/d)	b/d		
		Wyprost kolana	ITT	-0,63 (b/d)	57	-1,85 (b/d)	57	1,22 (-0,15; 2,59)	NIE		
			5-6 r.ż.*	0,4 (b/d)	9	-1,05 (b/d)	14	1,45 (b/d)	b/d		
		Zgięcie łokcia	ITT	-0,10 (b/d)	57	-0,35 (b/d)	57	0,25 (-0,41; 0,91)	NIE		
			5-6 r.ż.*	1,1 (b/d)	9	-0,39 (b/d)	14	1,49 (b/d)	b/d		
		Wyprost łokcia	ITT	0,10 (b/d)	57	-0,51 (b/d)	57	0,60 (-0,05; 1,26)	NIE		
			5-6 r.ż.*	0,31 (b/d)	9	-0,89 (b/d)	14	1,20 (b/d)	b/d		
		Odwodzenie ramienia	ITT	-0,08 (b/d)	57	-0,28 (b/d)	57	0,21 (-0,50; 0,90)	NIE		
			5-6 r.ż.*	0,50 (b/d)	9	0,0 (b/d)	14	0,50 (b/d)	b/d		
		<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – niska (wysoka w przypadku chorych w wieku 5-6 lat)</b>									

\*dane odczytane z wykresów



**Rysunek 12.**

**Zmiana siły mięśniowej w badaniu miometrycznym w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (chorzy w wieku 5-6 lat) [66]**



**6.8.9.2. Stopień ekspresji dystrofiny w mięśniach**

Stopień ekspresji dystrofiny, mierzony ilościowym stosunkiem dystrofina/spektryna, analizowano przed rozpoczęciem badania oraz po 36 tygodniach leczenia. Średnia zmiana proporcji dystrofiny do spektryny wyniosła 2,8% w grupie ATA oraz 0,09% w przypadku grupy PLC. Interpretacja wyników, a co za tym idzie ocena istotności statystycznej, była utrudniona ze względu na niską jakość próbek, co obniżyło wiarygodność obserwowanych efektów.

**Tabela 20.**

**Zmiana stopnia ekspresji dystrofiny w porównaniu z wartością początkową (populacja ITT)**

Badanie (publikacja)	OBS	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Zmiana stopnia ekspresji dystrofiny w porównaniu z wartością początkową							
Badanie 007 (Bushby 2014)	36 tyg.	2,8 (b/d)	57	0,09 (b/d)	57	2,71 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka							

### 6.8.10. Inne, drugorzędowe punkty końcowe

Zmiany innych, drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu, niezwiązanych z aktywnością fizyczną (funkcjonowanie emocjonalne, społeczne i w środowisku szkolnym w ramach oceny jakości życia według kwestionariusza PedsQL, zadowolenie z leczenia według kwestionariusza oceny satysfakcji z terapii, monitorowanie częstości akcji serca oraz aktywność kinazy kreatynowej) były niewielkie, a różnice między grupą otrzymującą ataluren, a grupą PLC były nieistotne [67].

## 6.9. Ocena bezpieczeństwa atalurenu w porównaniu z leczeniem objawowym

Według Cochrane Handbook [22] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Bezpieczeństwo atalurenu oceniono jedynie na podstawie *Badania 007* trwającego 48 tygodni w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych<sup>29</sup>:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*);
- ⊗ zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia;
- ⊗ stężenie cholesterolu i trójglicerydów;
- ⊗ ciśnienie tętnicze krwi.

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

---

<sup>29</sup> w rozdziale 7 przedstawiono także wyniki *Badania 020*

### 6.9.1. Zgony

W żadnej z analizowanych grup chorych w czasie 48 tygodni nie odnotowano wystąpienia zgonu. Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania zgonów odnotowanych w czasie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Badanie 007 (Bushby 2014)	48 tyg.	Zgon	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 6.9.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie ATA wymieniono zapalenie wyrostka robaczkowego i odwodnienie. W grupie PLC wystąpiły następujące zdarzenia: ból brzucha o możliwym związku z leczeniem, złamanie kości udowej, drgawki typu *grand mal* i grypa prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem oraz odwodnienie i ospa wietrzna niezwiązane z leczeniem. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie miało związku z leczeniem.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia. Ogółem zdarzenia te odnotowano u 3,5% w grupie ATA i 5,3% w grupie PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**  
**Częstość występowania ciężkich TEAE**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Badanie 007 (Bushby 2014)	48 tyg.	Ciężkie TEAE	2 (3,5)	57	3 (5,3)	57	0,65 (0,11; 4,07)	-0,02 (-0,09; 0,06)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 6.9.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych w obu grupach. Większość zdarzeń wystąpiła w łagodnym lub umiarkowanym

---

stopniu nasilenia. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do żadnej z kategorii ocenianych zdarzeń. Do najczęściej występujących kategorii zdarzeń w obu grupach zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

---

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania TEAE odnotowanych w czasie 48 tygodni leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>TEAE ogółem</b>								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Ogółem	55 (96,5)	57	56 (98,2)	57	0,49 (0,04; 5,57)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
<b>TEAE według stopnia nasilenia</b>								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Łagodny (1. stopień)	16 (28,1)	57	21 (36,8)	57	0,67 (0,30; 1,47)	-0,09 (-0,26; 0,08)	NIE
	Umiarkowany (2. stopień)	31 (54,4)	57	26 (45,6)	57	1,42 (0,68; 2,97)	0,09 (-0,10; 0,27)	NIE
	Ciężki (3. stopień)	8 (14,0)	57	9 (15,8)	57	0,87 (0,31; 2,44)	-0,02 (-0,15; 0,11)	NIE
	Zagrażające życiu (4. stopień)	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>TEAE według prawdopodobieństwa związku z leczeniem</b>								
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Niezwiązane	8 (14,0)	57	14 (24,6)	57	0,50 (0,19; 1,31)	-0,11 (-0,25; 0,04)	NIE
	Prawdopodobnie niezwiązane	17 (29,8)	57	16 (28,1)	57	1,09 (0,48; 2,45)	0,02 (-0,15; 0,18)	NIE
	O możliwym związku	25 (43,9)	57	20 (35,1)	57	1,45 (0,68; 3,07)	0,09 (-0,09; 0,27)	NIE
	Prawdopodobnie związane	5 (8,8)	57	6 (10,5)	57	0,82 (0,23; 2,85)	-0,02 (-0,13; 0,09)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	38 (66,7)	57	43 (75,4)	57	0,65 (0,29; 1,47)	-0,09 (-0,25; 0,08)	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Zapalenie nosogardzieli	13 (22,8)	57	13 (22,8)	57	1,00 (0,42; 2,40)	0,00 (-0,15; 0,15)	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (15,8)	57	10 (17,5)	57	0,88 (0,33; 2,36)	-0,02 (-0,15; 0,12)	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Zapalenie żołądka i jelit	9 (15,8)	57	4 (7,0)	57	2,48 (0,72; 8,59)	0,09 (-0,03; 0,20)	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Grypa	6 (10,5)	57	8 (14,0)	57	0,72 (0,23; 2,23)	-0,04 (-0,16; 0,09)	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Nieżyt nosa	6 (10,5)	57	2 (3,5)	57	3,24 (0,62; 16,76)	0,07 (-0,02; 0,16)	NIE
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	4 (7,0)	57	3 (5,3)	57	1,36 (0,29; 6,36)	0,02 (-0,07; 0,11)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Zakażenie ucha	3 (5,3)	57	3 (5,3)	57	1,00 (0,19; 5,18)	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	7 (12,3)	57	3 (5,3)	57	2,52 (0,62; 10,28)	0,07 (-0,03; 0,17)	NIE
	Zmniejszenie łaknienia	5 (8,8)	57	2 (3,5)	57	2,64 (0,49; 14,23)	0,05 (-0,03; 0,14)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	25 (43,9)	57	17 (29,8)	57	1,84 (0,85; 3,98)	0,14 (-0,03; 0,32)	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Ból głowy	22 (38,6)	57	14 (24,6)	57	1,93 (0,86; 4,32)	0,14 (-0,03; 0,31)	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Zawroty głowy	3 (5,3)	57	4 (7,0)	57	0,74 (0,16; 3,45)	-0,02 (-0,11; 0,07)	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	20 (35,1)	57	18 (31,6)	57	1,17 (0,54; 2,55)	0,04 (-0,14; 0,21)	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Kaszel	9 (15,8)	57	11 (19,3)	57	0,78 (0,30; 2,07)	-0,04 (-0,17; 0,10)	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ból jamy ustnej i gardła	6 (10,5)	57	4 (7,0)	57	1,56 (0,42; 5,85)	0,04 (-0,07; 0,14)	NIE
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	5 (8,8)	57	4 (7,0)	57	1,27 (0,32; 5,01)	0,02 (-0,08; 0,12)	NIE
	Katar	4 (7,0)	57	6 (10,5)	57	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,14; 0,07)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	42 (73,7)	57	37 (64,9)	57	1,51 (0,68; 3,38)	0,09 (-0,08; 0,26)	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Wymioty	32 (56,1)	57	22 (38,6)	57	2,04 (0,96; 4,30)	0,18 (-0,01; 0,36)	NIE
	Biegunka	11 (19,3)	57	14 (24,6)	57	0,73 (0,30; 1,79)	-0,05 (-0,20; 0,10)	NIE
	Ból nadbrzusza	9 (15,8)	57	9 (15,8)	57	1,00 (0,37; 2,74)	0,00 (-0,13; 0,13)	NIE
	Nudności	8 (14,0)	57	7 (12,3)	57	1,17 (0,39; 3,46)	0,02 (-0,11; 0,14)	NIE
	Ból brzucha	7 (12,3)	57	4 (7,0)	57	1,85 (0,51; 6,72)	0,05 (-0,06; 0,16)	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Wzdęcia	5 (8,8)	57	4 (7,0)	57	1,27 (0,32; 5,01)	0,02 (-0,08; 0,12)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej	4 (7,0)	57	0 (0,0)	57	7,80 (1,07; 56,89)	0,07 (-0,003; 0,14)	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	19 (33,3)	57	18 (31,6)	57	1,08 (0,49; 2,37)	0,02 (-0,15; 0,19)	NIE
	Wysypka	4 (7,0)	57	5 (8,8)	57	0,78 (0,20; 3,09)	-0,02 (-0,12; 0,08)	NIE
	Blizna	4 (7,0)	57	3 (5,3)	57	1,36 (0,29; 6,36)	0,02 (-0,07; 0,11)	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	25 (43,9)	57	19 (33,3)	57	1,56 (0,73; 3,34)	0,11 (-0,07; 0,28)	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Ból pleców	9 (15,8)	57	5 (8,8)	57	1,95 (0,61; 6,23)	0,07 (-0,05; 0,19)	NIE
	Ból kończyny	7 (12,3)	57	6 (10,5)	57	1,19 (0,37; 3,79)	0,02 (-0,10; 0,13)	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Skurcze mięśni	3 (5,3)	57	5 (8,8)	57	0,58 (0,13; 2,54)	-0,04 (-0,13; 0,06)	NIE
	Oslabienie mięśni	3 (5,3)	57	1 (1,8)	57	3,11 (0,31; 30,84)	0,04 (-0,03; 0,10)	NIE
	Ból stawów	2 (3,5)	57	2 (3,5)	57	1,00 (0,14; 7,35)	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	23 (40,4)	57	21 (36,8)	57	1,16 (0,55; 2,47)	0,04 (-0,14; 0,21)	NIE
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Gorączka	14 (24,6)	57	12 (21,1)	57	1,22 (0,51; 2,93)	0,04 (-0,12; 0,19)	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Progresja choroby	4 (7,0)	57	6 (10,5)	57	0,64 (0,17; 2,41)	-0,04 (-0,14; 0,07)	NIE
	Astenia	3 (5,3)	57	2 (3,5)	57	1,53 (0,25; 9,51)	0,02 (-0,06; 0,09)	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	10 (17,5)	57	4 (7,0)	57	2,82 (0,83; 9,59)	0,11 (-0,01; 0,22)	NIE
	Zmniejszenie masy ciała	5 (8,8)	57	1 (1,8)	57	5,38 (0,61; 47,63)	0,07 (-0,01; 0,15)	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>								
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Ogółem	28 (49,1)	57	26 (45,6)	57	1,15 (0,55; 2,40)	0,04 (-0,15; 0,22)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 007 (Bushby 2014)</i>	Upadek	11 (19,3)	57	7 (12,3)	57	1,71 (0,61; 4,78)	0,07 (-0,06; 0,20)	NIE
	Ból związany z procedurą	6 (10,5)	57	7 (12,3)	57	0,84 (0,26; 2,68)	-0,02 (-0,13; 0,10)	NIE
<i>Badanie 007 (Haas 2014)</i>	Słuczenie	6 (10,5)	57	3 (5,3)	57	2,12 (0,50; 8,92)	0,05 (-0,05; 0,15)	NIE
	Zwichnięcie stawu	4 (7,0)	57	1 (1,8)	57	4,23 (0,46; 39,04)	0,05 (-0,02; 0,13)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								



### 6.9.4. Stężenie cholesterolu i trójglicerydów

Średnie stężenie cholesterolu i trójglicerydów znajdowało się w górnym zakresie normy już na początku badania, a w czasie leczenia wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, szczególnie u chorych otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy [67]. Należy jednak podkreślić, że według obliczeń analityków, jedynie w odniesieniu do zmiany stężenia cholesterolu odnotowano istotną statystycznie zmianę na niekorzyść atalurenu w grupie leczonej jednocześnie kortykosteroidami. W przypadku pozostałych wyników nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą ATA a PLC. Analitycy EMA nie obliczali istotności statystycznej dla poniższych różnic między grupami (zaprezentowane wartości MD są wynikiem obliczeń własnych analityków).

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

**Tabela 24.**  
**Zmiana stężenia cholesterolu i trójglicerydów w porównaniu z wartością początkową**

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

### 6.9.5. Ciśnienie tętnicze krwi

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

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z wartością początkową**

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

## 6.10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Analiza bezpieczeństwa atalurenu obejmowała okres od 1 lutego 2015 roku do 31 lipca 2015 roku. Ekspozycji na ataluren w ramach badań klinicznych zostało poddanych łącznie 909 badanych, w tym 433 chorych na nmDMD. W przypadku, gdy istnieje trudność w oszacowaniu populacji poddanej leczeniu, dopuszczalne jest obliczenie liczby jednostek sprzedanego produktu. Trudność w oszacowaniu populacji leczonej atalurenem związana jest ze zróżnicowanym czasem leczenia chorych. Brak danych na temat czasu leczenia uniemożliwia oszacowanie ekspozycji na lek. W dokumencie źródłowym nie przedstawiono szerszego uzasadnienia dla trudności z oszacowaniem tej populacji. W okresie po dopuszczeniu leku do obrotu, szacowana ilość sprzedanego atalurenu od 31 lipca 2014 do 31 lipca 2015 wynosiła 572,5 g.

W omawianym okresie sprawozdawczym nie podjęto żadnych działań regulacyjnych związanych z bezpieczeństwem leku. Ponadto nie zmieniano informacji dotyczących bezpieczeństwa w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* (datowanej na 22.12.2014). Nie zmieniano również oceny korzyści do ryzyka. Nie odnotowano nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

W ramach badań klinicznych (do lipca 2015 r.) odnotowano 92 ciężkie zdarzenia niepożądane u chorych na DMD leczonych dawką 40 lub 80 mg/kg/dobę.

---

### Do obecnie rozpoznanych zagrożeń należą:

- ⊗ możliwość nefrotoksyczności wywołanej aminoglikozydami – w czasie okresu sprawozdawczego odnotowano 3 przypadki zwiększonego stężenia kreatyniny (1 ciężkie zdarzenie niepożądane oraz 2 zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania) – zdarzenia odnotowano w badaniach, w którym uczestniczyli chorzy na mukowiscydozę;
- ⊗ zmiany profilu lipidowego – w omawianym okresie sprawozdawczym nie odnotowano zmian profilu lipidowego;

### Do potencjalnych zagrożeń należą:

- ⊗ nadciśnienie tętnicze po jednoczesnym stosowaniu układowych kortykosteroidów – w czasie okresu sprawozdawczego odnotowano 1 przypadek nadciśnienia po jednoczesnym stosowaniu układowych kortykosteroidów u chorego na DMD; MAH oceniła, że zdarzenie to nie jest związane z leczeniem atalurem, a jego przyczyną była kardiomiopatia wynikająca z DMD; w ChPL zalecono, aby monitorować ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe w stanie spoczynku co najmniej co 6 miesięcy u chorych leczonych jednocześnie atalurem i kortykosteroidami;
- ⊗ nefrotoksyczność – uwagi jak w przypadku możliwości nefrotoksyczności wywołanej aminoglikozydami;
- ⊗ hepatotoksyczność – w omawianym okresie sprawozdawczym nie odnotowano przypadków hepatotoksyczności;
- ⊗ zimowiak – w omawianym okresie sprawozdawczym nie odnotowano przypadków zimowiaka;
- ⊗ nowotwory złośliwe ogółem – w omawianym okresie sprawozdawczym nie odnotowano przypadków nowotworów złośliwych.

Ponadto zaznaczano, że brak jest danych w odniesieniu do następujących kwestii:

- ⊗ wpływ jedoczesnego stosowania atalurenu i leków nefrotoksycznych, innych niż aminoglikozydy;
  - ⊗ zastosowanie u chorych z upośledzeniem czynności wątroby o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu;
  - ⊗ zastosowanie u chorych z upośledzeniem czynności nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu;
-

- ⊗ potencjalne zastosowanie leczenia u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat;
- ⊗ zastosowanie u chorych w innych grupach etnicznych niż kaukaska;
- ⊗ przedłużone długookresowe bezpieczeństwo leczenia;
- ⊗ pozarejestracyjne zastosowanie u chorych na DMD spowodowaną mutacją inną niż nonsensowna;
- ⊗ wpływ jednoczesnego stosowania atalurenu z innymi lekami nieoceniony dotychczas w badaniach dotyczących interakcji leków.

**Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Translarna<sup>®</sup> oceniono jako korzystny.**

## **6.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ dokument wydany przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* w 2016 r.;
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna<sup>®</sup>*;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

### **6.11.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu PRAC**

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

### **6.11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

#### **6.11.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

##### **Chorzy bez mutacji nonsensownej**

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

---

## **Chorzy z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby**

Należy ściśle kontrolować chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

### **Zmiany profilu lipidowego**

Jako że istnieją doniesienia z badań klinicznych o występujących u niektórych chorych zmianach profilu lipidowego (zwiększone stężenie trójglicerydów i cholesterolu), u chorych na nmDMD) leczonych atalurem zaleca się wykonywanie kontroli stężenia cholesterolu całkowitego, LDL<sup>30</sup>, HDL<sup>31</sup> i trójglicerydów raz w roku lub częściej, zależnie od stanu klinicznego chorego.

### **Nadciśnienie tętnicze po jednoczesnym stosowaniu układowych kortykosteroidów**

Jako że istnieją doniesienia z badań klinicznych o występującym u niektórych chorych nadciśnieniu tętniczym po jednoczesnym stosowaniu układowych kortykosteroidów, u chorych na nmDMD leczonych atalurem i stosujących jednocześnie układowe kortykosteroidy zaleca się wykonywanie kontroli spoczynkowego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego co 6 miesięcy lub częściej, zależnie od stanu klinicznego chorego.

### **Kontrolowanie czynności nerek**

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

---

<sup>30</sup> ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteina niskiej gęstości

<sup>31</sup> ang. *high-density lipoprotein* – lipoproteina wysokiej gęstości

---

## Możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania atalurenu z produktami leczniczymi, które są substratami lub induktorami UGT1A9, inhibitorami BCRP<sup>32</sup> lub substratami OAT<sup>33</sup>1, OAT3 bądź OATP1B3<sup>34</sup>.

### Aminoglikozydy

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

#### 6.11.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W badaniach klinicznych u chorych na nmDMD najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi po podawaniu zalecanej dawki atalurenu były nudności, wymioty i ból głowy. Zasadniczo reakcje te nie wymagały interwencji lekarskiej i żaden z chorych nie przerwał z ich powodu stosowania atalurenu. Reakcje niepożądane zgłoszone zostały w badaniu klinicznym obejmowało głównie dzieci chore na nmDMD leczone zalecaną dawką 10-10-20 mg/kg.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku nazwa leku. W obrębie każdej grupy

---

<sup>32</sup> ang. *breast cancer resistance protein* – białko oporności raka piersi

<sup>33</sup> ang. *organic anion transporting* – organiczny anion transportujący

<sup>34</sup> ang. *organic anion-transporting polypeptide* – polipeptyd transportujący aniony organiczne

o określonej częstości występowania reakcji niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najlżejszych.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Translarna®**

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Często
	Zmiany profilu lipidowego (zwiększone stężenie trójglicerydów i cholesterolu)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, krwawienie z nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Bardzo często
	Ból nadbrzusza, nadmiar gazów jelitowych, biegunka, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból brzucha, zaparcie, odruch wymiotny	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nietrzymanie moczu, torbiel nerki, częstomocz, nieprawidłowa barwa moczu	Często
	Zmiany w wynikach badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny, azotu mocznika we krwi oraz cystatyny C)	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała	Często

### Stężenie lipidów w surowicy

W badaniu nmDMD z grupą kontrolną średnie stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, przy prawidłowych wartościach wyjściowych, zwiększyły się, osiągając graniczne lub wysokie wartości. Istniała tendencja do stabilizowania się tych wartości na wczesnym etapie badania – nie zwiększały się one wraz z kontynuacją leczenia.

### Badania czynności nerek

W badaniu nmDMD z grupą kontrolną obserwowano niewielkie zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznika we krwi oraz cystatyny C. Istniała tendencja

do stabilizowania się tych wartości na wczesnym etapie badania – nie zwiększały się one wraz z kontynuacją leczenia.

### 6.11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W bazie ADRReports odnotowano 7 przypadków zdarzeń niepożądanych, które zostały wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do maja 2016.

**Tabela 28.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych atalurem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	1
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	0
Zaburzenia naczyniowe	0
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0
Zaburzenia żołądka i jelit	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0
Badania diagnostyczne	2
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1
Uwarunkowania społeczne	0



Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Procedury medyczne i chirurgiczne	0

Łącznie odnotowano 7 zdarzeń, z następujących kategorii: zaburzenia układu nerwowego (1 zdarzenie), zaburzenia żołądka i jelit (1 zdarzenie), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (1 zdarzenie), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (1 zdarzenie), badania diagnostyczne (2 zdarzenia) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1 zdarzenie).

## 7. Analiza dodatkowa

### 7.1. Ocena skuteczności na podstawie nieopublikowanego *Badania 020*

Na podstawie danych od Zamawiającego (w tym na podstawie abstraktów konferencyjnych) przedstawiono dodatkowe wyniki z trwającego jeszcze *Badania 020* (międzynarodowe, potwierdzające badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie), w którym oceniano ataluren (40 mg/kg/dobę) w porównaniu z PLC. Każda z grup liczyła po 114 chorych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wszystkie wyniki zamieszczone w poniższych podrozdziałach pochodzą z nieopublikowanego dotąd badania. Należy je zatem traktować jako dane uzupełniające. Dane te pochodzą z abstraktów konferencyjnych lub z publikacji dostarczonej przez Zamawiającego (oznaczone jako DZ).

Należy jednak zaznaczyć, że NICE po analizie *Badania 007* zwróciła się do Zamawiającego o udostępnienie wyników *Badania 020*, gdy będą dostępne. W związku z tym, uznano za słuszne włączenie do niniejszej analizy również wyników z *Badania 020*, którego celem było potwierdzenie skuteczności atalurenu.

### 7.1.1. Odległość przebyta w 6MWT (6MWT)

W predefiniowanej populacji ITT oraz w podgrupie odnotowano przewagę atalurenu nad placebo, jednak nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami po 48 tygodniach. Istotną klinicznie i statystycznie różnicę między grupami odnotowano natomiast w podgrupach z wynikiem początkowym 6MWT wynoszącym od  $\geq 250$  do  $< 400$  m,  $\geq 300$  m do  $< 400$  m oraz od  $\geq 300$  m do  $< 450$  m. Różnica między atalurenem a placebo w wymienionych podgrupach wynosiła odpowiednio 29 metrów, 47 metrów oraz 24 metry.

W podgrupach z wynikiem początkowym 6MWT  $\geq 400$  m oraz  $< 300$  m nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, przy czym w pierwszej z podgrup zmiana w grupie leczonej atalurenem w porównaniu z wartością początkową była nieznaczna i wynosiła niecałe 9 m.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej oraz na poniższym rysunku (Rysunek 13, Tabela 13).

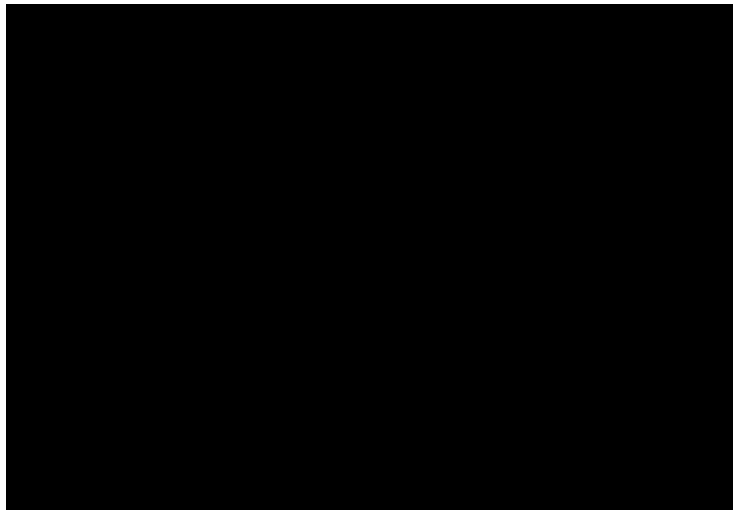
#### Tabela 27.

Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową (populacja ITT, podgrupy 6MWT  $< 300$  m,  $\geq 250$   $< 400$  m,  $\geq 300$  m  $< 400$  m,  $\geq 400$  m,  $\geq 300$  m  $< 450$  m)

Badanie	OBS	Podgrupa	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [m]	N	Średnia (SD) [m]	N		
<b>Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową</b>								
<i>Badanie 020 (McDonald 2016)</i>	48 tyg.	ITT	-42,2 (b/d)	114	-57,6 (b/d)	114	15,4 (b/d)	NIE p=0,213
<i>Badanie 020 (McDonald 2016a)</i>		6MWT ≥250 <400 m	b/d	b/d	b/d	b/d	29 (b/d)	TAK p=0,035**
		6MWT <300 m	-137* (b/d)	25	-134* (b/d)	22	-3* (b/d)	NIE p=0,749
<i>Badanie 020 (McDonald 2016)</i>		6MWT ≥300m <400 m	-28,3 (b/d)	47	-75,5 (b/d)	52	47,2 (b/d)	TAK p=0,007
<i>Badanie 020 (McDonald 2016a)</i>		6MWT ≥400 m	-8,6* (b/d)	43	b/d	41	b/d	NIE p=0,580
		6MWT ≥300 m <450 m	b/d	b/d	b/d	b/d	24 (b/d)	TAK p=0,050**
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane odczytane z wykresu

\*\*wartość nominalna, analiza *post-hoc*



## 7.1.2. Jakość życia związana ze zdrowiem

### 7.1.2.1. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego

Ocenę codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego oceniali zarówno rodzice lub opiekunowie, jak i chłopcy chorzy na nmDMD. Po 48

tygodniach od rozpoczęcia leczenia oceniano następujące podkategorie: chodzenie, wchodzenie po schodach, ocena kończyn górnych oraz inne (ubieranie się, skakanie, pływanie, jazda na rowerze, itp.).

Poprawa lub stabilizacja w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego w każdej podkategorii wskazywały na przewagę atalurenu, zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m. W grupie PLC większy odsetek chorych niż w grupie ATA, zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m wskazywał na pogorszenie ocenianych podkategorii funkcjonowania fizycznego. W przypadku populacji ITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, natomiast w przypadku wspomnianej podgrupy chorych autorzy publikacji nie podali informacji na temat istotności statystycznej, a dane do jej oceny przez analityków były niewystarczające.

Szczegółowe wyniki zostały zamieszczone poniżej.

**Tabela 28.**  
**Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ATA		PLC		OR/RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
<b>Poprawa***</b>									
<i>Badanie 020 (Quilivan 2016)</i>	48 tyg.	Chodzenie	ITT	b/d (22,2)	b/d	b/d (16,1)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	NIE
<b>Stabilizacja<sup>#</sup></b>									
<i>Badanie 020 (Quilivan 2016)</i>	48 tyg.	Chodzenie	ITT	b/d (55,6)	b/d	b/d (50,9)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	NIE
<b>Poprawa/stabilizacja<sup>##</sup></b>									
<i>Badanie 020 (Quilivan 2016)</i>	48 tyg.	Chodzenie	ITT	b/d (77,8)	b/d	b/d (67,0)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	NIE
			6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d (82,6*)	b/d	b/d (73,2*)	b/d		b/d
		Wchodzenie po stopniach	ITT	b/d (74,1*)	b/d	b/d (69,6*)	b/d		NIE
			6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d (79,7*)	b/d	b/d (66,3*)	b/d		b/d
		Ocena kończyn górnych	ITT	b/d (95,4*)	b/d	b/d (91,1*)	b/d		NIE
			6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d (97,1*)	b/d	b/d (95,3*)	b/d		b/d
		Inne**	ITT	b/d (87,0*)	b/d	b/d (78,6*)	b/d		NIE
			6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d (93,5*)	b/d	b/d (76,7*)	b/d		b/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ATA		PLC		OR/RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
<b>Pogorszenie</b>									
Badanie 020 (Quilivan 2016)	48 tyg.	Chodzenie	ITT	b/d (22,2)	b/d	b/d (33,0)	b/d	Niemożliwe do obliczenia	NIE
			6MWT ≥300 m <400m	b/d (18,6*)	b/d	b/d (27,6*)	b/d		b/d
		Wchodzenie po stopniach	ITT	b/d (25,9*)	b/d	b/d (30,4*)	b/d		NIE
			6MWT ≥300 m <400m	b/d (20,7*)	b/d	b/d (34,5*)	b/d		b/d
		Ocena kończyn górnych	ITT	b/d (4,6*)	b/d	b/d (8,0*)	b/d		NIE
			6MWT ≥300 m <400m	b/d (2,9*)	b/d	b/d (4,8*)	b/d		b/d
		Inne**	ITT	b/d (12,0*)	b/d	b/d (20,5*)	b/d		NIE
			6MWT ≥300 m <400m	b/d (7,3*)	b/d	b/d (24,1*)	b/d		b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane odczytane z wykresu

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

\*\*\*znaczną poprawą/niewielką poprawą

#bez zmian

##znaczną poprawą/niewielką poprawą lub bez zmian

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

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

Zmiany w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne były bardziej zróżnicowane niż w przypadku oceny w zakresie funkcjonowania fizycznego, zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od ≥300 m do <400m. W związku z tym nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do skuteczności atalurenu. Należy jednak zauważyć, że w opinii autorów publikacji odnotowano 10% różnicę w przypadku poprawy lub stabilizacji w ocenie energii chorych. W przypadku pozostałych podkategorii autorzy analizy wstrzymali się od wskazania procentowych różnic między grupami, gdyż dane odczytywane były z wykresów i istniało znaczne ryzyko błędów.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

**Tabela 29.**  
**Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ATA		PLC		OR/RD (95% CI)	IS			
				n (%)	N	n (%)	N					
<b>Poprawa/stabilizacja**</b>												
Badanie 020 (Quilivan 2016)	48 tyg.	Energia	ITT	b/d (93,0*)	b/d	b/d (82,9*)	b/d	Niemożliwe do obliczenia	NIE			
			6MWT ≥300 m <400m	b/d (91,7*)	b/d	b/d (87,3*)	b/d		b/d			
		Funkcjonowanie emocjonalne/ społeczne	ITT	b/d (92,1*)	b/d	b/d (92,9*)	b/d		NIE			
			6MWT ≥300 m <400m	b/d (95,0*)	b/d	b/d (90,9*)	b/d		b/d			
		Funkcje poznawcze/ aktywność w szkole	ITT	b/d (95,6*)	b/d	b/d (97,2*)	b/d		NIE			
			6MWT ≥300 m <400m	b/d (97,3*)	b/d	b/d (98,0*)	b/d		b/d			
		Sen	ITT	b/d (96,1*)	b/d	b/d (94,1*)	b/d		NIE			
			6MWT ≥300 m <400m	b/d (97,4*)	b/d	b/d (94,9*)	b/d		b/d			
		<b>Pogorszenie</b>										
		Badanie 020 (Quilivan 2016)	48 tyg.	Energia	ITT	b/d (7,1*)	b/d		b/d (17,3*)	b/d	Niemożliwe do obliczenia	NIE
					6MWT ≥300 m <400m	b/d (8,9*)	b/d		b/d (13,4*)	b/d		b/d
				Funkcjonowanie emocjonalne/ społeczne	ITT	b/d (8,3*)	b/d		b/d (7,9*)	b/d		NIE
6MWT ≥300 m <400m	b/d (6,0*)				b/d	b/d (9,8*)	b/d	b/d				
Funkcje poznawcze /aktywność w szkole	ITT			b/d (5,1*)	b/d	b/d (2,9*)	b/d	NIE				
	6MWT ≥300 m <400m			b/d (2,7*)	b/d	b/d (2,7*)	b/d	b/d				
Sen	ITT			b/d (4,0*)	b/d	b/d (5,6*)	b/d	NIE				
	6MWT ≥300 m <400m			b/d (3,3*)	b/d	b/d (5,8*)	b/d	b/d				
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dane odczytane z wykresu

\*\*znaczna poprawa/niewielka poprawa lub bez zmian

### 7.1.3. Testy sprawnościowe w funkcji czasu

W populacji ITT odnotowano istotną klinicznie różnicę między grupami ATA i PLC w odniesieniu do czasu potrzebnego na wejście oraz zejście po 4 stopniach, odzwierciedlającą jednocześnie poprawę wynoszącą odpowiednio 29% i 37% w porównaniu ze średnimi wartościami początkowymi (odpowiednio 6,14 sekundy i 4,9 sekundy). W przypadku wchodzenia po 4 stopniach różnice na korzyść ATA obserwowano od 16.

tygodnia do końca badania. Z kolei w przypadku wyniku dla schodzenia po 4 stopniach różnice odnotowano od 32. tygodnia do końca badania. Dodatkowo dla tego wyniku różnica była również istotna statystycznie.

W przypadku czasu potrzebnego na przebycie 10 metrów w populacji ITT wynik był korzystniejszy w grupie ATA niż w grupie PLC, a różnice między grupami obserwowano przez cały okres badania. Różnica w grupie ATA wskazywała na 18% poprawę w porównaniu ze średnim wynikiem początkowym wynoszącym 6,71 sekundy.

W podgrupach chorych, u których wartość początkowa 6WMD wynosiła [redacted] lub od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m odnotowano istotną klinicznie różnicę między grupami ATA i PLC w odniesieniu do testów sprawnościowych w funkcji czasu, a dodatkowo dla drugiej z tych podgrup wyniki były także istotne statystycznie (w przypadku wchodzenia i schodzenia po 4 stopniach). Różnica w czasie potrzebnym na wejście po 4 stopniach odzwierciedlała jednocześnie 64-% poprawę w porównaniu ze średnią wartością początkową wynoszącą 5,65 sekundy. Natomiast różnica w czasie potrzebnym na zejście po 4 stopniach oznaczała jednocześnie 99-% poprawę w porównaniu ze średnią wartością początkową wynoszącą 4,34 sekundy.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli oraz na rysunku poniżej (Rysunek 14).

### Tabela 30.

**Testy sprawnościowe w funkcji czasu – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (populacja ITT, podgrupy 6MWT  $< 300$  m,  $\geq 300$  m  $< 400$  m)**

Badanie	OBS	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
<b>Wchodzenie po 4 stopniach</b>								
<i>Badanie 020 (McDonald 2016, Goemans 2016)</i>	48 tyg.	ITT	2,65 (b/d)	114	4,46 (b/d)	114	-1,81 (b/d)	NIE p=0,058
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Badanie 020 (McDonald 2016)</i>		6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d	47	b/d	52	-3,6 (b/d)	TAK p=0,003
<b>Schodzenie po 4 stopniach</b>								
<i>Badanie 020 (McDonald 2016, Goemans 2016)</i>	48 tyg.	ITT	2,15 (b/d)	114	3,97 (b/d)	114	-1,82 (b/d)	TAK p=0,012
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Badanie 020 (McDonald 2016)</i>		6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d	47	b/d	52	-4,3 (b/d)	TAK p<0,001

Badanie	OBS	Populacja	ATA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
<b>10-metrowy marsz lub bieg</b>								
<i>Badanie 020 (McDonald 2016, Goemans 2016)</i>	48 tyg.	ITT	2,27 (b/d)	114	3,47 (b/d)	114	-1,2 (b/d)	NIE p=0,117
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Badanie 020 (McDonald 2016)</i>		6MWT ≥300 m <400 m	b/d	47	b/d	52	-2,1 (b/d)	NIE p=0,066
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 7.1.4. Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się

[REDACTED]

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.



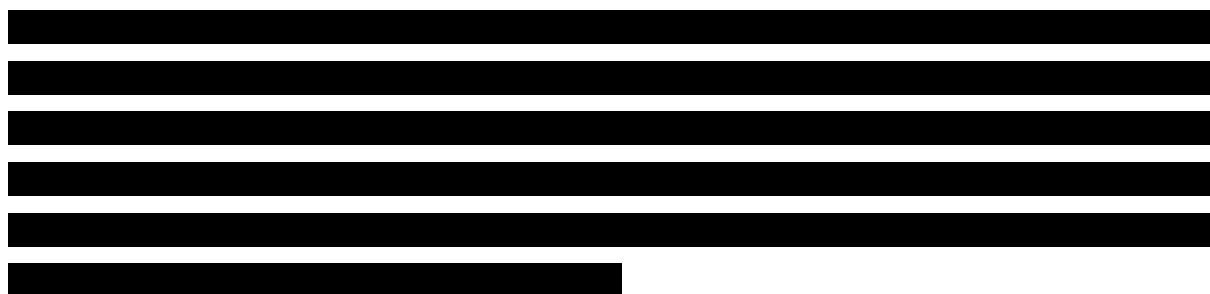
**Tabela 31.**  
**Chorzy, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się**

Badanie	OBS	Podgrupa	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się*									
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*parametry OR i RD oraz istotność statystyczna obliczone przez analityków

### 7.1.5. Ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA

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



Szczegółowe dane znajdują się poniżej i na poniższym rysunku (Rysunek 15).

**Tabela 32.**  
**Ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ATA		PLC		MD (95%CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Badanie 020 (DZ,</i>	48 tyg.	Całkowity wynik liniowy według	ITT	-7,0 (b/d)	114	-8,5 (b/d)	114	1,5 (b/d)	NIE p=0,268

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ATA		PLC		MD (95%CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kirschner 2016)		kwestionariusza NSAA*	6MWT ≥300 m <400 m	-4,7 (b/d)	47	-9,0 (b/d)	52	4,3 (b/d)	TAK p=0,041
		Wynik całkowity według kwestionariusza NSAA	ITT	-2,7 (b/d)	114	-3,7 (b/d)	114	1,0 (b/d)	NIE p=0,128
			6MWT ≥300 m <400m	-3,0 (b/d)	47	-4,7 (b/d)	52	1,7 (b/d)	TAK p=0,037
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>									

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie nieopublikowanego *Badania 020*

W *Badaniu 020* profil bezpieczeństwa atalurenu był porównywalny do profil bezpieczeństwa placebo. Większość zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia miało łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, a zdarzenia o ciężkim nasileniu obserwowano rzadko. Jedynym odnotowanym zdarzeniem zagrażającym życiu była skolioza, która wystąpiła w grupie placebo.

Badanie trwające 48 tygodni ukończyło łącznie 221 chorych (96,1%), z czego 214 chorych kontynuowało leczenie w ramach otwartej fazy badania (213 leczonych poddano leczeniu). W czasie fazy otwartej badania w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi powstałymi w czasie leczenia były wymioty

(7,4%), biegunka (5,6%), wzdęcia, nudności, ból głowy (każde z nich u 4,6%) oraz dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (3,7%). W ośrodkach badawczych poza Stanami Zjednoczonymi najczęściej raportowano wymioty (7,4%), nudności (4,3%), ból nadbrzusza (3,2%), wzdęcia (3,2%), ból brzucha (2,1%) oraz obecność krwinek czerwonych w moczu (2,1%).

### 7.2.1. Zgony

W czasie 48 tygodni leczenia nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie ATA, jak i w grupie PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

**Tabela 33.**

**Częstość występowania zgonów odnotowanych w czasie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	48 tyg.	Zgon	0 (0,0)	115	0 (0,0)	115	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 7.2.2. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie leczenia

Podczas 48 tygodni leczenia w grupie ATA u 34% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem, podczas gdy w grupie PLC zdarzenia te odnotowano u 21% chorych. Różnica była istotna statystycznie na niekorzyść ATA. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ATA odnotowano także w przypadku wymiotów, które wystąpiły u 8% chorych leczonych ATA oraz u 1% chorych w grupie PLC. W odniesieniu do pozostałych odnotowanych zdarzeń prawdopodobnie związanych z leczeniem nie odnotowano znamiennej różnicy między grupami.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Badanie 020 (Campbell 2016)	TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem	39 (33,9)	115	24 (20,9)	115	1,95 (1,08; 3,52)	0,13 (0,02; 0,24)	7 (4; 50)	TAK
	Wymioty	9 (7,8)	115	1 (0,9)	115	9,68 (1,21; 77,70)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
	Ból głowy	6 (5,2)	115	3 (2,6)	115	2,06 (0,50; 8,42)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
	Biegunka	5 (4,3)	115	1 (0,9)	115	5,18 (0,60; 45,07)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
	Nudności	4 (3,5)	115	0 (0,0)	115	7,59 (1,06; 54,57)	0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 7.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

W grupie ATA odnotowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane: zapalenie płuc oraz zapalenie oskrzelików (1 chory), zapalenie płuc i ból pourazowy (1 chory), zaburzenia ściegna (1 chory) oraz przerost migdałków i małżowin nosowych (1 chory). Żadne ze zdarzeń nie miało związku z leczeniem atalurem.

W grupie PLC odnotowano nieprawidłowości w czynności wątroby (1 chory), zapalenie mięśnia sercowego (1 chory), zapalenie żołądka i jelit (1 chory), złamanie kości udowej oraz złamanie kości kończyny dolnej (1 chory). Autorzy badania uznali, że nieprawidłowa czynność wątroby mogła mieć związek z leczeniem.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 35.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (3,5)	115	4 (3,5)	115	1,00 (0,24; 4,10)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 7.2.4. Zdarzenia niepożądane

W grupie ATA zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia (48 tyg.) odnotowano ogółem u niemal 90% chorych. W grupie PLC zdarzenia te wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych, tj. u 88%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Większość zdarzeń wystąpiła w łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

W przypadku poszczególnych zdarzeń w większości przypadków również nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiła biegunka, która występowała częściej w grupie ATA oraz zaparcia, które obserwowano częściej w grupie PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 1.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie 48 tygodni leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>TEAE</b>									
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	TEAE ogółem	103 (89,6)	115	101 (87,8)	115	1,19 (0,52; 2,70)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	Zapalenie nosogardzieli	24 (20,9)	115	22 (19,1)	115	1,11 (0,58; 2,13)	0,02 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (9,6)	115	6 (5,2)	115	1,92 (0,69; 5,38)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	Ból głowy	21 (18,3)	115	21 (18,3)	115	1,00 (0,51; 1,95)	0,00 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	Kaszel	19 (16,5)	115	13 (11,3)	115	1,55 (0,73; 3,32)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
	Katar	8 (7,0)	115	4 (3,5)	115	2,07 (0,61; 7,09)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	Wymioty	26 (22,6)	115	21 (18,3)	115	1,31 (0,69; 2,49)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
	Biegunka	20 (17,4)	115	10 (8,7)	115	2,21 (0,99; 4,96)	0,09 (0,0006; 0,17)	NNH=11 (5; 1666)	TAK
	Ból nadbrzusza	9 (7,8)	115	13 (11,3)	115	0,67 (0,27; 1,63)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
	Ból brzucha	7 (6,1)	115	5 (4,3)	115	1,43 (0,44; 4,63)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
	Ból jamy ustnej i gardła	7 (6,1)	115	6 (5,2)	115	1,18 (0,38; 3,62)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
	Nudności	7 (6,1)	115	7 (6,1)	115	1,00 (0,34; 2,95)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ATA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Zaparcia	3 (2,6)	115	10 (8,7)	115	0,28 (0,08; 1,05)	-0,06 (-0,12; -0,002)	NNT=17 (9; 500)	TAK
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	Ból pleców	11 (9,6)	115	8 (7,0)	115	1,41 (0,55; 3,66)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
	Ból kończyny	10 (8,7)	115	14 (12,2)	115	0,69 (0,29; 1,62)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	Gorączka	16 (13,9)	115	12 (10,4)	115	1,39 (0,62; 3,08)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
	Progresja choroby	9 (7,8)	115	14 (12,2)	115	0,61 (0,25; 1,48)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
<i>Badanie 020 (Campbell 2016)</i>	Upadek	21 (18,3)	115	20 (17,4)	115	1,06 (0,54; 2,09)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

## 7.3. Ocena skuteczności na podstawie metaanalizy *Badania 007 i nieopublikowanego Badania 020*

Metaanalizę przeprowadzono na podstawie dwóch badań randomizowanych, tj. na podstawie *Badania 020* oraz *Badania 007* (uwzględniono wyniki dla podgrupy ADP z populacji cITT). Podgrupa z *Badania 007* spełniała kryteria włączenia do *Badania 020* i została predefiniowana w analizie statystycznej przygotowanej dla *Badania 020* (w ramach niniejszej analizy podgrupę tę nazywano ADP).

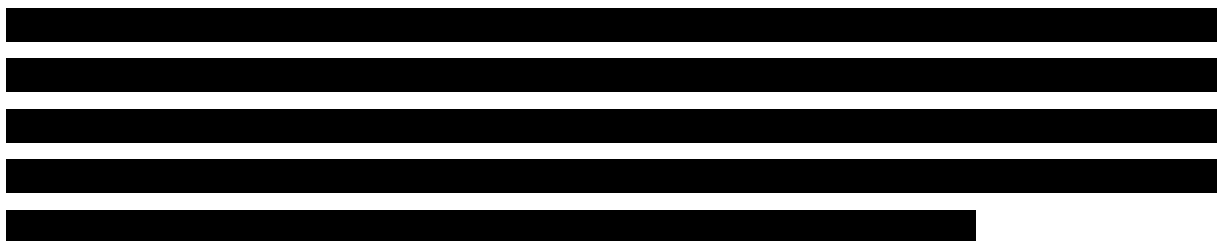
W ramach metaanalizy oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ odległość przebyta w 6MWT (6MWT);
- ⊗ testy sprawnościowe w funkcji czasu;
- ⊗ zdolność poruszania się.

Wyniki zamieszczone w poniższych podrozdziałach zostały przedstawione na podstawie abstraktów konferencyjnych lub na podstawie dokumentu od Zamawiającego (*Evidence Summary Document*). Należy je zatem traktować jako dane uzupełniające. Przedstawiona metaanaliza została wykonana przez Zamawiającego – analitycy nie wykonywali własnych obliczeń (oprócz obliczeń dla dostępnych danych dychotomicznych).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższych rozdziałach.

### 7.3.1. Odległość przebyta w 6MWT (6MWT)



Szczegółowe zestawienie wyników metaanalizy zamieszczono w poniższej tabeli oraz na poniższych rysunkach (Rysunek 16, Rysunek 17).



**Tabela 36.**

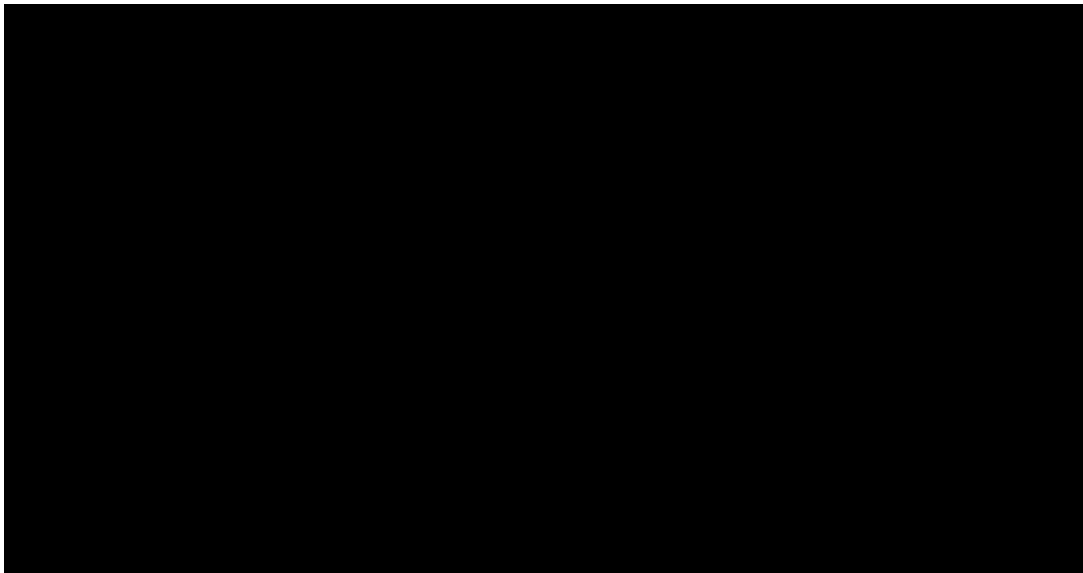
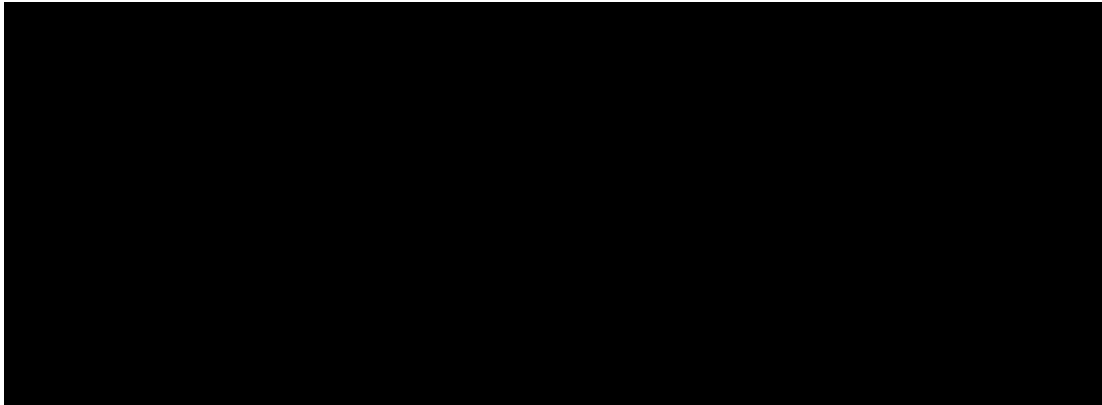
**Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową – metaanaliza wyników z *Badania 007* i *020* (podgrupy ADP, 6MWT  $\geq 300$  m  $< 400$  m)**

		Badanie 007		Badanie 020		Metaanaliza	
		Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek
Zmiana 6MWT	Wzrost	■	■	■	■	■	■
	Wiek	■	■	■	■	■	■
Wzrost		■		■		■	
Wiek		■		■		■	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### **7.3.2. Testy sprawnościowe w funkcji czasu**

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

Szczegółowe zestawienie wyników metaanalizy zamieszczono w poniższej tabeli oraz w poniższych rysunkach (Rysunek 18, Rysunek 19).

**Tabela 37.**

**Testy sprawnościowe w funkcji czasu – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi – metaanaliza wyników z *Badania 007* i *Badania 020* (podgrupa ADP, 6MWT  $\geq 300$  m  $< 400$  m)**

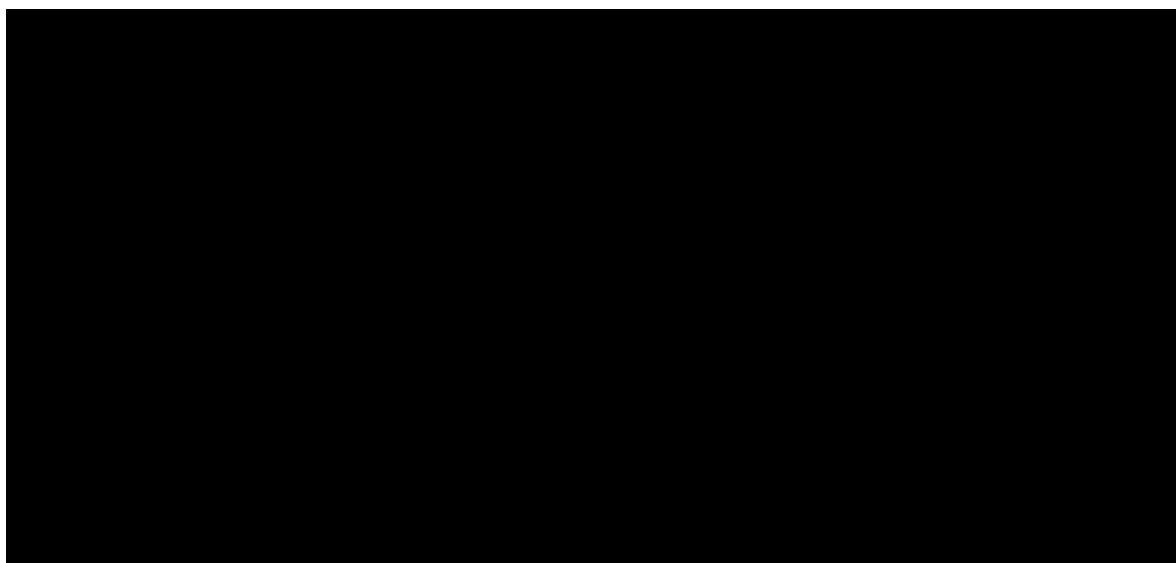
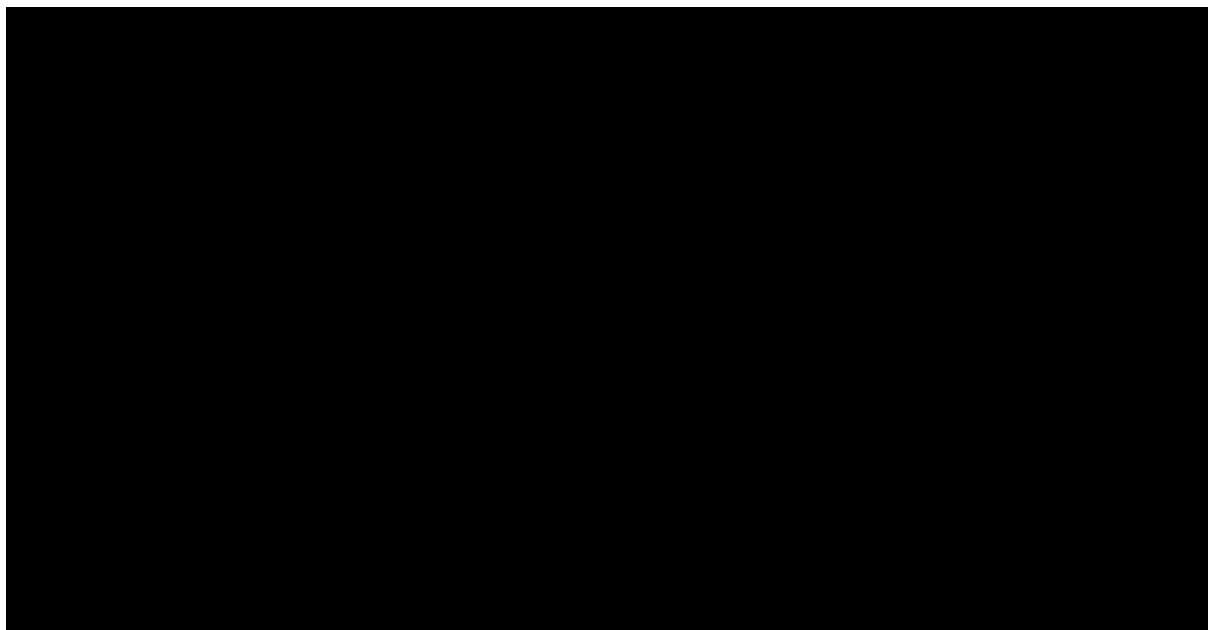
Badanie	OBS	Populacja	ATA		PLC		MD (SE) <sup>***</sup>	IS
			Średnia (SD) [s]	N	Średnia (SD) [s]	N		
<b>Wchodzenie po 4 stopniach</b>								
<i>Metaanaliza Badania 007 i Badania 020 (Goemans 2016)</i>	48 tyg.	ADP	b/d	b/d*	b/d	b/d*	-1,6 (0,675)	TAK $p=0,018$
		6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d	b/d**	b/d	b/d**	-3,4 (b/d)	TAK $p<0,001$
<b>Schodzenie po 4 stopniach</b>								
<i>Metaanaliza Badania 007 i Badania 020 (Goemans 2016)</i>	48 tyg.	ADP	b/d	b/d*	b/d	b/d*	-2,0 (0,712)	TAK $p=0,004$
		6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d	b/d**	b/d	b/d**	-4,3 (b/d)	TAK $p<0,001$
<b>10-metrowy marsz lub bieg</b>								
<i>Metaanaliza Badania 007 i Badania 020 (Goemans 2016)</i>	48 tyg.	ADP	b/d	b/d*	b/d	b/d*	-1,4 (0,608)	TAK $p=0,025$
		6MWT $\geq 300$ m $< 400$ m	b/d	b/d**	b/d	b/d**	-2,2 (b/d)	TAK $p=0,008$

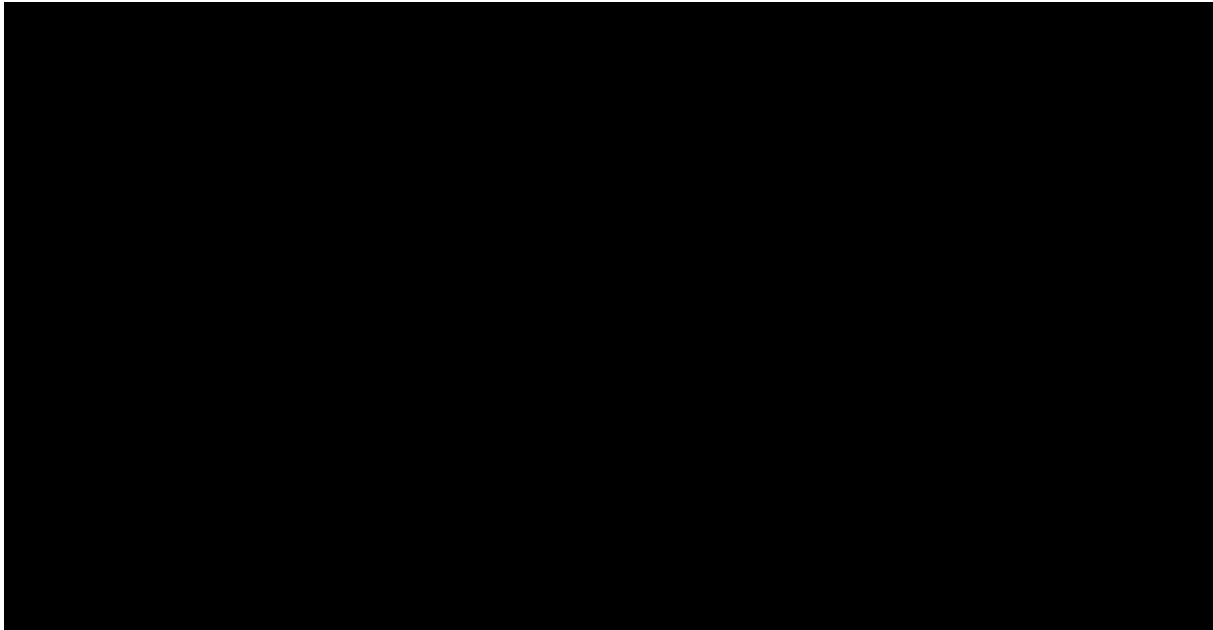
\*w grupie ATA i w grupie PLC łącznie N=291

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

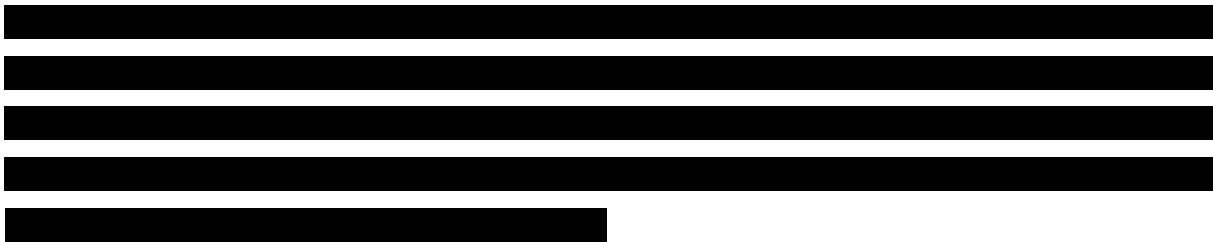
\*\*\*ang. *standard error* – błąd standardowy







### 7.3.3. Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się



Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 38.

Chorzy, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się

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

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

### 7.4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu na podstawie badania dawki

---

### 7.4.1. Ocena skuteczności

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

#### Ekspresja dystrofiny

Po 28-dniowym leczeniu atalurenem u 8 na 20 chorych (40%) na podstawie jakościowej analizy immunohistochemicznej zaobserwowano większą ekspresję dystrofiny w porównaniu z wartością początkową. Na podstawie analizy ilościowej wykazano u części chorych<sup>35</sup> istotny wzrost ekspresji dystrofiny (mierzony jako stosunek dystrofiny do spektryny). Wzrost ten był niezależny od typu mutacji nonsensownej, lokacji egzonu, wieku chorych oraz jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów. Stopień ekspresji dystrofiny po 28 dniach leczenia atalurenem wzrósł o 8,4% (w przypadku 55% chorych). Nie osiągnięto jednak poziomu istotności statystycznej (p-wartość=0,09).

#### Aktywność kinazy kreatynowej

Po 28 dniach leczenia atalurenem odnotowano zmniejszenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi. Różnica w porównaniu z wartością była istotna statystycznie (MD=37%; p-wartość=0,012). Po zakończeniu leczenia aktywność kinazy kreatynowej wróciła do wartości z początku badania, co dodatkowo potwierdza fakt o skuteczności atalurenu w obniżaniu aktywności CK.

#### Efekty kliniczne

Zmiana siły mięśni kończyn górnych i dolnych oceniane w badaniach miometrycznych oraz wyniki testów sprawnościowych (wstawanie do pozycji stojącej, 10-metrowy marsz lub bieg, wchodzenie po 4 stopniach), były niewielkie i nieistotne statystycznie w 28-dniowym okresie leczenia. Mimo że nie korzystano z ustalonego kwestionariusza oceny objawów, nauczyciele

---

<sup>35</sup> 23 z 38 (61%) chorych (wszystkie dawki); wynik po 28 dniach leczenia ATA, w porównaniu z wartością początkową był istotny statystycznie (MD=11%, p-wartość = 0,008).

---

i rodzice zgłaszali zwiększoną aktywność i wytrzymałość oraz mniejsze nasilenie zmęczenia dzieci podczas leczenia atalurem w czasie badania ankietowego.

#### **7.4.2. Ocena bezpieczeństwa**

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

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

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

#### **7.5. Oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurem**

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono publikację (*Peay 2014*), która nie spełniała kryteriów włączenia, jednak, w opinii analityków, stanowiła ona cenne źródło na temat obserwacji efektów leczenia atalurem dokonywanych przez badaczy i rodziców chłopców chorych na DBMD (ang. *Duchenne/Becker Muscular Dystrophy* – dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera). Publikację tę należy traktować jako źródło mniej formalne, niż włączone do przeglądu *Badanie 007*, jednak niosące ze sobą istotne wnioski stanowiące uzupełnienie wyników przedstawionych w pozostałych rozdziałach.

Szczególnie istotne wydają się obserwacje poczynione przez rodziców chłopców chorych na DBMD, gdyż to oni zwykle sprawują nad nimi nieustanną opiekę. Można spotkać się z zarzutem, że obserwacje te nie są obiektywne, jednak nie należy ich lekceważyć, właśnie ze względu na fakt, że rodzice mają możliwość stałej obserwacji chłopców oraz ocenę ich

postępów w czasie leczenia z innej perspektywy. Ich osąd nie opiera się bowiem jedynie na założonych wcześniej, ściśle określonych punktach końcowych, lecz na ocenie ogólnej poprawy stanu zdrowia chorego, gdyż rodzice mają możliwość oceny efektów leczenia m.in. przez rozmowę z dzieckiem czy obserwację prostych, codziennych czynności wykonywanych przez dziecko. Należy także wspomnieć, że rodzice chłopców często mogą mieć znacznie zawyżone oczekiwania wobec leczenia niż badacze, a co za tym idzie, ich ocena może być surowsza. Dodatkowo, w wytycznych EMA z 2015 roku wskazano, że wśród drugorzędowych punktów końcowych należy uwzględnić, oprócz m.in. oceny codziennych aktywności, także ankietę z opiekunami dzieci [13].

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

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

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

### **7.5.1. Oczekiwania i nadzieje związane z badaniem**

#### **Rodzice**

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



---

(m.in. poprzez rozmowy z klinicystami lub sponsorami, materiały promocyjne, dane z badań na zwierzętach).

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

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

### **Badacze**

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

## **7.5.2. Motywy i podejmowanie decyzji dot. udziału w badaniu**

### **Rodzice**

---

---

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

---

---

## Badacze

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

### 7.5.3.Presja związana z chorobą postępującą

#### Rodzice i badacze

Rodzice i badacze wspominali o presji spowodowanej tym, że DBMD to choroby postępujące i prowadzące do zgonu. Oceniano także jak ten fakt wpływa na podejmowanie decyzji o uczestnictwie w badaniu oraz na oczekiwania związane z badaniem. Rodzice czuli się zobowiązani do uczestnictwa w badaniu zanim ich dzieci utracą możliwość samodzielnego poruszania się. Z kolei badacze czuli się odpowiedzialni, aby poinformować rodziców o badaniu oraz zaproponować udział w nim. Największa presja związana była ze świadomością, że brak jakichkolwiek działań jest równoznaczny z akceptacją postępującego charakteru choroby oraz ze wczesnym zgonem. Jeden z ojców stwierdził, że w przypadku DMD wszystko jest kwestią czasu – wraz z utratą zdolności samodzielnego poruszania się, progresja następuje bardzo szybko. Stwierdził także, że gdy tylko dowiedział się o badaniu, chciał, aby jego syn jak najszybciej rozpoczął w nim udział, nie rozważając nawet kwestii skutków ubocznych leczenia, gdyż miał świadomość skutków naturalnego przebiegu choroby.

### 7.5.4.Postrzeganie korzyści płynących z leczenia

#### Rodzice

Rodzice określili bezpośrednie i pośrednie korzyści płynące z uczestnictwa w badaniu. Wszyscy rodzice obserwowali pewien stopień bezpośrednich korzyści (tj. od subtelnych zmian do ewidentnej poprawy) u swoich dzieci. Wśród tych korzyści wskazywano na zwiększenie siły i wytrzymałości oraz na poprawę zdolności poznawczych. Kiloro rodziców opisało, że nie byli pewni korzyści, dopóki nie zaobserwowali pogorszenia w następstwie nagłego przerwania dostępu do leku. Zgodnie z wypowiedzią jednej z matek, nie było wątpliwości, że dziecko czerpie korzyści z leczenia. Jeden z ojców stwierdził, że jego syn

---

---

czuł się silniejszy dzięki leczeniu – on sam również odczuwał zwiększenie siły chłopca. Jednocześnie starał się zachować ostrożność w ocenie, ze względu na subiektywny charakter tych odczuć, jednak po około dwóch tygodniach od zakończenia badania, chłopiec miał poczucie, że jego stan wrócił do stanu sprzed rozpoczęcia leczenia. Zdaniem ojca, fakt ten upewnia w poczuciu, że leczenie przynosiło korzyści.

### **Badacze**

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

## **7.5.5.Reakcje na zakończenie badania**

### **Rodzice**

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

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

### **Badacze**

W opinii badaczy decyzja o przerwaniu badania nie było konieczna, mając na uwadze, że nie została spowodowana kwestiami bezpieczeństwa leku. Ocenili, że negatywny efekt przerwania badania pogorszył postrzeganie przez rodziców korzyści płynących z leczenia. Badacze spotkali się z oskarżeniami, że decyzja o przerwaniu leku jest niesprawiedliwa i nie bierze pod uwagę faktu, że ataluren jest jedyną opcją leczenia dla chłopców chorych na

---

DMD. Rodzice zgłaszali liczne skargi i byli zdumieni decyzją, gdyż widzieli znaczną poprawę u chłopców, twierdząc jednocześnie, że przerwanie leczenia doprowadzi do zgonu dzieci.

### 7.5.6. Chęć uczestnictwa w kolejnym badaniu

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

### 7.5.7. Ograniczenia badania

Autorzy publikacji wskazali na następujące ograniczenia przeprowadzonego przez nich badania:

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

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

## 8. Ograniczenia

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

- ⊗ do *Badaniu 007* możliwa była kwalifikacja chorych na BMD (brak informacji ilu takich chorych włączono do badania), jednak wiadomo, że chorzy na BMD stanowili zdecydowaną mniejszość, gdyż zgodnie z kryteriami włączenia do badania

kwalfikowano chorych z fenotypem o cięższym nasileniu (objawy zaczęły występować przed 9. r.ż., trudności w poruszaniu się na początku badania) [78].

[REDACTED]

Należy wskazać, że zarówno dystrofia mięśniowa Beckera, jak i dystrofia mięśniowa Duchenne'a według klasyfikacji ICD-10 są określane tym samym kodem, tj. G71.0.;

- ⊕ *Badanie 007* projektowano zanim dokładnie poznano naturalny przebieg choroby, co znacznie utrudniało wybór odpowiednich punktów końcowych oraz obliczenie mocy statystycznej – są to jednak ograniczenia dokładnie przeanalizowane przez EMA, która mimo niedoskonałości *Badania 007*, dopuściła ataluren do obrotu ze względu na niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu DMD oraz na obiecujące efekty zdrowotne związane z zastosowaniem tego leku;
- ⊕ wnioskowanie na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego jest utrudnione, gdyż początkowo nie wykazano w odniesieniu do niego istotnej statystycznie różnicy między grupami – należy jednak zauważyć, że po wnikliwej analizie naturalnego przebiegu choroby oraz po wykonaniu bardziej odpowiednich obliczeń, znamienna statystycznie różnica między grupą ATA a PLC została wykazana. Co więcej, należy podkreślić, że niezależnie od przyjętej metodyki, różnica ta była istotna klinicznie;
- ⊕ często dla jednego wyniku przedstawiano więcej niż jedną p-wartość (w zależności od zastosowanego testu statystycznego), co utrudniało jednoznaczną interpretację uzyskanych efektów zdrowotnych pod względem statystycznym – wykorzystanie zróżnicowanych metod można jednak tłumaczyć brakiem wystarczającej wiedzy na temat naturalnego przebiegu choroby w czasie projektowania badania. Dodatkowo EMA wykonała własne obliczenia;
- ⊕ dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę *post-hoc*, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania. Należy jednak podkreślić, że zastosowanie analizy *post-hoc* w tym przypadku zostało zweryfikowane i zaakceptowane przez EMA;

- ⊕ grupa oceniana w *Badaniu 007* jest stosunkowo niewielka, jednak należy mieć na uwadze, że problemem zdrowotnym jest choroba rzadka, a zatem kwalifikacja dużej liczby chorych do badania jest utrudniona;
- ⊕ część wyników z *Badania 020* oraz wyników metaanalizy *Badania 007* oraz *Badania 020* przedstawiono na podstawie nieopublikowanych do tej pory danych, w związku z czym związane jest z nimi pewne ryzyko niepewności. Należy jednak zaznaczyć, że większość wyników z *Badania 020* pochodzi z abstraktów konferencyjnych;
- ⊕ wnioski z publikacji *Peay 2014* dotyczyły zarówno dawki 40 mg, jak i nieskutecznej dawki 80 mg – nie sprecyzowano, które wypowiedzi rodziców lub badaczy dotyczyły dawki 40 mg, a które dawki 80 mg. Można jednak przypuszczać, że bardziej krytyczna ocena rodziców lub badaczy dotyczyły nieskutecznej dawki 80 mg.

## 9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia atalurem w porównaniu z leczeniem objawowym. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie atalurenu w leczeniu nmDMD, tym bardziej, że jest to jedyne dostępne leczenie przyczynowe tej choroby. Do tej pory w terapii nmDMD istniała niezaspokojona potrzeba lecznicza.

### Ocena skuteczności

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

Szczegółowe wyjaśnienia dotyczące przyczyn stosowania zróżnicowanych metod statystycznych oraz wyodrębnienia populacji cITT znajdują się we wcześniejszych rozdziałach (6.7.2, 6.8).

---

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

Zmianę odległości pokonanej w czasie 6MWT przedstawiono także jako procent wartości należnej. Analizę wykonano na podstawie wyników 6MWT w populacji cITT, w której wyniki początkowe 6MWT wynosiły ok. 60% wartości należnej. Różnica między grupą ATA a PLC wskazywała na korzyść grupy badanej oraz znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Ponadto odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z utrzymującym się 10-% pogorszeniem wyniku 6MWT w grupie ATA niż w grupie PLC, a jednocześnie istotnie statystycznie, niemal 50-%, zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego. ATA. Co więcej, na podstawie niskiej wartości NNT można wnioskować o dużej sile interwencji.

W przypadku oceny jakości życia wykonanej na podstawie kwestionariusza PedsQL, różnica między grupą ATA a PLC wskazywała na przewagę grupy badanej w przypadku funkcjonowania fizycznego. Różnica znajdowała się na progu istotności klinicznej w przypadku podgrupy ADP.

Leczenie ATA wiązało się z mniejszym wydłużeniem czasu potrzebnego do wejścia na 4 stopnie, zejścia z 4 stopni oraz przejścia 10 metrów w porównaniu z grupą PLC. Odnotowane różnice między ATA a PLC były istotne klinicznie, [REDACTED]. W przypadku czasu potrzebnego na zmianę pozycji z leżącej na stojącą różnica między grupą ATA i PLC nie była istotna statystycznie, gdyż możliwość wykazania jakiegokolwiek efektu leczenia za pomocą tego testu była ograniczona (przed rozpoczęciem leczenia 23% chorych nie wykonało ocenianego ruchu w czasie założonych 30 sekund). Ponadto wyniki TFT w podgrupie chorych z wynikiem początkowym 6MWT poniżej 350 m, ADP oraz u chorych w wieku od 5 do 6 lat były istotne klinicznie i wskazywały na korzyść ATA. Należy również podkreślić, że wyniki te były korzystniejsze niż wyniki w populacji ogólnej.

---



Zaobserwowano pozytywny trend na korzyść ATA w odniesieniu do zmiany długości czasu spędzonego na aktywności (niezależnie od stopnia). Średni odsetek dni spędzonych na wózku inwalidzkim wzrósł znacznie bardziej w grupie PLC niż w grupie ATA (odpowiednio 11,5% do 4%). W grupie leczonej ATA przypadkowe upadki występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie przyjmującej PLC.

W populacji ITT różnice w badaniach miometrycznych między grupą ATA a PLC były niewielkie, co wskazuje na ich nieznaczne pogorszenie w czasie 48 tygodni. Wskazały one jednak na mniejszy stopień pogorszenia siły mięśni u chorych w grupie ATA. Wyniki badania miometrycznego u chorych w wieku od 5 do 6 lat leczonych ATA wskazały na stabilizację funkcji badanych mięśni. Średnia zmiana proporcji dystrofiny do spektryny wyniosła 2,8% w grupie ATA oraz 0,09% w przypadku grupy PLC, jednak zgodnie z informacjami autorów jakość próbek uniemożliwiła wykonanie poprawnej oceny parametru. Zmiany innych drugorzędowych punktów końcowych, niezwiązanych z aktywnością fizyczną były niewielkie, a różnice między grupą ATA a grupą PLC były nieistotne.

### **Ocena bezpieczeństwa**

W żadnej z analizowanych grup chorych w czasie 48 tygodni nie odnotowano zgonu. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą ATA a grupą PLC w przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia. Zdarzenia te odnotowano u 3,5% w grupie ATA i 5,3% w grupie PLC. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie miało związku z leczeniem. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych w obu grupach. Większość zdarzeń wystąpiła w łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do żadnej z kategorii ocenianych zdarzeń. Według obliczeń analityków, jedynie w odniesieniu do zmiany stężenia cholesterolu odnotowano istotną statystycznie zmianę na niekorzyść atalurenu w grupie leczonej jednocześnie kortykosteroidami. W przypadku pozostałych wyników nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą ATA a PLC, w tym m.in. w przypadku zmiany ciśnienia tętniczego krwi.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa przede wszystkim wskazywano na możliwość nefrotoksyczności wywołanej aminoglikozydami oraz zmiany profilu lipidowego. Przypadki pogorszenia czynności nerek podczas jednoczesnego

---

stosowania atalurenu i dożylnych aminoglikozydów obserwowano jednak tylko u chorych na mukowiscydozę warunkowaną przez mutację nonsensowną. Stosunek korzyści do ryzyka atalurenu oceniono jako korzystny.

### **Wnioski z dodatkowych publikacji**

#### **Badanie 020**

W odniesieniu do wyniku 6MWT w populacji ITT odnotowano przewagę ATA nad PLC, po 48 tygodniach obserwacji. Istotną klinicznie i statystycznie różnicę odnotowano dla tego punktu końcowego w podgrupach z wynikiem początkowym 6MWT wynoszącym od  $\geq 250$  do  $< 400$  m,  $\geq 300$  m do  $< 400$  m oraz od  $\geq 300$  m do  $< 450$  m. Poprawa lub stabilizacja w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego w każdej podkategorii wskazywały na przewagę ATA w populacji ITT oraz w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m. Większy odsetek chorych w grupie PLC niż w grupie ATA w populacji ITT i w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m wskazywał na pogorszenie ocenianych podkategorii funkcjonowania fizycznego. Zmiany w ocenie codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne były bardziej zróżnicowane niż w przypadku oceny w zakresie funkcjonowania fizycznego. Odnotowano 10-procentową różnicę w przypadku poprawy lub stabilizacji w ocenie energii chorych. W przypadku wyników TFT w populacji ITT, a także w podgrupach chorych, u których wartość początkowa 6WMD wynosiła [REDACTED] lub od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m odnotowano istotną klinicznie różnicę między grupami ATA i PLC. Dodatkowo w podgrupie z wynikiem początkowym 6MWT od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m wyniki były również istotne statystycznie w przypadku wchodzenia i schodzenia po 4 stopniach, a w populacji ITT w przypadku schodzenia po 4 stopniach. W przypadku utraty zdolności do samodzielnego poruszania się różnica między ATA a PLC w podgrupie z wynikiem początkowym od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m w 6MWT znajdowała się na progu istotności statystycznej (na podstawie przedziałów ufności obliczonych przez analityków). [REDACTED].

[REDACTED]. W odniesieniu do całkowitego wyniku NSAA (w tym także wyniku liniowego) istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano w przypadku podgrupy z wynikiem początkowym 6MWT wynoszącym od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m. Poprawę zaobserwowano również w przypadku populacji ITT. Profil bezpieczeństwa ATA oraz PLC był porównywalny, przy czym w grupie ATA częściej zgłaszano zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem (w tym wymioty) oraz biegunka. Istotnie statystycznie rzadziej natomiast występowały

---

zaparcia w grupie ATA. Ogółem zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

### **Metaanaliza *Badania 007* i *Badania 020***

[REDAKTED]. W obu grupach w odniesieniu do wyników wszystkich testów sprawnościowych w funkcji czasu różnica między ATA a PLC była istotna statystycznie. Niemal we wszystkich przypadkach różnica ta była także istotna klinicznie (wyjątek stanowił wynik 10-metrowego biegu/marszu w podgrupie ADP, który znajdował się na granicy istotności klinicznej). [REDAKTED]

### **Badanie dawki – *Finkel 2013***

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

---

## Oczekiwania oraz doświadczenia badaczy i rodziców związane z leczeniem atalurem

Wszyscy rodzice opisali swoje oczekiwania jako spowolnienie progresji lub stabilizację choroby. Niemal wszyscy mieli nadzieję na znaczne zwiększenie siły i wytrzymałości dzieci, poprawę ich wyników w szkole oraz poprawę jakości życia. Część rodziców miała zbyt optymistyczne nadzieje co do efektów leczenia. Większość ankietowanych badaczy oczekiwało stabilizacji choroby lub częściowej poprawy. Kilkoro badaczy oceniło, że ich nadzieje wzrosły pod wpływem relacji z uczestnikami badania.

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

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

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

## Wnioski

Bezpośrednią korzyść kliniczną leczenia atalurem stanowiło spowolnienie procesu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Spowolnienie progresji przekłada się z kolei na inne korzyści kliniczne (np. wydłużenie czasu do konieczności wspomaganego oddychania, mniejsze obciążenie dla opiekunów chorego). Należy podkreślić, że obecnie nie istnieje inna metoda leczenia przyczynowego nmDMD – jedyną obecnie dostępną opcją jest ataluren. Trudności w wykazaniu istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do części punktów

---

---

końcowych nie powinny umniejszać korzystnego wpływu atalurenu na chorych na nmDMD, tym bardziej, że wielokrotnie wykazano, że pozytywny trend atalurenu był istotny klinicznie. Ponadto warto wspomnieć, że trudności te związane były m.in. z nie do końca poznanym naturalnym przebiegiem choroby w czasie projektowania *Badania 007*, co z kolei przekładało się niedoszacowanie mocy analizy statystycznej.

W niniejszej analizie część punktów była nieistotna statystycznie, lecz istotna kliniczna. Nie jest to zjawisko niespotykane, dlatego w literaturze coraz częściej pojawiają się propozycje zwrócenia większej uwagi na analizę istotności klinicznej obserwowanych zjawisk oraz w przypadku zastosowania zróżnicowanych testów statystycznych ostrożną interpretację izolowanej p-wartości. Podkreśla się również, że zjawiska nieistotne statystycznie mogą być istotne klinicznie [29].

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

## 10. Dyskusja

Na podstawie analizy wyników uznano, iż zasadnym jest stosowanie atalurenu w leczeniu nmDMD, szczególnie biorąc pod uwagę brak innej metody leczenia przyczynowego tej choroby. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (w tym ciężkich) była zbliżona w grupie ATA i PLC. Profil bezpieczeństwa atalurenu oceniono jako korzystny.

Jakość danych oraz wagę punktów końcowych oceniono w skali GRADE. Szczegółowa ocena znajduje się w podrozdziale 6.7.3.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym z liczną, jak na chorobę rzadką, i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona również została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, jednak analizę uzupełniono o dodatkowe wyniki m.in. z badania dawki, ankiety przeprowadzonej wśród badaczy i rodziców zaangażowanych w badanie oceniające

---

---

ataluren czy PBRER. Badana w analizie populacja jest zróżnicowana i przedstawia szeroki zakres stopnia progresji u chłopców na DMD (dodatkowo wyniki przedstawiono w licznych podgrupach) – można zatem uznać ją za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

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

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano liczne trwające jeszcze badania nad atalurenem stosowanym u chorych na nmDMD. W szczególności na uwagę zasługuje *Badanie 020*, którego nieopublikowane dane przedstawiono w niniejszej analizie. Jego wyniki zdają się potwierdzać wnioski pochodzące z *Badania 007*. Dodatkowo warto wspomnieć, że *Badanie 020* najprawdopodobniej zostało zaprojektowane w sposób bardziej umożliwiający wykazanie efektu niż *Badanie 007*. W procesie tym uwzględniono bowiem wcześniejsze doświadczenia oraz jednocześnie możliwe już było wykorzystanie wyższego poziomu wiedzy na temat naturalnego przebiegu choroby.

W niniejszej analizie na szczególną uwagę zasługuje fakt, że dotyczy ona leku sierocego stosowanego w chorobie rzadkiej. Istotnym jest, że obecnie, poza atalurenem, nie istnieje leczenie przyczynowe nmDMD. Podkreśla się, że leki sieroce nie powinny być oceniane tak jak inne technologie medyczne. W Europie niektóre kraje zaczynają lepiej dostrzegać konieczność innego podejścia do ich oceny, wprowadzając odpowiednie regulacje prawne. Przykładowo, w Niemczech, w czasie oceny leków sierocych podniesiono próg istotności statystycznej do 10% w przypadku niewielkich populacji (tj. w chorobach rzadkich), natomiast we Francji przyznaje się tymczasowe pozwolenie na stosowanie leku sierocego, jeśli choroba zagraża życiu i/lub jeśli brak jest innej alternatywy w leczeniu [51].

W przypadku nmDMD ataluren nie tylko jest jedyną opcją leczenia przyczynowego, ale także przejawia pozytywny trend w wynikach – wykazano bowiem, że w odniesieniu do wielu punktów końcowych (w tym także pierwszorzędowego punktu końcowego) różnica między atalurenem a placebo była istotna statystycznie i/lub istotna klinicznie. W tym miejscu należy podkreślić, że według opinii ekspertów SAG, wyniki *Badania 007* były zachęcające, mimo niewystarczających danych. Pewność wyników była ograniczona ze względu na zróżnicowanie danych wyjściowych dotyczących skuteczności oraz niewielką skuteczność w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. Ponadto wiele głównych wniosków wyciągnięto na podstawie analizy *post-hoc* [67].

---

---

Eksperci SAG mieli jednak świadomość, że w czasie, gdy prowadzono badanie, wiedza na temat naturalnego przebiegu choroby była uboższa – a zatem wówczas badanie zostało przeprowadzone zgodnie z najlepszą dostępną wiedzą. Co za tym idzie, wyodrębnienie *post-hoc* podgrup było klinicznie i naukowo uzasadnione. Eksperci uznali, że wyniki te można uznać za istotne klinicznie, szczególnie w przypadku podgrup w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Dodatkowo uznali, że brak efektu w przypadku drugorzędowych punktów końcowych można wyjaśnić spodziewanym mechanizmem działania atalurenu, tj. częściowym przywróceniem produkcji dystrofiny. Dla większości drugorzędowych punktów końcowych, wykazanie efektu musi być związane ze wzrostem siły a nie z poprawą funkcjonowania. Ekspertom dostarczono nowe dane, ukazujące, że minimalny wzrost dystrofiny może prowadzić do poprawy funkcjonowania, ale nie zwiększenia siły mięśniowej [67], gdyż nie zwiększa ona siły mięśniowej, a jedynie ją stabilizuje [66]. Aby wykazać wzrost siły, produkcja dystrofiny musiałaby znajdować się na poziomie zbliżonym do poziomu jej wytwarzania w zdrowych mięśniach. Eksperci uznali, że uzasadnia to rozbieżność w wykazaniu efektu między pierwszorzędowymi a drugorzędowymi punktami końcowymi [67]. Dodatkowo należy podkreślić, że odnaleziono rekomendację NICE, w której organizacja rekomenduje finansowanie atalurenu u chorych na nmDMD w wieku powyżej 5 r.ż. [63].

Zrozumiałe jest także, że skuteczność leczenia jest bardziej widoczna w przypadku chorych o wyższym stopniu zaawansowania choroby, jednak pozytywny trend jest widoczny niezależnie od stopnia nasilenia DMD. Efekt ten jest spodziewany ze względu na fakt, że progresja w DMD nie ma charakteru liniowego, co oznacza, że stopień pogarszania się funkcjonowania wzrasta coraz bardziej wraz z przebiegiem choroby. W związku z tym, niezwykle trudno jest wykazać istotną poprawę w funkcjonowaniu u chorych w łagodniejszym stadium choroby w okresie obserwacji trwającym zaledwie 12 czy 24 miesiące. Dla porównania, u chorych w późniejszych stadiach nawet niewielka zmiana w funkcjonowaniu będzie widoczna i istotna klinicznie. Zgodnie z powyższym, eksperci SAG uznali, że nie istnieje naukowe uzasadnienie, dla którego należałoby pozbawić leczenia atalurenem chorych w początkowych stadiach, jeśli skuteczność wykazano w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [67].

---

---

## Wpływ DMD na chorych oraz ich rodziny

### Jakość życia

U chłopców chorych na DMD obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u ich zdrowych rówieśników [4, 53]. Wraz z progresją choroby pogarsza się jakość życia a także sprawność fizyczna, w tym możliwość chodzenia [33].

Już od najmłodszych lat, dzieci chore na DMD wykazują niższą aktywność fizyczną. Na początku choroby (od ok. 3 do 12 r.ż.) dzieci nie nadążają za zdrowymi rówieśnikami – mają trudności w chodzeniu, podskakiwaniu, bieganiu, wchodzeniu na schody i często się przewracają. Chłopcy chorzy na DMD rzadko mają możliwość w pełni zaangażować się w aktywność fizyczną typową dla ich wieku, taką jak bieganie, gra w piłkę czy jazda na rowerze. Wraz z progresją choroby doświadczają narastających trudności w chodzeniu, a ostatecznie są zdolni do poruszania się jedynie w domu, czasem korzystając z wózka inwalidzkiego. Po osiągnięciu tego stanu, progresja następuje szybko i chorzy są zmuszeni do ciągłego korzystania z wózka inwalidzkiego, całkowicie tracąc możliwość samodzielnego poruszania się. Zanim chłopcy utracą zdolność chodzenia, często upadają, co może skutkować złamaniami kończyn. Te z kolei przekładają się na utratę sprawności prowadzącą nawet do stałej konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego [38, 55].

Utrata możliwości samodzielnego poruszania się, a zatem ciągła konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego, stanowi przełom w życiu chłopców i wiąże się ze znacznym pogorszeniem ich jakości życia [33].

U chłopców i młodych mężczyzn, którzy utracili zdolność do poruszania się, następuje stopniowa utrata czynności mięśni górnych kończyn, tułowia, szyi, a zatem codzienne czynności takie jak kąpiel, korzystanie z toalety, ubieranie się czy jedzenie, stają się upośledzone lub nawet niemożliwe do wykonania przez chorego bez pomocy opiekuna.

---



---

Przekłada się to znacznie na jakość życia opiekunów i rodziny [13, 33]. Chłopcy, w związku ze znacznym osłabieniem mięśni, mogą również cierpieć na skrzywienie kręgosłupa, w efekcie wymagając konieczności przeprowadzenia rozległego zabiegu chirurgicznego oraz podjęcia fizjoterapii. Chłopcy, u których następuje postępujące pogorszenie czynności oddechowych prowadzące do trudności w oddychaniu, ostatecznie wymagają wentylacji, która stanowi kolejny czynnik pogarszający jakość życia.

Większość chłopców chorych na DMD jest całkowicie zależna od opiekunów, mimo że część pozostaje stosunkowo sprawna nawet do wczesnego wieku dojrzałości. W tym okresie następuje jednak narastanie objawów choroby zmuszające chorych do pozostania zależnymi od innych.

Ciężar obarczający rodziców związany z opieką nad chłopcami chorymi na DMD jest znaczny [42]. Rodzice chorych dzieci oceniają, że ciężar ten odczuwalny jest już od wczesnego dzieciństwa, jednak najpoważniejszego obciążenia emocjonalnego doświadczają dopiero w okresie utraty samodzielnego poruszania się chłopców [6]. Oprócz konieczności pomocy w codziennych czynnościach, takich jak karmienie, ubieranie się lub podnoszenie dziecka, rodzice muszą zmagać się dodatkowo z problemami behawioralnymi dzieci, często spotykanymi u chorych na DMD. Rodzice zwykle muszą budzić się w nocy (nawet 6-10 razy), aby pomóc chłopcom np. zmienić pozycję na łóżku [13].

### **Utrata możliwości poruszania się i powikłania związane z DMD**

Głównym celem leczenia, w okresie gdy chory nie utracił jeszcze zdolności do samodzielnego poruszania się, jest zachowanie tej zdolności tak długo, jak to możliwe [59]. Utrata możliwości samodzielnego poruszania się ma ogromny wpływ na jakość życia opiekunów dzieci. Dodatkowo jest związana z utratą funkcji kończyn górnych oraz niewydolnością płuc [21, 24].

Zachowanie zdolności samodzielnego poruszania się jest również związane z późniejszym wystąpieniem i zmniejszeniem nasilenia skoliozy [31, 24, 56]. Mimo że wczesną skoliozę można obserwować już w późnym stadium, w którym nie utracono jeszcze możliwości chodzenia, niemal zwykle postępuje ona w czasie okresu dojrzewania. Chłopcy, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się po zakończeniu okresu dojrzałości, mają ogólnie niższe ryzyko rozwoju skoliozy oraz niższe ryzyko rozwoju postępującej skoliozy wymagającej przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego [12, 24].

---

Ponadto wiek, w którym dochodzi do utraty zdolności do poruszania się stanowi czynnik predykcyjny dla wystąpienia niewydolności oddechowej o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. U dzieci, u których utrata zdolności do samodzielnego poruszania się nastąpiła przed 8 r.ż. (średnia wieku 7,1), między 8 a 11 r.ż. (średnia 9,25) oraz między 11 i 16 r.ż. (średnia 12,01), wiek wystąpienia niewydolności oddechowej o ciężkim nasileniu wynosił odpowiednio 14,7, 18,1 i 22,1 roku (p-wartość dla porównań wynosiła 0,001). Parametry natężonej pojemności życiowej również w istotny sposób korelowały z wiekiem utraty zdolności życiowych a różnice dla porównań były istotne statystycznie [24].

Utrata zdolności do samodzielnego poruszania się jest także związana z większą śmiertelnością. Zgodnie z holenderskimi danymi na 473 chorych na DMD urodzonych w latach 1961-1982 odnotowano, że od momentu, gdy chory staje się całkowicie zależny od korzystania z wózka inwalidzkiego, średnio po 7,9 roku następuje zgon. Ryzyko względne zgonu związane z utratą zdolności do chodzenia oszacowano na 1,22 (95%CI 1,09; 1,36), a u chorych, którzy utracili tę zdolność przed 10 r.ż., mediana przeżycia całkowitego wynosi 17,3 roku (95% CI 16,7; 18,0) w porównaniu do chorych, którzy tę zdolność utracili po 10 r.ż., u których mediana przeżycia całkowitego wynosi 20,1 roku (95%CI 19,4; 20,9). Ponadto udowodniono, że zgon z powodu niewydolności oddechowej występuje istotnie statystycznie częściej u chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się we wcześniejszym wieku [24].

Podsumowując, istotą problemu zdrowotnego nmDMD jest jego niezaspokojona potrzeba lecznicza. Ataluren daje realną możliwość spowolnienia progresji choroby, niezależnie od stadium choroby. CHMP uznała, że korzystny efekt atalurenu jest wiarygodny i istotny klinicznie w leczeniu DMD. Profil bezpieczeństwa atalurenu był zbliżony do profilu bezpieczeństwa placebo. EMA, przyznając tymczasowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zwiększyła dopuszczalny poziom niepewności odnośnie korzyści i ryzyka, mając na uwadze ciężkie upośledzenie wywoływane przed DMD oraz fakt, że jest to choroba zagrażająca życiu. Uznała jednocześnie, że nie ma naukowego uzasadnienia dla nieleczenia atalurenem chorych we wcześniejszych stadiach choroby, mimo że efekt leczenia był najlepiej widoczny u chorych w fazie pogorszenia się funkcji poruszania się [68].

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

---

jednocześnie do mniejszego obciążenia opiekunów dzieci. Należy podkreślić, że rodzice dzieci chorych na nmDMD są zwykle w wieku produkcyjnym a konieczność nieustannej opieki nad dzieckiem może wiązać się z ograniczeniem bądź rezygnacją z aktywności zawodowej. Należy zatem zdecydowanie podkreślić, że zdaniem analityków ryzyko rozpoczęcia leczenia, przy jeszcze nie do końca poznanej skuteczności i bezpieczeństwie atalurenu, nie przewyższa ryzyka, które niosą ze sobą skutki nieleczonej nmDMD.

---

## 11. Załączniki

### 11.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]

 [Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

3. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

4. [Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

5. [Redacted text block]

---

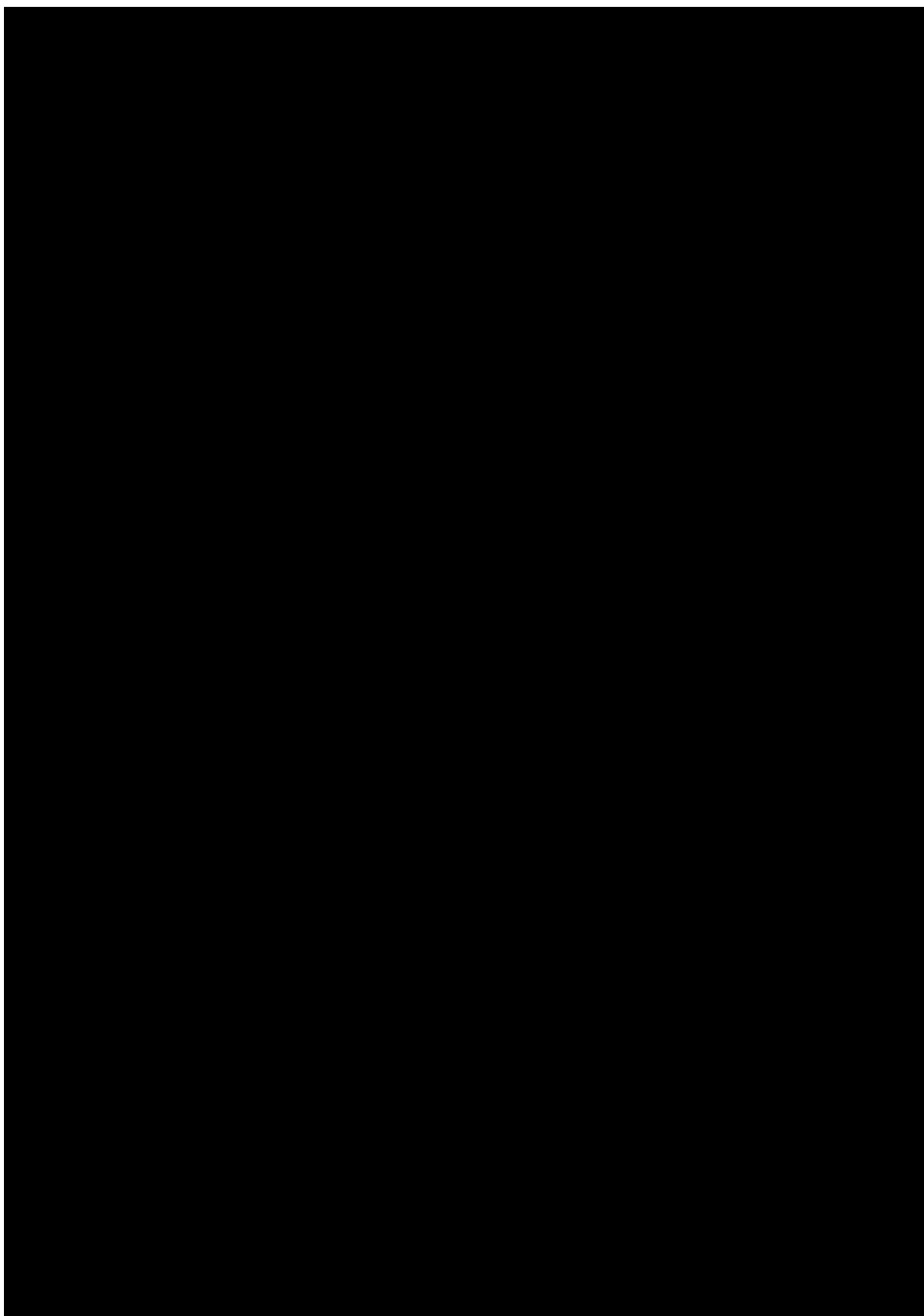
[Redacted text block]

6.

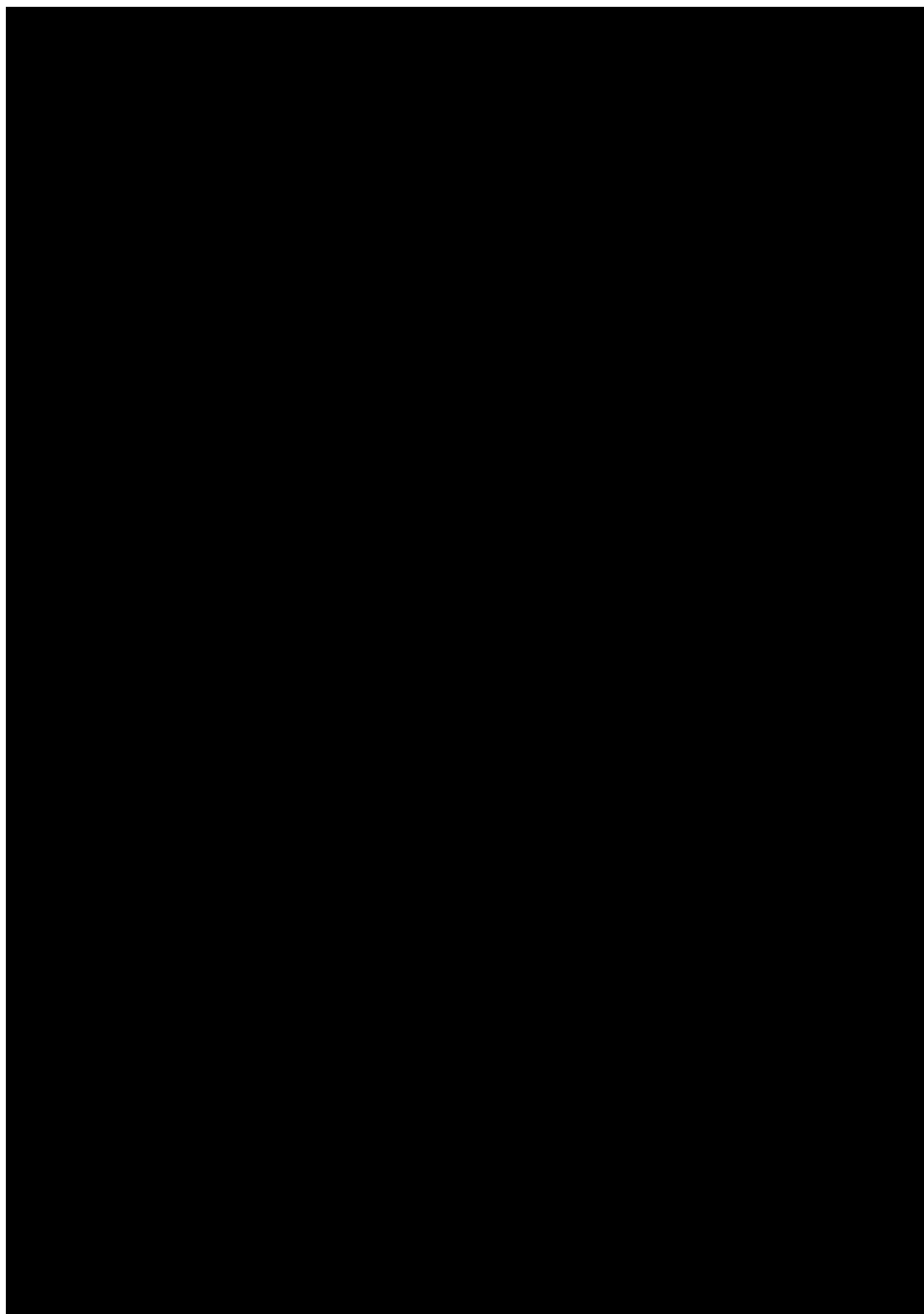
[Redacted text block]

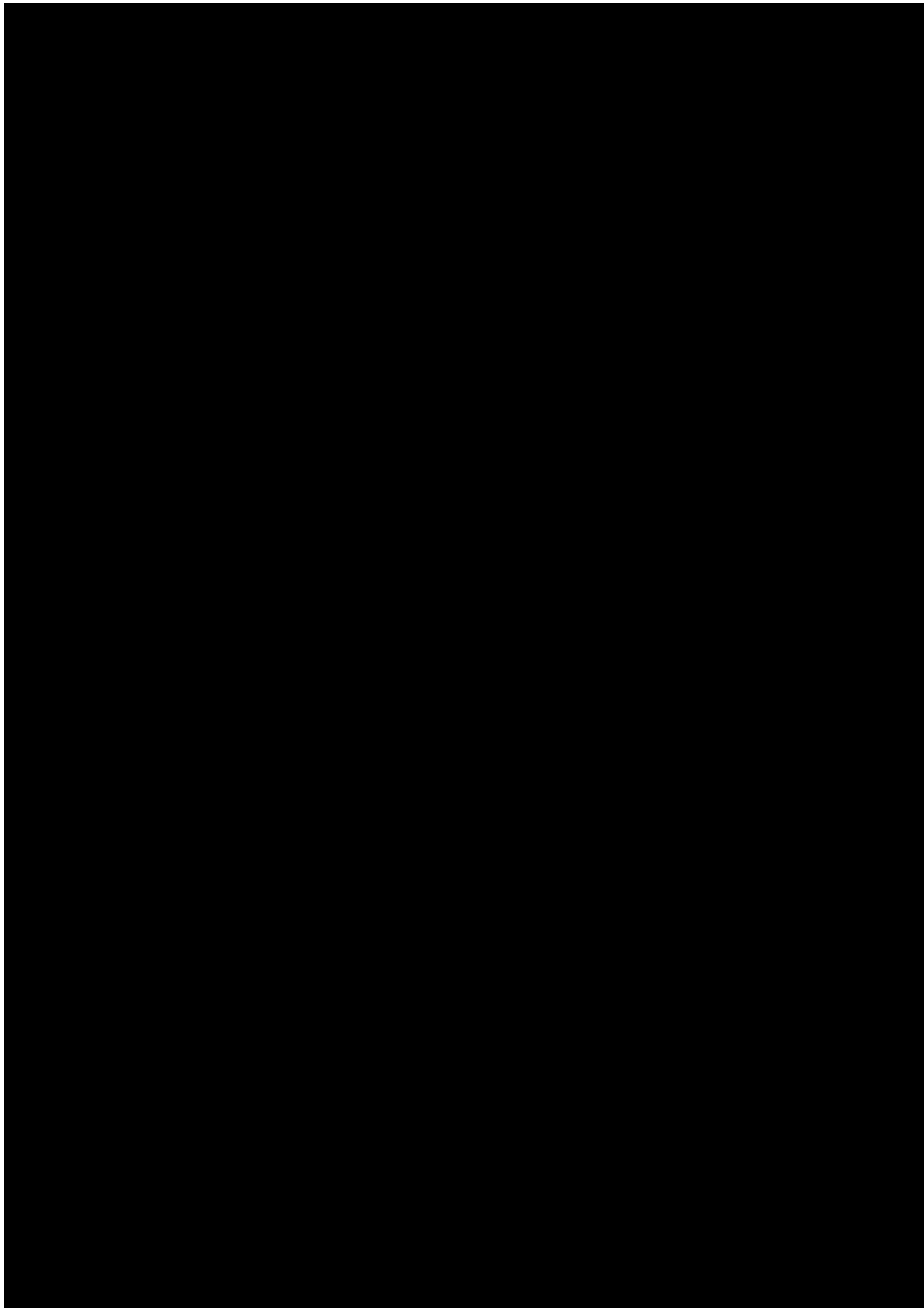
---











[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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



[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

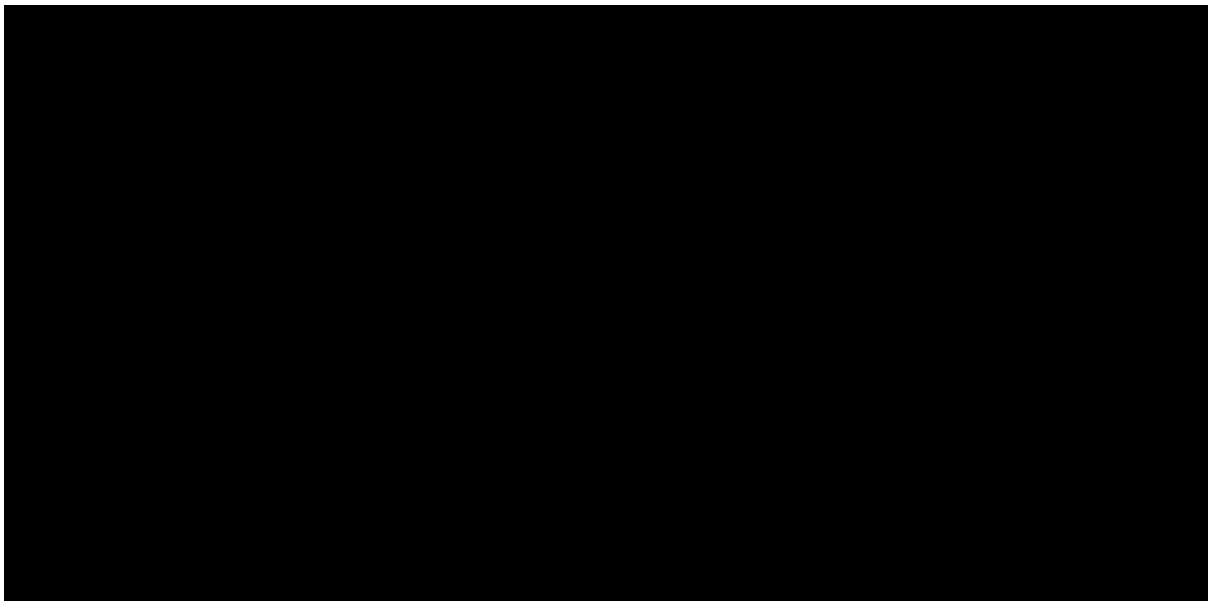
---

















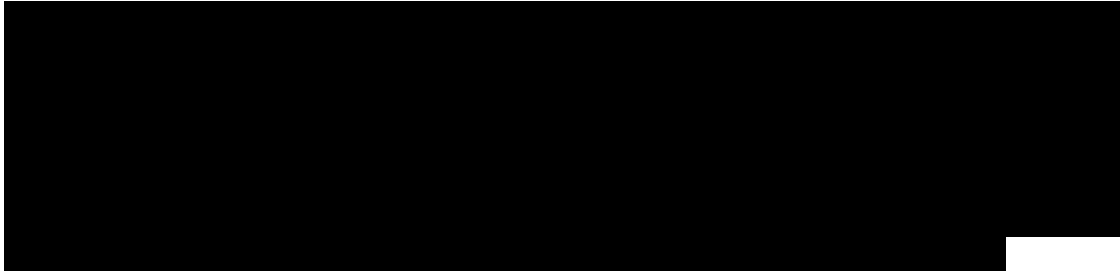


---



---

3.



[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

2. [Redacted]

3. [Redacted]

4. [Redacted]

5. [Redacted]

[Redacted]

a) [Redacted]

b) [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. [Redacted]

[Redacted]

 [Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

7. [REDACTED]

 [REDACTED]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	

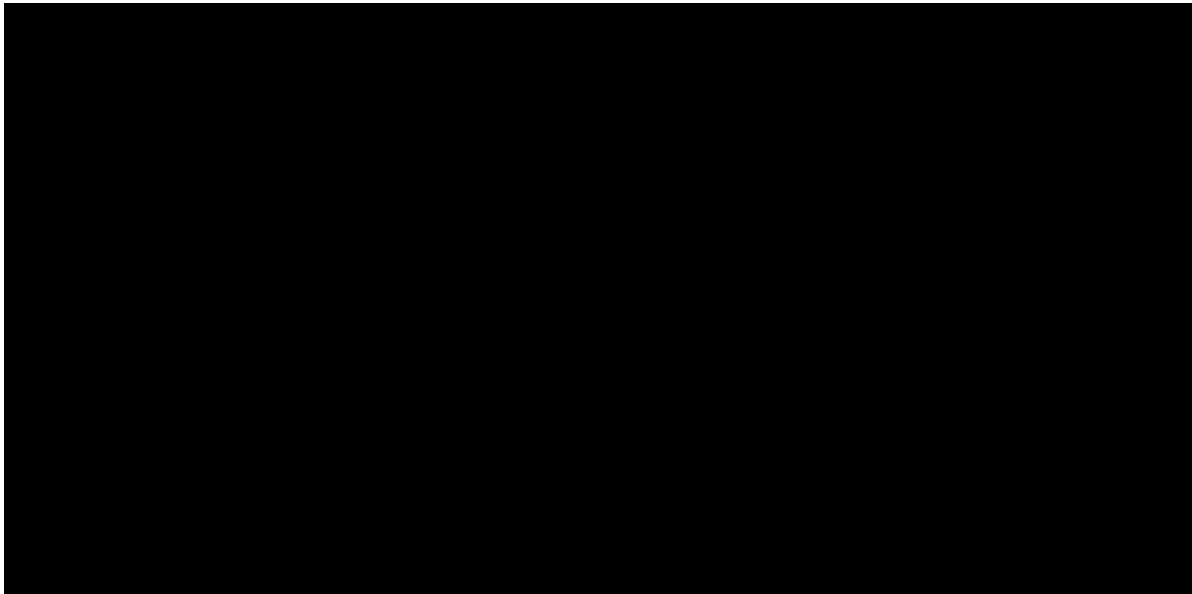
---

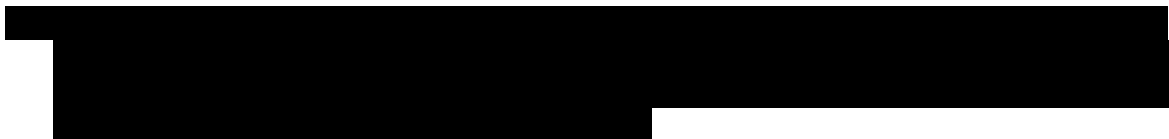






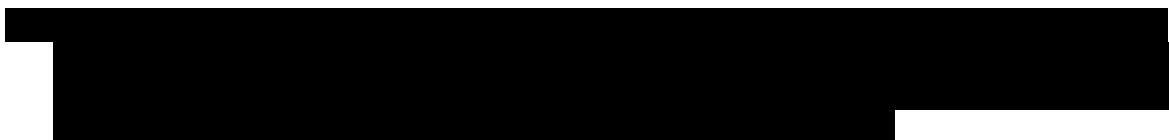












---

8.



## 11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

**Tabela 39**

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase 2a Extension Study of PTC124 in Subjects With Nonsense-Mutation-Mediated Duchenne Muscular Dystrophy (PTC124-GD-004e-DMD)	NCT00759876	Badanie zakończone przed czasem	PTC Therapeutics	Otwarte, jednoramienne	Faza przedłużona Badania 004, oceniano długoterminowe bezpieczeństwo oraz zmiany w chodzeniu, czynności mięśni i inne zmiany istotne klinicznie u chorych na DMD	Lipiec 2008	Maj 2010
A Phase 2b Extension Study of Ataluren (PTC124) in Subjects With Nonsense-Mutation-Mediated Duchenne and Becker Muscular Dystrophy (PTC124-GD-007e-DMD)	NCT00847379	Badanie zakończone przed czasem	PTC Therapeutics	Otwarte, jednoramienne	Faza przedłużona <i>Badania 007</i> , w której oceniano długookresowe bezpieczeństwo oraz zmiany w chodzeniu, czynności mięśni i inne zmiany istotne klinicznie u chorych na nmDMD/BMD.	Styczeń 2009	Maj 2010
A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) in Nonambulatory Patients With Nonsense-Mutation-Mediated Duchenne/Becker Muscular Dystrophy (PTC124-GD-008-DMD)	NCT01009294	Badanie zakończone przed czasem	PTC Therapeutics	Otwarte, jednoramienne	Celem badania była ocena tolerancji i bezpieczeństwa leczenia atalurem, a także ocena skuteczności leku u chorych na nmDBMD	Listopad 2009	Maj 2010
An Open-label, Safety Study for Previously Treated Ataluren (PTC124) Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (PTC124-GD-016 DMD)	NCT01247207	Badanie, w fazie rekrutacji chorych (rekrutacja możliwa jedynie przez zaproszenie do udziału w badaniu)	PTC Therapeutics	Otwarte, jednoramienne	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa atalurenu u chorych na DMD wcześniej leczonych atalurem w ośrodku w Stanach Zjednoczonych	Listopad 2010	Grudzień 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An Open-Label Study for Previously Treated Ataluren (PTC124) Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (PTC124-GD-019-DMD)	NCT01557400	Badanie, w fazie rekrutacji chorych (rekrutacja możliwa jedynie przez zaproszenie do udziału w badaniu)	PTC Therapeutics	Otwarte, jednoramienne	Długookresowa ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności atalurenu u chorych na DMD, którzy byli leczeni atalurenem w badaniu sponsorowanym przez PTC Therapeutics w ośrodkach w Europie, Izraelu, Australii i Kanadzie.	Maj 2012	Maj 2015
A Phase 3 Efficacy and Safety Study of Ataluren (PTC124) in Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (PTC124-GD-020-DMD, ACT DMD)	NCT01826487	Badanie w toku, zakończona rekrutacja chorych	PTC Therapeutics	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Głównym celem badania była ocena wpływu atalurenu na zdolność poruszania się. Dodatkowo oceniano wpływ leku na funkcjonowanie fizyczne, jakość życia oraz codzienne czynności. Celem badania była również długookresowa ocena bezpieczeństwa.	Marzec 2013	Czerwiec 2015
A Phase 3 Extension Study of Ataluren (PTC124) in Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (PTC124-GD-020e-DMD)	NCT02090959	Badanie, w fazie rekrutacji chorych (rekrutacja możliwa jedynie przez zaproszenie do udziału w badaniu)	PTC Therapeutics	Otwarte, jednoramienne	Faza przedłużona <i>Badania 020</i> , której celem jest dokonanie długookresowej oceny bezpieczeństwa atalurenu u chłopców na nmDMD. Ponadto celem jest ocena wpływu leku na funkcjonowanie fizyczne, czynność płuc oraz inne istotne klinicznie zmiany laboratoryjne.	Marzec 2014	Czerwiec 2017
Long-Term Observational Study of Translarna Safety and Effectiveness in Usual Care (PTC124-GD-025o-DMD)	NCT02369731	Badanie w fazie przed rozpoczęciem rekrutacji chorych	PTC Therapeutics	Jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne, rejestr	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz wzorców przepisywania atalurenu chorym na DMD po dopuszczeniu leku do obrotu	Kwiecień 2015	Kwiecień 2022

Data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2016 r.



## 11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 40.

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

Nr	Zapytanie <sup>#</sup>	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"duchenne syndrome" OR "muscular dystrophy" OR "morbus duchenne"	21 331	501	24 244
#2	Translarna OR ataluren OR "ptc 124" OR ptc124 OR "PTC-124"	129	58	407
#3	#1 AND #2	37	29 <sup>##</sup>	144

<sup>#</sup>zapytania zostały wykorzystane w bazach Medline, The Cochrane Library i Embase

<sup>##</sup>25 publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 4 (I etap)

Data wyszukiwania: 13.06.2016 r.

## 11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 41.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
CRD <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Translarna OR ataluren	3
<b>II etap</b>		
EMA <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Translarna OR ataluren	464
ADRReports <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Translarna OR ataluren	2
FDA <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Translarna OR ataluren	2
The U.S. National Institutes of Health <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Translarna OR ataluren	25
URPLWMIPIB* <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Translarna	0
	Ataluren	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 13.06.2016 r.

## 11.5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy podstawowej

**Badanie 007 (Bushby 2014, EMA 2014, Haas 2015, Evidence Summary Document) [66, 67, 68, 69]**

### METODYKA

**Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie (w analizie nie uwzględniono wyników dla grupy leczonej atalurem w dawce 80 mg/kg/dobę, gdyż nie jest ona zalecana w ChPL, jednak zdecydowano się przedstawić dane demograficzne dla tej grupy)**

**Opis metody randomizacji:** tak, chorych zrandomizowano za pomocą systemu IVR/IWR (ang. *interactive voice response/interactive web response* - interaktywny system odpowiedzi głosowej/odpowiedzi internetowej) w stosunku 1:1:1 oraz poddano stratyfikacji ze względu na wiek (<9 r.ż. vs ≥9 r.ż.), stosowanie glikokortykosteroidów (tak vs nie), wynik 6MWT (≥350 m vs <350 m);

**Zaślepienie:** podwójnie;

**Opis metody zaślepienia:** chorzy, rodzice/opiekunowie, personel ośrodka badawczego, pracownicy PCT Therapeutics oraz inne osoby zaangażowane w badanie byli zaślepieni do momentu ukończenia leczenia przez wszystkich chorych i zamknięcia baz; podawane placebo było identyczne jak ataluren pod względem wyglądu, zapachu, smaku, opakowania, oznakowania oraz dawkowania;

**Opis utraty chorych z badania:** w grupie ATA 40 mg/kg/dobę i PLC nie utracono żadnego chorego; w grupie ATA 80 mg/kg/dobę utracono jednego chorego (1,7%) z powodu niestosowania się do zaleceń.

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak; wszystkie punkty końcowe, oprócz zmiany 6MWT przedstawionej jako % wartości należnej oraz wyników TFT, przedstawiono dla populacji ITT definiowanej jako wszyscy zrandomizowani chorzy z prawidłowym wynikiem 6MWT ocenionym na początku badania oraz na co najmniej 1 wizycie w czasie leczenia, dodatkowo *post-hoc* wyszczególniono skorygowaną populację ITT, dla której przedstawiono następujące wyniki: zmiana 6MWT (przedstawiona w metrach oraz jako % wartości należnej) i wyniki TFT;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** PTC Therapeutics;

**Liczba ośrodków:** 37 (11 krajów: Australia, Belgia, Francja, Hiszpania, Izrael, Kanada, Niemcy, Stany Zjednoczone, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy);

**Okres obserwacji:** 48 tygodni;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- ⊗ płeć męska;
- ⊗ wiek ≥5 r.ż.;
- ⊗ udokumentowana mutacja nonsensowna w genie dystrofiny (DMD lub BMD);
- ⊗ początek występowania objawów dystrofinopatii przed 9 r.ż.;
- ⊗ zwiększona aktywność kinazy kreatynowej;
- ⊗ trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥75 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania;
- ⊗ odpowiednia czynność nerek, nadnerczy i wątroby.

#### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ istotnie kliniczna choroba lub powikłania DBMD 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.

### Dane demograficzne\*

Parametr	Grupa badana (ATA 40 mg/kg/dobę)	Grupa badana (ATA 80 mg/kg/dobę)	Grupa kontrolna (PLC)

<b>Badanie 007 (Bushby 2014, EMA 2014, Haas 2015, Evidence Summary Document) [66, 67, 68, 69]</b>				
Liczba chorych		57	60	57
BMD, n (%)		██████	██████	██████
Mężczyźni, n (%)		57 (100,0)	60 (100,0)	57 (100,0)
Wiek, średnia [lata]	SD	8,8 (2,91)	8,4 (2,53)	8,3 (2,33)
	Zakres	5; 20	5; 16	5; 15
Rasa, n (%)	Kaukaska	53 (93,0)	50 (83,3)	54 (94,7)
	Czarna	1 (1,8)	1 (1,7)	0 (0,0)
	Azjatycka	1 (1,8)	4 (6,7)	1 (1,8)
	Latynoska	1 (1,8)	2 (3,3)	1 (1,8)
	Inna	1 (1,8)	3 (5,0)	1 (1,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		31,2 (12,1)	31,9 (12,8)	28,6 (9,1)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		124,5 (15,3)	126,2 (13,8)	123,4 (11,8)
Współczynnik BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		19 (3,5)	19 (4,8)	18 (3,7)
Pary rodzeństwa, n**		1	1	4
Typ kodonu nonsensownego, n (%)	Urydyna-guanozyna-adenozyna	29 (50,9)	23 (38,3)	31 (54,4)
	Urydyna-adenozyna-guanozyna	17 (29,8)	19 (31,7)	12 (21,1)
	Urydyna-adenozyna-adenozyna	11 (19,3)	18 (30,0)	14 (24,6)
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (SD) [lata]		3,3 (1,8)	3,8 (2,0)	3,9 (2,3)
Czas od rozpoznania do randomizacji, średnia (SD) [lata]		5,4 (3,4)	4,6 (3,1)	4,4 (2,5)
Fenotyp w chwili rozpoznania, n (%)	Oslabienie mięśni proksymalnych	49 (86,0)	52 (86,7)	50 (87,7)
	Chód kołyszący	43 (75,4)	49 (81,7)	44 (77,2)
	Objaw Gowersa	50 (87,7)	51 (85,0)	47 (82,5)
	Przerost łydek	48 (84,2)	55 (91,7)	56 (98,2)
	Inne***	19 (33,3)	13 (21,7)	12 (21,1)
<b>Czynniki stratyfikacyjne</b>				
Wiek, n (%)	<9 r.ż.	32 (56,1)	34 (56,7)	32 (56,1)
	≥9 r.ż.	25 (43,9)	26 (43,3)	25 (43,9)
Stosowanie glikokortykosteroidów, n (%)	Tak	41 (71,9)	43 (71,7)	40 (70,2)
	Nie	16 (28,1)	17 (28,3)	17 (29,8)
Wynik początkowy 6MWT, n (%)	≥350 m	32 (56,1)	33 (55,0)	35 (61,4)
	<350 m	25 (43,9)	27 (45,0)	22 (38,6)
<b>Ocena czynności</b>				
6MWT, średnia (SD) [m]		350 (97,6)	361 (99,7)	361 (87,5)
%wartości należnej 6MWT, średnia (SD)		59,6 (18,06)	61,6 (17,78)	61,9 (16,26)

<b>Badanie 007 (Bushby 2014, EMA 2014, Haas 2015, Evidence Summary Document) [66, 67, 68, 69]</b>			
Czas wejścia po 4 stopniach, średnia (SD) [s]	6,9 (6,47)	7,5 (7,46)	6,0 (5,67)
Czas zejścia po 4 stopniach, średnia (SD) [s]	6,1 (5,98)	6,7 (7,21)	5,5 (5,75)
Czas 10-m biegu/marszu, średnia (SD) [s]	7,4 (4,37)	7,4 (4,36)	6,7 (2,67)
Czas wstania z pozycji leżącej, średnia (SD) [s]	10,8 (9,92)	12,3 (11,19)	11,5 (11,44)
Liczba upadków/dzień, średnia (SD)*	0,3 (0,48)	0,4 (0,60)	0,5 (0,94)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> ataluren doustnie, 3 razy dziennie (rano, w południe i wieczorem) przez 48 tygodni w następujących dawkach: 10, 10 i 20 mg/kg) – łączna dawka 40 mg/kg/dobę lub 20, 20 i 40 mg – łączna dawka 80 mg/kg/dobę. Przerwy między kolejnymi dawkami powinny wynosić po 6h w ciągu dnia oraz 12 h od wieczornej do porannej dawki. Zalecano podanie leku 30 minut po posiłku.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> dozwolone stosowanie stałej dawki glikokortykosteroidów; żaden chory nie przerwał w czasie badania leczenia glikokortykosteroidami, zmiany w dawkowaniu w czasie badania były niewielkie; w grupie ATA 40 mg/kg/dobę 71,9% stosowało glikokortykosteroidy, a w grupie PLC 70,2%. Jeśli chory nie stosował wcześniej kortykosteroidów, odradzano rozpoczęcie ich stosowania w czasie badania, o ile nie występowały istotne przesłanki medyczne. Zwiększenie dawki wraz ze wzrostem masy ciała, było dozwolone, ale nieobowiązkowe.</p> <p>Odsetek chorych stosujących się do zaleceń dotyczących leczenia (ang. <i>compliance</i>) wynosił 97%.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;</li> <li>⊗ zmiana 6MWT przedstawiona jako procent wartości należytnej;</li> <li>⊗ progresja (pogorszenie wyniku 6MWT);</li> <li>⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;</li> <li>⊗ testy sprawnościowe w funkcji czasu;</li> <li>⊗ aktywność fizyczna;</li> <li>⊗ czas spędzony na wózku inwalidzkim;</li> <li>⊗ przypadkowe upadki;</li> <li>⊗ badania miometryczne;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>			

## 11.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy dodatkowej

**Badanie 020 (McDonald 2016, McDonald 2016a, Campbell 2016, Goemans 2016, Kirschner 2016, Quinlivan 2016 [74, 76, 77, 80, 81, 83])**

### METODYKA

**Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie**  
**Opis metody randomizacji:** tak, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1: oraz poddano stratyfikacji ze względu na wiek (<9 r.ż. vs ≥9 r.ż.), czas stosowania glikokortykosteroidów (≥12 mies. vs <6-12 mies.), wynik 6MWT (≥350 m vs <350 m);  
**Zaślepienie:** podwójne;  
**Opis metody zaślepienia:** brak;  
**Opis utraty chorych z badania:** w grupie ATA 40 mg/kg i PLC nie utracono żadnego chorego;  
**Skala Jadad:** 3/5<sup>36</sup>;  
**Wyniki dla populacji ITT:** tak; ITT definiowano jako wszyscy zrandomizowani chorzy, niezależnie od tego czy chory otrzymał właściwy lek do jakiego go przydzielono w chwili randomizacji, dodatkowo na początku badania wyselekcjonowano podgrupy chorych w zależności od początkowego wyniku 6MWT, tj. <300 m, ≥300 m do 400 m, ≥400 m;  
**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;  
**Sponsor:** PTC Therapeutics;  
**Liczba ośrodków:** 54 (Azja, Australia, Kanada, Europa, Ameryka Południowa, Stany Zjednoczone);  
**Okres obserwacji:** 48 tygodni, następnie chorzy przechodzili do fazy otwartej badania (faza w toku);  
**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej p<0,05;  
**Podejście do testowania hipotezy:** superiority.

### POPULACJA

**Kryteria włączenia (nakierowane na pokazanie najlepszej korzyści klinicznej przy jednoczesnym zachowaniu wystarczającej liczby chorych oraz odpowiedniego okresu obserwacji):**

- ⊗ płeć męska;
- ⊗ wiek 7-16 r.ż.;
- ⊗ udokumentowana mutacja nonsensowna w genie dystrofiny;
- ⊗ początek występowania objawów dystrofinopatii przed 6 r.ż. (objawy takie jak objaw Gowensa, osłabienie mięśni proksymalnych, chód kołyszący);
- ⊗ zwiększona aktywność kinazy kreatynowej;
- ⊗ trudności w samodzielnym poruszaniu się, ale przy zachowanej możliwości samodzielnego przejścia ≥150 m w czasie 6MWT podczas kwalifikacji do badania;
- ⊗ wyniki początkowy 6MWT ≤80% wartości należnej;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów układowo przez co najmniej 6 miesięcy, bez istotnych zmian w dawkowaniu (oprócz zmian w zależności od masy ciała) przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia;
- ⊗ odpowiednia czynność nerek i wątroby oraz prawidłowe stężenie elektrolitów w osoczu.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ 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 na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania.

### Dane demograficzne

<sup>36</sup> ocena dokonana wyłącznie na podstawie abstraktów konferencyjnych, dlatego punktacja w skali Jadad może być zaniżona

Badanie 020 (McDonald 2016, McDonald 2016a, Campbell 2016, Goemans 2016, Kirschner 2016, Quinlivan 2016 [74, 76, 77, 80, 81, 83])			
Parametr		Grupa badana (ATA)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		115	115
Mężczyźni, n (%)		115 (100,0)	115 (100,0)
Wiek, średnia [lata]	SD	8,9 (1,79)	9,0 (1,65)
Rasa, n (%)	Kaukaska	89 (77,4)	86 (74,8)
	Czarna	1 (0,9)	1 (0,9)
	Azjatycka	7 (6,1)	6 (5,2)
	Latynoska	4 (3,5)	8 (7,0)
	Inna	7 (6,1)	4 (3,5)
	Brak danych	7 (6,1)	10 (8,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		31,42 (10,762)	30,62 (10,437)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		126,14 (10,733)	126,34 (10,420)
Współczynnik BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		19,31 (4,355)	18,80 (4,099)
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (SD) [lata]		4,4 (2,08)	4,4 (2,47)
Czas od rozpoznania do randomizacji, średnia (SD) [lata]		4,58 (2,378)	4,61 (2,509)
6MWT, średnia (SD) [m]		364,04 (73,342)	362,69 (81,424)
Wynik początkowy 6MWT, n (%)	<300 m	25 (21,7)	22 (19,1)
	<300 do 400 m	47 (40,9)	52 (45,2)
	≥400 m	43 (37,4)	41 (35,7)
Wynik według kwestionariusza NSAA, średnia (SD)		21,9 (8,03)	21,9 (8,03)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> ataluren doustnie, 3 razy dziennie (rano, w południe i wieczorem) przez 48 tygodni w następujących dawkach: 10, 10 i 20 mg/kg) – łączna dawka 40 mg/kg/dobę.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;</li> <li>⊗ jakość życia związana ze zdrowiem (ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz innego niż fizyczne);</li> <li>⊗ testy sprawnościowe w funkcji czasu;</li> <li>⊗ utrata zdolności do samodzielnego poruszania się;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>			

**Tabela 42.**  
**Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy**

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

## 11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 43.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Blat 2015</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a
<i>Bushby 2011</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Raport międzynarodowej grupy roboczej badającej dystrofię mięśniową Duchenne'a
<i>Nelson 2009</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii genowych stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a
<i>Zhou 2006</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a

**Tabela 44.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Finkel 2013</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dawki atalurenu. Publikację wykorzystano w analizie jedynie dodatkowo, jednak publikacja nie spełniała kryteriów włączenia.
<i>McDonald 2013</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki analizy <i>post-hoc</i> do <i>Badania 007</i> dotyczące oceny i walidacji 6MWT. Wnioski z publikacji przedstawiono w analizie jedynie dodatkowo, jednak publikacja nie spełniała kryteriów włączenia.
<i>McDonald 2013a</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Opis naturalnego przebiegu choroby na podstawie grupy otrzymującej placebo w <i>Badaniu 007</i> . Wnioski z publikacji przedstawiono w analizie jedynie dodatkowo, jednak publikacja nie spełniała kryteriów włączenia
<i>Peay 2014</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Doświadczenia i odczucia rodziców oraz badaczy zaangażowanych w badanie klinicznie porównujące ataluren i placebo. Wnioski z publikacji przedstawiono dodatkowo, jednak publikacja nie spełniała kryteriów włączenia.



## 11.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 45.**  
**Kryteria Cook**

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

**Tabela 46.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 47.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>⊕ badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>⊕ jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊖ poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>⊖ ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>⊖ umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>⊗ duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>
<b>Czynniki zwiększające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>⊗ bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>⊗ wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>⊗ wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 48.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

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

**Tabela 49.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdziały 6.4 - 6.7 oraz 11.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 6.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 6.8 - 6.9
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 6.7
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 6.3.1, 6.4.1 oraz 11.3 i 11.4
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 6.3.3, 6.4.3 oraz 11.6

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały 6.7. i 11.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały 6.7. i 11.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdziały 6.7. i 11.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdziały 6.7. i 11.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały 6.7. i 11.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdziały 6.7. i 11.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdziały 6.7. i 11.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdziały 6.7. i 11.5
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 6.8 i 6.9
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA i FDA	Tak, Rozdział 6.11

## 12. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Translarna® .....	33
Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Encorton® .....	36
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	41
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	45
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	51
Tabela 6. Punkty końcowe oceniane w czasie 48 tygodni w <i>Badaniu 007</i> (analiza podstawowa) oraz na podstawie danych od Zamawiającego (analiza dodatkowa).....	56
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy .....	57
Tabela 8. Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową .....	71
Tabela 9. Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową (analiza w podgrupach, populacja ITT) .....	74
Tabela 10. Zmiana 6MWT (przedstawiona jako procent wartości należnej) w porównaniu z wartością początkową (analiza MMRM, populacja cITT) .....	77
Tabela 11. Liczba chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWT (utrzymujące się 10-% pogorszenie w porównaniu z wartością początkową) (populacja ITT) .....	78
Tabela 12. Czas do progresji (utrzymujące się 10-% pogorszenie wyniku w 6MWT w porównaniu z wartością początkową).....	78
Tabela 13. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana za pomocą kwestionariusza PedsQL (analiza ogółem i w podgrupach) .....	80

---

<b>Tabela 14. Testy sprawnościowe w funkcji czasu – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (populacja cITT) .....</b>	<b>82</b>
<b>Tabela 15. Testy sprawnościowe w funkcji czasu – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (analiza w podgrupach).....</b>	<b>83</b>
<b>Tabela 16. Zmiana długości czasu spędzonego na aktywności w porównaniu z wartościami początkowymi.....</b>	<b>85</b>
<b>Tabela 17. Procentowa zmiana liczby dni spędzonych na wózku inwalidzkim w porównaniu z wartościami początkowymi .....</b>	<b>86</b>
<b>Tabela 18. Zmiana częstości występowania przypadkowych upadków w porównaniu z wartościami początkowymi .....</b>	<b>87</b>
<b>Tabela 19. Zmiana siły mięśniowej w porównaniu z wartościami początkowymi oceniana w badaniu miometrycznym (populacja ITT oraz analiza w podgrupach).....</b>	<b>88</b>
<b>Tabela 20. Zmiana stopnia ekspresji dystrofiny w porównaniu z wartością początkową (populacja ITT) .....</b>	<b>89</b>
<b>Tabela 21. Częstość występowania zgonów odnotowanych w czasie leczenia.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabela 22. Częstość występowania ciężkich TEAE .....</b>	<b>91</b>
<b>Tabela 23. Częstość występowania TEAE odnotowanych w czasie 48 tygodni leczenia.....</b>	<b>93</b>
<b>Tabela 24. Zmiana stężenia cholesterolu i trójglicerydów w porównaniu z wartością początkową .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 25. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z wartością początkową ..</b>	<b>98</b>
<b>Tabela 26. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Translarna® .....</b>	<b>103</b>

---

---

<b>Tabela 27. Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową (populacja ITT, podgrupy 6MWT &lt;300 m, ≥250 &lt;400 m, ≥300m &lt;400 m, ≥400 m, ≥300 m &lt;450 m) .....</b>	<b>106</b>
<b>Tabela 28. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania fizycznego.....</b>	<b>108</b>
<b>Tabela 29. Ocena codziennych czynności oraz objawów choroby w zakresie funkcjonowania innego niż fizyczne.....</b>	<b>110</b>
<b>Tabela 30. Testy sprawnościowe w funkcji czasu – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi (populacja ITT, podgrupy 6MWT &lt;300 m, ≥300 m &lt;400 m) .....</b>	<b>111</b>
<b>Tabela 31. Chorzy, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się .....</b>	<b>113</b>
<b>Tabela 32. Ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA .....</b>	<b>113</b>
<b>Tabela 33. Częstość występowania zgonów odnotowanych w czasie leczenia.....</b>	<b>115</b>
<b>Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń prawdopodobnie związanych z leczeniem powstałych w czasie 48 tygodni leczenia.....</b>	<b>116</b>
<b>Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia.....</b>	<b>117</b>
<b>Tabela 36. Zmiana 6MWT w porównaniu z wartością początkową – metaanaliza wyników z <i>Badania 007</i> i <i>020</i> (podgrupy ADP, 6MWT ≥300 m &lt;400 m) ....</b>	<b>121</b>
<b>Tabela 37. Testy sprawnościowe w funkcji czasu – zmiana w porównaniu z wartościami początkowymi – metaanaliza wyników z <i>Badania 007</i> i <i>Badania 020</i> (podgrupa ADP, 6MWT ≥300 m &lt;400 m) .....</b>	<b>122</b>
<b>Tabela 38. Chorzy, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania się .....</b>	<b>125</b>
<b>Tabela 39. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla nazwa substancji w populacji docelowej .....</b>	<b>164</b>

---







---

<b>Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....</b>	<b>166</b>
<b>Tabela 41. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>166</b>
<b>Tabela 42. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej analizy .....</b>	<b>172</b>
<b>Tabela 43. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...</b>	<b>173</b>
<b>Tabela 44. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..</b>	<b>173</b>
<b>Tabela 45. Kryteria Cook.....</b>	<b>174</b>
<b>Tabela 46. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....</b>	<b>174</b>
<b>Tabela 47. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....</b>	<b>174</b>
<b>Tabela 48. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>175</b>
<b>Tabela 49. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....</b>	<b>176</b>

---



## 13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	43
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....	49
	
	65
	
	72
Rysunek 5. Zmiana wyniku 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (podgrupa 6MWT<350 m) [66].....	75
Rysunek 6. Zmiana wyniku 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (podgrupa ADP) [66].....	75
Rysunek 7. Zmiana wyniku 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (w zależności od stopnia nasilenia choroby) [66] .....	76
Rysunek 8. Zmiana wyników 6MWT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (chorzy w wieku 5-6 lat) [66] .....	76
Rysunek 9. Czas do progresji choroby (utrzymującego się 10-% pogorszenia wyniku w 6MWT w porównaniu z wartością początkową) [66] .....	79
Rysunek 10. Zmiana wyniku TFT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (ogółem, podgrupa ADP, podgrupa 6MWT <350 m) [66].....	84
Rysunek 11. Zmiana wyniku TFT w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (chorzy w wieku 5-6 lat) [66].....	85
Rysunek 12. Zmiana siły mięśniowej w badaniu miometrycznym w porównaniu z wartością początkową w czasie 48 tyg. (chorzy w wieku 5-6 lat) [66] .....	89
	
	107

---

[Redacted]	112
[Redacted]	114
[Redacted]	121
[Redacted]	122
[Redacted]	123
[Redacted]	124

---

## 14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery, *Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy*. Pediatrics. 2005; 116: 1569-1573
3. Annexstad E., Lund-Petersen I., Rasmussen M., *Duchenne muscular dystrophy*, Tidsskr Nor Laegeforen. 2014; 134(14): 1361-1364
4. Bendixen R.M., Senesac C., Lott D.J., *Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health*, Health Qual Life Outcomes. 2012 May 22;10:43
5. Blat Y., Blat S., *Drug Discovery of Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy*, J Biomol Screen. 2015 May 14
6. Bray P., Bundy A.C., Ryan M.M., i in., *Health status of boys with Duchenne muscular dystrophy: a parent's perspective*, J Paediatr Child Health. 2011 Aug;47(8):557-62
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®*  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1\\_5\\_10\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf) (data dostępu 27.01.2016)
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna®*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf) (data dostępu 28.01.2016)
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
10. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
11. Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a. *Poradnik dla rodzin*, Dostępne na: [http://pl.care-nmd.eu/userfiles/file/dmd\\_fg2010\\_plprint.pdf](http://pl.care-nmd.eu/userfiles/file/dmd_fg2010_plprint.pdf), wrzesień 2015
12. Eagle M., Baudouin S., Chandler C. i in., *Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation*. Neuromuscul Disord. 2002; 12(10): 926-929

13. European Medicines Agency, *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy*, EMA/CHMP/236981/2011, 2015
14. European Medicines Agency. *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Translarna® (ataluren)*.
15. Ferens-Sieczkowska M. *Dystrofie mięśniowe spowodowane uszkodzeniami białek sarkolemmy i błony podstawnej*. Postępy biologii komórki. 2011; 38(4): 613-628
16. Ferrier H., Bamatter F., Klein D., *Muscular Dystrophy (Duchenne) in a Girl with Turner's Syndrome*, Journal of Medical Genetics 1965, 2, 38-46
17. Finder J., Birnkrant D., Carl J., *Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement*. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 456-465
18. Flanigan K., Dunn D., von Niederhausern A. i in., *Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort*, Hum Mutat. 2009 Dec;30(12):1657-66. doi: 10.1002/humu.21114.
19. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
20. Griggs R., Herr B., Reha A. i in., *Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice*, Muscle Nerve. 2013 Jul;48(1):27-31
21. Henricson E., Abresch R., Han J.J., i in., *The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year, Version 3*. PLoS Curr. 2013 Jul 8 [revised 2013 Jul 8];5
22. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
23. Hull J., Aniapravan R., Chan E. i in., *British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness*. Thorax. 2012; 67 (suppl 1): 1-40
24. Humbertclaude V., Hamroun D., Bezzou K. i in, *Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials*, Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16(2): 149-160

- 
25. Humbertclaude V., Hamroun D., Bezzou K., i in., *Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials*, Eur J Paediatr Neurol. 2012 Mar;16(2):149-60
  26. ICD-10 Version:2010: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/G71>, (data dostępu styczeń 2016)
  27. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
  28. Jędrzejowska M. *Próby terapeutyczne w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a i rdzeniowym zaniku mięśni*. Polski Przegląd Neurologiczny. 2010; 6(supl A): 34-35
  29. Kamińska D., Kuształ M., Świadome i nieświadome zniekształcanie wyników badań naukowych, Polim. Med. 2015, 45, 1, 7–9
  30. Kieny P., Chollet S., Delalande P. i in., *Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011*, Ann Phys Rehabil Med. 2013; 56(6): 443-454
  31. Kinali M., Main M., Eliahoo J. i in., *Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy*, Eur J Paediatr Neurol. 2007; 11(3): 160-166
  32. Kostera-Pruszczyk A. *Glikokortykoidy w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a – standard postępowania*. Neurologia dziecięca. 2001; 20(40): 11-14
  33. Landfeldt E., Lindgren P., Bell C. i in., *The burden of Duchenne muscular dystrophy: an international, cross-sectional study*, Neurology. 2014; 83(6): 529-536
  34. Mah J., Korngut L., Dykeman J. i in., *A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy*, Neuromuscul Disord. 2014; 24(6): 482-491
  35. McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study*, Muscle Nerve. 2013; 48(3): 343-356
  36. McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., *The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study*. Muscle Nerve. 2013; 48(3): 357-368
-

- 
37. McDonald C., Henricson E., Han J. i in., *The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne Muscular Dystrophy*, Muscle Nerve. 2010 Apr;41(4):500-10
  38. McDonald C.M., *Physical Activity, Health Impairments, and Disability in Neuromuscular Disease*, Am J Phys Med Rehabil 2002;81(Suppl):S108 –S120
  39. Moxley R., Pandya S., Ciafaloni E. i in. *Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management*, J Child Neurol. 2010; 25(9): 1116-1129
  40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.
  41. Oświadczenie PTC Therapeutics dotyczące liczby chorych na BMD uczestniczących w *Badaniu 007*
  42. Pangalila R., Bos van den G., Stam H i in., *Subjective caregiver burden of parents of adults with Duchenne muscular dystrophy*, Disabil Rehabil. 2012;34(12):988-96
  43. Passamano L., Taglia A., Palladino A. i in., *Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients*, Acta Myol. 2012; 31(2): 121-125
  44. Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych, <http://www.ptchnm.org.pl/> (data dostępu 26.01.2016 r.)
  45. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
  46. Quinlivan R., Shaw N., Bushby K., *170th ENMC International Workshop: bone protection for corticosteroid treated Duchenne muscular dystrophy. 27-29. November 2009, Naarden, The Netherlands*, Neuromuscul Disord. 2010; 20: 761-769
  47. Rall S., Grimm T., *Survival in Duchenne muscular dystrophy*. Acta Myol. 2012; 31(2): 117-120
  48. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
  49. Ryan N., *Ataluren: first global approval*. Drugs 2014; 74(14): 1709-1714
-

- 
50. Stromberg A., Darin N., Kroksmark A., *What was the age and cause of death in patients with Dchenne muscular dystrophy in Sweden during 2000-2010?* Neuromuscul Disord. 2012; 22(9-10): 880-881
51. Tordrup D., Bertollini R., *Consolidated research agenda needed for health economic evaluation in Europe*, BMJ. 2014 Sep 3;349:g5228
52. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
53. Uzark K., King E., Cripe L., i in., *Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy*, Pediatrics. 2012 Dec;130(6):e1559-66
54. Varni J., Burwinkle T., Seid M., Skarr D., *The PedsQLy 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity*, Ambulatory Pediatrics 2003;3:329-341
55. Vestergaard P., Glerup H., Steffensen B. i in., *Fracture risk in patients with muscular dystrophy and spinal muscular atrophy*, J Rehabil Med. 2001; 33(4): 150-155
56. Yilmaz O., Karaduman A., Topaloğlu H., *Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis*, Eur J Neurol. 2004; 11(8): 541-544
57. Zimowski J., *Analiza DNA w diagnostyce dystrofii mięśniowej Duchenne'a-Beckera*. Postępy Psychiatrii i Neurologii. 1997: 6: 43-48
58. Zwolińska G., Bodzioch M., Drabczyk R., *Choroby układu nerwowo-mięśniowego*, Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Red. P. Gajewski, 2012, s. 2092

### Wytyczne i rekomendacje

59. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D. i in., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*, Lancet Neurol 2010; 9: 77–93
60. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D. i in., *The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care*, Lancet Neurology. 2010; 9(2): 177-189
61. Haute Autorité de Santé, *TRANSLARNA 125, granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 591 4 1), TRANSLARNA 250, granulé pour suspension buvable*
-

*B/30 sachets (CIP: 34009 279 592 0 2), TRANSLARNA 1000 mg, granulé pour suspension buvable B/30 sachets (CIP: 34009 279 593 7 0), 2015*

62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V*, 2015
63. 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
64. PTC Therapeutics, doniesienie prasowe, <http://ir.ptcbio.com/releasedetail.cfm?releaseid=914492>, 21 maja 2015 (data dostępu 04.02.2016)
65. Scottish Medicines Consortium, *Ataluren 125mg, 250mg, 1,000mg granules for oral suspension (Translarna®) SMC No. (1131/16)*, 11 kwietnia 2016

#### **Badania włączone do głównej części analizy:**

66. Bushby K., Finkel R., Wong B. i in., *Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy*, *Muscle and Nerve*. 50 (4) (pp 477-487), 2014
67. European Medicines Agency, *Translarna (ataluren). Procedure No. EMEA/H/C/002720*, 2014
68. Haas M., Vlcek V., Balabanov P. i in., *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*. *Neuromuscular Disorders*. 25 (1) (pp 5-13), 2015
69. PTC Therapeutics, *Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document*, 24.12.2015

#### **Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa:**

70. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna®*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf) (data dostępu 28.01.2016)
71. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 28.01.2016)



72. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Procedure Management and Committees Support Division. Draft agenda for the meeting on 11-14 January 2016*, EMA/PRAC/22240/2016

73. PTC Therapeutics, *Periodic Benefit Risk Evaluation Report for active substance(s): Ataluren*. ATC Code(s): M09ax03, 5.10.2015

**Publikacje uzupełniające (niepełniające kryteriów włączenia):**

74. Campbell C., Shieh P., Sejersen T. i in., *Safety and Tolerability of Ataluren in a Phase 3 Study of Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy* [#P08-150], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016

75. Finkel R., Flanigan K., Wong B. i in., *Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*, PLoS ONE. 8 (12) (no pagination), 2013

76. Goemans N., Campbell C., McDonald C. i in., *ACT DMD: Effect of Ataluren on Timed Function Tests (TFTs) in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy* [#P08-147], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016

77. Kirschner J., Luo X., Elfring G. i in., *Results of North Star Ambulatory Assessments (NSAA) in the Phase 3 Ataluren Confirmatory Trial in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (ACT DMD)* [#P08-151], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016

78. McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study*, Muscle and Nerve. 48 (3) (pp 343-356), 2013

79. McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., *The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study*, Muscle & nerve YR: 2013 VL: 48 NO: 3 PG: 357-68

80. McDonald C., Sweeney H., Luo X. i in., *Use of the Six Minute Walk Distance (6MWD) Across Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Studies* [#P08-149], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016

81. McDonald C., Tulinius M., Finkel R. i in., *Ataluren: An Overview of Clinical Trial Results in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy* [#P08-148], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016

82. Peay H., Tibben A., Fisher T. i in., *Expectations and experiences of investigators and parents involved in a clinical trial for Duchenne/Becker muscular dystrophy*, Clinical Trials. 11 (1) (pp 77-85), 2014
83. Quinlivan R., Lu X., Elfring G. i in., *Ataluren Confirmatory Trial in DMD: Effect of Ataluren on Activities of Daily Living in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy* [#P08-146], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:**

84. Blat Y. Blat S., *Drug discovery of therapies for Duchenne muscular dystrophy*, Journal of Biomolecular Screening. 20 (10) (pp 1189-1203), 2015
85. Bushby K. Connor E., *Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: Report from International Working Group meetings*, Clinical Investigation. 1 (9) (pp 1217-1235), 2011
86. Nelson S., Crosbie R., Miceli M., Spencer M., *Emerging genetic therapies to treat Duchenne muscular dystrophy*, Current Opinion in Neurology. 22 (5) (pp 532-538), 2009
87. Zhou G., Xie H., Zhang S., Yang Z., *Current understanding of dystrophin-related muscular dystrophy and therapeutic challenges ahead*, Chinese Medical Journal. 119 (16) (pp 1381-1391), 2006

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:**

88. Finkel R., Flanigan K., Wong B. i in., *Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*, PLoS ONE. 8 (12) (no pagination), 2013
89. McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study*, Muscle and Nerve. 48 (3) (pp 343-356), 2013
90. McDonald C., Henricson E., Abresch R. i in., *The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study*, Muscle & nerve YR: 2013 VL: 48 NO: 3 PG: 357-68
91. Peay H., Tibben A., Fisher T. i in., *Expectations and experiences of investigators and parents involved in a clinical trial for Duchenne/Becker muscular dystrophy*, Clinical Trials. 11 (1) (pp 77-85), 2014h