

Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2019_062 Ataluren (Translarna) til
behandling av Duchennes
muskeldystrofi hos ambulatoriske
pasientar

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23-04-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene knytt til systemet kalla «Nye Metoder». Samla skal nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta bidra til rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering er ei systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar. For legemiddel vil det oftast dreie seg om budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og alvorsgrad, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert som ein kostnad-effektbrøk.

I nokre saker er det bestilt ei forenkla metodevurdering, til dømes avgrensa til ei oppsummering av effekt og sikkerheit, eller ei etablering av relativ effekt. Rapporten frå Statens legemiddelverk vil i desse tilfella ofte bli supplert av eit prisnotat frå Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemiddel.

Det er alltid innehavar av marknadsføringsløyvet, MT, til legemiddelet som har bevisbyrden knytt til dokumentasjon for effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemiddelet. Dersom det er behov kan Legemiddelverket innhente tilleggsopplýsningar og rettleie MT-innehavar i prosessen.

Legemiddelverket vurderer ikkje balansen mellom nytte og risiko som allereie er utgreidd av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, i samband med utferdig av marknadsføringsløyvet. Informasjon om denne prosessen kan ein finnes hos EMA.

Metodevurdering av legemiddel skal støtte oppunder kvalifiserte avgjerder om eventuell innføring og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i systemet for nye metodar, men rapporten vår inngår som ein del av grunnlaget i totalvurderinga til beslutningstakaren, Beslutningsforum. I denne vurderinga inngår også skjønsmessige omsyn, særleg knytt til usikkerheit og budsjettkonsekvensar.

Alle metodevurderingane våre blir publiserte, og rapportane er tilgjengelege for alle (www.legemiddelverket.no).

SAMANDRAG: VURDERING AV TRANSLARNA (ATALUREN)

Kva er Translarna (ataluren)?

Translarna (ataluren) er eit legemiddel til pasientar med muskelsjukdommen Duchennes muskeldystrofi. Pasientar med denne sjukdommen har manglar i produksjonen av dystrofin, eit viktig muskelprotein. Duchennes muskeldystrofi kan skuldast mange forskjellige genfeil, og Translarna kan nyttast av pasientar med ein genfeil kalla nonsense-mutasjon. Hos pasientar med denne genfeilen blir det produsert eit ufullstendig dystrofinprotein, og Translarna gjer det mogeleg for cellene å produsere eit funksjonelt protein. Translarna skal brukast i tillegg til dagens standardbehandling.

Kor alvorleg er Duchennes muskeldystrofi?

Duchennes muskeldystrofi er ein alvorleg, sjeldan sjukdom som neste berre rammar gutar og fører til gradvis tap av muskelfunksjon. Gutar med sjukdommen kan vise noko forseinka motorisk utvikling frå spedbarsalder, og mange begynner ikkje å gå sjølv før nærare toårsalder. Frå treårsalder kan gutane ha vaggande gange og problem med å springe, hoppe, klatre og bevege seg i ulendt terreng. Den motoriske utviklinga flatar vanlegvis ut ved fire- til seksårsalder, og pasientane mister etter kvart evna til å gå og blir avhengige av rullestol. Dette skjer vanlegvis når gutane er mellom 10 og 15 år, men det er forskjellar i kor fort sjukdommen utviklar seg. Om lag ein tredel av personar med Duchennes muskeldystrofi har også problem relatert til språk og læringsevne. Etter kvart fører svekka muskulatur i overkroppen til at ryggstøyla synk noko saman, såkalla skoliose, og pasientane kan utvikle hjerte- og lungeproblem. Mange treng etter kvart pustehjelp og dei fleste som er ramma av sjukdommen døyr rundt 30-årsalder.

Kva pasientgruppe er aktuell for behandling med Translarna?

Det er berre pasientar med nonsense-mutasjonar som vil kunne ha effekt av behandling med Translarna. Før ein starter med behandlinga må pasientane derfor ta ein genetisk test som stadfester at sjukdommen skuldast denne genfeilen. Duchennes muskeldystrofi er i utgangspunktet ein sjeldan sjukdom og pasientar med nonsense-mutasjonar utgjer berre 10-15 % av tilfella. Pasientane må også vere minst to år gamle når behandlinga startar. Translarna er heller ikkje godkjent til behandling av pasientar som har mista gangfunksjonen, og følgeleg er det berre pasientar som har muskelstyrke nok til å gå som er aktuelle for å starte med behandling. I dag er det ■■■ gutar i Noreg som etter desse føresetnadene er aktuelle for Translarna-behandling, og det er venta at det vidare vil tilkomme eit nytt tilfelle om lag annakvart år.

Kva nytte har Translarna?

Pasientar med Duchennes muskeldystrofi har i dag eit tverrfagleg behandlingstilbod kor både medikamentell behandling og heilskapleg habilitering spelar viktige roller. Sidan behandlinga er samansett og sjukdomsutviklinga til pasientane varierer, er det vanskeleg å skilje ut effektar av enkeltkomponentar og dermed vite kva som har mest å seie for utviklinga til pasienten. Det finst i dag

Kva er ei metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderingar [her](#).

Kva meiner vi med eit *godt leveår*? Du kan lese meir om kva vi meiner med eit godt leveår [her](#).

Kva er Duchennes muskeldystrofi? Du kan lese om sjukdommen på [helsenorge.no](#).

ingen legemiddel som kan gjere pasientane heilt friske, og målet med behandlinga er derfor å bevare muskelfunksjonen så lenge som mogeleg og gi betre overleving og livskvalitet. Verknadsmekanismen til Translarna tilseier at behandling fører til at det blir produsert meir funksjonelt dystrofin. Sidan dette er sentralt for å bevare muskelfunksjonen lengst mogeleg, er det ønskeleg å starte opp behandling med Translarna tidleg i barnealder og behandle pasientane minst fram til dei mister gangfunksjonen.

Korleis er nytten av behandlinga undersøkt?

Nytten av Translarna er hovudsakleg undersøkt i to korte kliniske studiar kor pasientane enten blei trekte ut til å bli behandla med Translarna eller med narremedisin, placebo. Totalt deltok i overkant av 400 pasientar i alderen 5-20 år i studiane og effekten blei mellom anna undersøkt ved å måle kor langt pasientane klarte å gå på 6 minutt etter at dei hadde fått behandling i om lag 11 månader.

Hovudanalysane frå begge studiane viste at det ikkje var ein statistisk signifikant forskjell mellom pasientane som hadde fått Translarna og dei som hadde fått narremedisin, men dei som hadde fått Translarna kunne i gjennomsnitt gå litt lenger. Vidare analysar viste at forskjellen var størst for pasientar som allereie hadde starta å tape gangfunksjonen då studien starta, og at Translarna truleg har ein positiv effekt på nokre andre funksjonsmål slik som tida det tar å gå opp og ned 4 trappetrinn og tid det tar å springe/gå 10 meter.

I tillegg til dei to hovudstudiane er det utført fleire oppfølgingsstudiar og det er samla inn data for pasientar som i dag blir behandla med Translarna i klinisk praksis. Desse datakjeldene kan gi informasjon om korleis Translarna blir nytta i klinisk praksis og om biverknader ved bruk av Translarna, men sidan alle pasientane i desse tilleggsstudiane har fått Translarna og ingen narremedisin, manglar ein samanlikningsgrunnlag mot dagens behandling. Det er følgeleg ikkje mogeleg å vurdere korleis sjukdomsutviklinga ville vore dersom pasientane ikkje fekk behandling med Translarna. Som eit alternativt samanlikningsgrunnlag har legemiddelfirmaet PTC Therapeutics utført statistiske analysar mot andre studiar av pasientar med Duchennes som ikkje har fått behandling med Translarna.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiane som legemiddelfirmaet PTC har sendt inn, og kliniske ekspertar i Noreg har komme med innspel til vurderinga. Sjølv om hovudresultata i dei kliniske studiane ikkje er statistisk signifikante, meiner Legemiddelverket at resultata frå studiane samla sett viser ein trend som tilseier at Translarna-behandling *kan* gi ein effekt som kan vere relevant for dagleg fungering for pasientar med Duchennes muskeldystrofi. Studiane har likevel fleire store svakheiter og resultata gir ikkje grunnlag for å vurdere langtidseffekten av Translarna. Dette gjer at det ikkje er mogleg å sei noko om storleiken på den kliniske effekten når Translarna nyttast til behandling over eit svært mykje lenger tidsrom enn i dei kontrollerte kliniske studiane.

Ved ein sjukdom som Duchennes kor svært mange faktorar spelar inn på effekten av behandlinga, er det ikkje mogeleg å vite om resultata frå dei statistiske samanlikningane, som legemiddelfirmaet PTC har utført mellom pasientar som har fått Translarna og pasientar frå andre studiar, skuldast behandlinga med Translarna eller andre forskjellar mellom pasientgruppene som blir samanlikna. Sjølv om dei statistiske analysane viser at pasientane som har fått Translarna er eldre når dei taper gangfunksjonen enn

pasientane dei samanliknast med, gir altså ikkje analysane grunnlag for å vurdere om dette skuldast at pasientane har fått Translarna eller andre forhold.

Sidan det er stor usikkerheit knytt til effekten av Translarna, er det nødvendig med ytterlegare kliniske studiar for å kunne sei noko om storleiken på effekt og avgjere om behandling med Translarna gir klinisk relevant nytte for pasientgruppa.

Kva kostar Translarna?

Kostnaden for Translarna er avhengig av vekta til pasienten og behandlinga blir dyrare jo meir pasienten veg. For eitt års legemiddelbehandling med Translarna for ein gjennomsnittleg fireåring har Legemiddelverket rekna at prisen vil vere om lag 2,5 millionar kroner. Til samanlikning er prisen om lag 5,6 millionar kroner for ein gjennomsnittleg tolvåring. Sjukehusa kan få rabattar på desse prisane og dei reelle legemiddelkostnadane vil då vere lågare.

Kva er forholdet mellom nytte og kostnad?

I denne vurderinga har oppdraget til Legemiddelverket vore å oppsummere effekt og kostnadar ved behandling med Translarna. Vi har derfor ikkje rekna på forholdet mellom nytte og kostnad ved behandlinga.

Kven avgjer om Translarna skal takast i bruk?

Beslutningsforum for «Nye metoder» fattar den endelege avgjerda om innføring av nye behandlingar i norske sjukehus. Legemiddelverkets rolle i evalueringa av sjukehusmedisin er å vurdere dokumentasjonen som er sendt inn av legemiddelfirmaet og gi eit grunnlag for å vurdere forholdet mellom nytte og kostnad ved behandlinga. Kor mykje det norske samfunnet er villig til å betale for eit legemiddel er avhengig av kor alvorleg sjukdommen er.

INNHALD

FORORD.....	2
SAMANDRAG: VURDERING AV TRANSLARNA (ATALUREN)	3
INNHALD	6
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 DUCHENNES MUSKELDYSTROFI.....	11
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	12
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.4 BEHANDLING AV DUCHENNES MUSKELDYSTROFI.....	13
1.4.1 <i>Behandling med ataluren</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
1.4.3 <i>Plassering av ataluren i behandlingstilbødet</i>	15
1.4.4 <i>Komparator</i>	15
1.4.5 <i>Behandling med glukokortikoid</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR	18
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	29
3.3 KOMPARATOR.....	30
3.4 UTFALLSMÅL	33
3.4.1 <i>Effekt</i>	33
3.4.2 <i>Biverknader</i>	39
4 BUDSJETTKONSEKVENSAER	41
5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	44
REFERANSER	46

VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT49

LOGG

Bestillings-ID:	<i>2019_062: Behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter</i>
Ordlyd i bestilling:	Forenklet metodevurdering med fokus på klinisk effekt og kostnader ved Statens legemiddelverk for ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter
Forslagstiller:	Bestillerforum RHF
Legemiddelfirma:	PTC Therapeutics
Preparat:	Translarna
Verkestoff:	Ataluren
Indikasjon:	Behandling av Duchenne muskeldystrofi som resultat av nonsense-mutasjon i dystrofingenet, hos ambulatoriske pasienter >2 år. Tilstedeværelsen av nonsense-mutasjon i dystrofingenet bør fastslås ved genetiske prøver.
ATC-nr:	M09AX03
Prosess	
Dato for marknadsføringsløyve for indikasjonsutviding	31-01-2019 (vilkårsbunden)
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-04-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-12-2020
Klinikarar kontakta første gang	18-12-2020
LIS kontakta første gang av Legemiddelverket	04-01-2021
Legemiddelverket bede om ytterlegare dokumentasjon	05-01-2021, 21-01-2021, 04-02-2021, 23-02-2021, 25-02-2021
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07-01-2021, 02-02-2021, 17-02-2021, 25-02-2021, 08-03-2021
Rapport ferdigstilt:	23-04-2021
Saksbehandlingstid:	142 dagar kor 40 dagar i ventetid for ytterlegare opplysningar frå legemiddelfirma. Dette inneber ei reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 102 dagar.
Saksutgreiar:	Gudrun Seeberg Boge
Kliniske ekspertar:	Arvid Heiberg (OUS), Magnhild Rasmussen (OUS), Espen Lien (St.Olavs hospital) og Sean Wallace (OUS)
Kliniske ekspertar har bidrege med avklaringar av sentrale føresetnader i vurderinga (mellom anna dagens behandling, pasientgrunnlag og relevansen av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarleg for innhaldet i rapporten. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i noko konsensusprosess eller hatt nokon «peer-review» funksjon ved utarbeiding av rapporten.	

ORDLISTE

6MWD	6 minutes walking distance
6MWT	6 minutes walk test
ACE	Angiotensinkonverterende enzym
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apoteka sin utsalspris
BMD	Beckers muskeldystrofi
CINRG	The Cooperative International Neuromuscular Research Group
CK	Kreatininkinase
DMD	Duchennes muskeldystrofi
EMA	European Medicines Agency (det europeiske legemiddelbyrået)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp RH, divisjon Legemidler
MVA	Meirverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
nmDMD	Nonsense-mutasjon Duchennes muskeldystrofi
PASS	Post-approval safety study
RHF	Regionalt helseføretak
STRIDE	Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderinga blir ataluren (Translarna) vurdert til behandling av ambulatoriske pasientar med nonsense-mutasjon Duchennes muskeldystrofi (nmDMD). Legemiddelverket har gjennomført ei forenkla metodevurdering, med *vurdering* av relativ effekt, sikkerheit og kostnadar ved bruk av ataluren samanlikna med dagens standardbehandling. Utgreiinga tar utgangspunkt i aktuell bestilling (ID2019_062 ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasientar) frå Bestillerforum RHF.

Ataluren fekk vilkårsbunden marknadsføringsløyve (conditional marketing authorisation) 31.07.2014 basert på ein randomisert, placebokontrollert fase 2-studie, 007-studien. Vilråa for godkjenninga var at PTC Therapeutics (i det vidare PTC) leverte ytterlegare dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelbyrået, EMA, skal årleg evaluere all ny tilgjengeleg informasjon om legemidlet. Basert på data frå ein randomisert, placebokontrollert fase 3-studie, 020-studien, som blei pålagt av EMA, blei det vilkårsbundne marknadsføringsløyvet fornya 09.01.2017 og er etter dette fornya årleg. På bakgrunn av resultatata frå 020-studien stilte EMA krav om at det skulle gjennomførast ytterlegare ein klinisk placebokontrollert studie på 18 månader etterfølgd av 18 månaders ublinda behandling, 041-studien. Resultata frå denne studien skal rapporterast til EMA seinast i september 2021.

Fram til 2019 var indikasjonen til ataluren avgrensa til å gjelde barn frå 5 års alder, men basert på data frå ein 4-vekers farmakokinetikkstudie av barn mellom 2 og 5 år, 030-studien, fekk ataluren den 31.01.2019 utvida indikasjon ned til barn frå og med 2 års alder. PTC søkte i 2019 også om utviding av indikasjonen til å gjelde ikkje-ambulatoriske pasientar basert på spirometridata frå ein einarma oppfølgingsstudie, 019-studien, samanlikna mot ei kontrollgruppe frå registerdata, CINRG¹. Det europeiske legemiddelbyrået meinte at kvaliteten på data frå studien og samanlikninga med registerdata ikkje var eigna til å vurdere den kliniske effekten av ataluren til ikkje-ambulatoriske pasientar og søknaden blei avslått.

I 2017 sendte PTC inn ein søknad for metodevurdering av ataluren til Statens legemiddelverk, men trakk søknaden innan saka var ferdigbehandla. Sidan det ikkje var krav til at legemiddel som fekk tilskot etter individuell stønad for sjeldne sjukdommar skulle oppfylle prioriteringskriteria, har atalurenbehandling til enkeltpasientar sidan 2015 blitt finansiert gjennom individuell stønad på blå resept etter søknad til Helfo. I februar 2019 blei finansieringsansvaret for ataluren overført til dei regionale helseføretaka, som betyr at vidare forskrivning føregår i spesialisthelsetenesta gjennom H-resept-ordninga. I 2019 blei det utarbeida eit metodevarsel for ataluren til behandling av ambulatoriske pasientar med nmDMD, og i april 2019 blei bestillingsordlyden som er sitert i første avsnitt bestemd av Bestillerforum.

Denne metodevurderinga baserer seg på dokumentasjon innsendt av PTC. Legemiddelverket mottok først dokumentasjon i saka 26.06.2020, men motteken dokumentasjon hadde vesentlege manglar og var ikkje i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for innsending av dokumentasjon til metodevurdering. Etter

¹ The Cooperative International Neuromuscular Research Group

eit møte mellom Legemiddelverket og PTC 05.10.2020, ønskte PTC å sende inn dokumentasjon på nytt. Ny dokumentasjon i saka blei mottatt av Legemiddelverket 02.12.2020 og det er denne oppdaterte dokumentasjonen som ligg til grunn for metodevurderinga.

1.2 DUCHENNES MUSKELDYSTROFI

Duchennes muskeldystrofi, DMD, er ein alvorleg muskelsjukdom som nesten berre rammar gutar. Sjukdommen skuldast ein mutasjon i DMD-genet, som sit på X-kromosomet. Mutasjonen rammar produksjonen av proteinet dystrofin, som er nødvendig i oppbygginga av muskelceller. Over tid fører mangelen på dystrofin til at muskelcellene blir øydelagde. Til nå er det påvist over 7000 unike mutasjonar i DMD-genet (1). Duchennes muskeldystrofi blir saman med ein mildare fenotype, Beckers muskeldystrofi, BMD, omtala som dystrofinopatiar. Mutasjonar som forstyrrar leseramma ved translasjon av mRNA til protein, gir som regel stor eller total mangel på funksjonelt dystrofin og den alvorlege DMD-fenotypen, mens mutasjonar som ikkje påverkar leseramma, oftare gir produksjon av eit delvis fungerande protein og den mildare BMD-fenotypen (2). Sjukdommane blir nokre gonger omtala og forkorta saman som DBMD. I tråd med ordlyden frå Bestillerforum RHF brukast DMD i det vidare som omgrep for pasientgruppa med dystrofinopatiar som er aktuelle for denne metodevurderinga.

Symptoma ved DMD viser seg som gradvis tap av muskelfunksjon, og forseinka motorisk utvikling er den vanlegaste årsaken til at norske gutar kjem til utgreiing for DMD (3). Frå rundt tre års alder er det vanleg å sjå vaggande gange, og barna får aukande problem med å springe, hoppe, klatre opp og ned trapper og bevege seg i ulendt terreng. Dei blir også raskare slitne av fysisk aktivitet enn andre barn. Den motoriske utviklinga vil vanlegvis stoppe opp i fire- til seksårs alderen og utan behandling med glukokortikoid mister gutane vanlegvis evna til å gå før 13 års alder (1).

Muskelsvikten rammar etterkvart også muskulatur i armar og overkropp. Tap av gangfunksjon og redusert muskelstyrke i overkroppen fører vanlegvis til at det blir utvikla skeiv ryggstøyle (skoliose). Skoliose er ein alvorleg komplikasjon som mellom anna kan gi respirasjonsproblem og problem med å sitte. I tillegg påverkar muskelsvikten respirasjonsmuskulatur og hjertemuskelvev og gir etter kvart hjerterytmeforstyringar, nedsett lungefunksjon og auka risiko for luftvegsinfeksjonar. Om lag ein tredel av pasientar med DMD har også ulike vanskar med språk, intellektuell utvikling og læring.

Betring i behandlingstilbodet gjennom meir bruk av glukokortikoid, hjertemedisin, respirasjonsstøtte, tettare oppfølging og ikkje-medikamentelt støttetilbod, har gitt ein betydeleg auke i forventa levealder hos gutar med DMD dei seinaste tiåra. Mens det i eldre litteratur blei rapportert om ein gjennomsnittleg levealder på rundt 18 år, fann ein nyleg publisert metaanalyse ein median levealder på rundt 30 år for pasientar som får respirasjonsstøtte (4).

Hos 10-15 % av gutar med DMD er mutasjonen ein såkalla nonsense-mutasjon som fører til eit prematurt stoppkodon. Dette gjer at translasjonen (omsettinga frå mRNA til protein) i ribosoma blir avbroten før ein har fått danna eit funksjonelt protein. Ataluren verker spesifikt på nonsense-mutasjonar, og det er derfor berre pasientar med nonsense-mutasjon DMD, nmDMD, som er aktuelle for denne metodevurderinga.

1.2.1 Pasientgrunnlag

På verdsbasis er det angitt at DMD rammar om lag 1 per 3600-9000 levandefødde gutar (5). Ein metaanalyse har funne ein global prevalens av DMD på 4,8 per 100 000 menn, og 12,6 per 100 000 for gutar under 18 år (5). Tilgjengeleg litteratur tilseier at 10-15 % av den totale DMD-populasjonen ventast å ha nonsense-mutasjonar (6), og det er denne pasientgruppa som er relevant for denne metodevurderinga. Ein publikasjon av Annexstad et al. (2019) skildrar norske pasientar med DMD under 18 år (3). Tal frå publikasjonen tilseier at det i 2018 var 94 pasientar i alderen 2-18 år med DMD i Noreg, og 11 % av gutane hadde nmDMD. Opplysningar PTC har innhenta tilseier at [REDACTED] av pasientane med nmDMD i Noreg fell innanfor indikasjonen til ataluren, det vil seie at dei er ambulatoriske pasientar over 2 år. [REDACTED] Basert på førekomsten dei seinare åra meiner PTC at det kan ventast at talet på pasientar med nmDMD som er aktuelle for behandling vil auke med ein pasient annakvart år framover.

Klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med meiner ein har god oversikt over pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med ataluren i norsk klinisk praksis og vurderer anslaget frå PTC som realistisk. Klinikarane fortel også at det i dag både er ambulatoriske og ikkje-ambulatoriske pasientar som mottok behandling med ataluren i klinisk praksis. Kor mange pasientar som mottok behandling vil følgeleg avhenge av når behandlinga blir starta og avslutta, men bestillinga for denne metodevurderinga er, i tråd med indikasjonsordlyden til ataluren, avgrensa til å berre gjelde ambulatoriske DMD-pasientar. Basert på innspela over reknar Legemiddelverket med at det i dag er [REDACTED] pasientar som fell innanfor indikasjonen til ataluren. Vi legg vidare til grunn at det vil tilkomme ein ny pasient annakvart år. Dersom ein reknar med at berre ambulatoriske pasientar blir behandla og den gjennomsnittlege behandlingstida er 8 år, vil i snitt 4 pasientar til ei kvar tid vere aktuelle for behandling med ataluren i norsk klinisk praksis.

Dersom offentlig finansiering av ataluren blir vidareført og praksisen med behandling av både ambulatoriske og ikkje-ambulatoriske pasientar fortset, vil talet på pasientar som til ei kvar tid står på behandling bli vesentleg høgare enn dersom behandlinga blir avslutta når pasientane mister gangfunksjonen slik vi har lagt til grunn her. I budsjettberekningane har vi tatt omsyn til dagens faktiske behandlingssituasjon kor både ambulatoriske- og ikkje-ambulatoriske pasientar får behandling, sjå kapittel 4.

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteria skal vurderast opp mot alvorsheden til den aktuelle sjukdommen. Alvorsheden kan påverke om ein vurderer at kostnadane står i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Dette kriteriet får berre betyding når kostnadseffektivitet blir dokumentert ved hjelp av ein kostnad-per-QALY-analyse.

Duchennes muskeldystrofi er ein ikkje-kurativ, kronisk og progredierande sjukdom som medfører tidleg invaliditet og død. Legemiddelverket meiner følgeleg at DMD er ein svært alvorleg sjukdom, men sidan dette er ei forenkla metodevurdering med formål å vurdere relativ effekt, sikkerheit og kostnader av ataluren samanlikna med dagens standardbehandling, har ikkje Legemiddelverket utført tentative utrekningar av alvorsheden.

1.4 BEHANDLING AV DUCHENNES MUSKELDYSTROFI

1.4.1 Behandling med ataluren

- Indikasjon
Behandling av Duchenne muskeldystrofi som eit resultat av nonsense-mutasjon i dystrofingenet, hos ambulatoriske pasientar i alderen 2 år og eldre. Nonsense-mutasjon i dystrofingenet bør fastsetjast ved genetiske testar.
- Verknadsmekanisme
Ein nonsense-mutasjon i DNA resulterer i eit prematurt stoppkodon i mRNA som gir sjukdom ved at avlesinga blir avslutta før eit full-lengde dystrofinprotein har blitt laga. Ataluren mogeleggjør ribosomal gjennomlesing av mRNA som inneheld eit prematurt stoppkodon, noko som gir produksjon av et full-lengde protein.
- Dosering
Ataluren skal administrerast oralt 3 gangar dagleg og kjem i doseposar på 125, 250 og 1000 mg. Den første dosen skal gis om morgonen, den andre om ettermiddagen og den tredje om kvelden. Anbefalt doseintervall er 6 timar mellom morgon- og ettermiddagsdosen, 6 timar mellom ettermiddags- og kveldsdosen, og 12 timar mellom kveldsdosen og den første dosen neste dag. Den anbefalte dosen er 10 mg/kg kroppsvekt om morgonen, 10 mg/kg kroppsvekt om ettermiddagen, og 20 mg/kg kroppsvekt om kvelden (total døgndose 40 mg/kg kroppsvekt).
- Biverknader
Dei vanlegaste biverknadene i to placebokontrollerte studiar (n=232) var oppkast, diaré, kvalme, hovudverk, smerter i øvre mageregion og flatulens. Førekomsten av desse biverknadane var ≥5 % av alle ataluren-behandla pasientar. Éin av 232 (0,43 %) pasientar behandla med ataluren avbrøyt behandlinga grunna forstopping. Sikkerheitsdata frå 28 vekers behandling viste ein liknande sikkerheitsprofil for ataluren hos pasientar på 2–5 år samanlikna med pasientar som er 5 år og eldre. Biverknadane var generelt av mild eller moderat alvorsgrad, og ingen behandlingsrelaterte alvorlege biverknader blei rapportert blant pasientar behandla med ataluren.

For ytterlegare informasjon visast det til preparatomtalen til Translarna (7).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalingar/norsk klinisk praksis

Det finst ikkje nasjonalt handlingsprogram eller behandlingsretningslinjer for DMD i Noreg, men innspel frå klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med tilseier at behandlinga i Noreg følger internasjonale anbefalingar. Internasjonale behandlingsanbefalingar, «central care recommendations», blei først publiserte i 2010 (8, 9) og er i 2018 oppdaterte med tre publikasjonar som dekker ulike aspekt ved behandlinga (10-12).

Det finst i dag ingen kurativ behandling mot DMD, men det er dokumentert at behandling med glukokortikoid betrar muskelstyrke og motorisk funksjon på kort sikt (13). Det ser også ut til at behandling med glukokortikoid utset påverknaden på hjerte- og respirasjonsmuskulatur, og reduserer utviklinga av skoliose (14), men det manglar langtidsdata frå kontrollerte kliniske studiar (13, 15). I tillegg til

glukokortikoid blir også mellom anna hjertemedisin (t.d. ACE²-hemmarar og betablokkarar) nytta, samt at ventilasjonsstøtte og optimal ernæring er svært viktig. Ved sida av medikamentell behandling utgjer tverrfagleg oppfølging og habilitering det viktigaste tilbodet til pasientane og familiane deira. Sjå Tabell 1 for ei forenkla oversikt over elementa som inngår i behandlingstilbodet ved DMD.

Tabell 1. Oppfølging i ulike fasar av Duchennes muskeldystrofi (modifisert frå (16))

	Fase 1: PRESYMPTOMATISK Kan diagnostiserast i dette stadiet dersom ein tilfeldig finn auka CK eller ved kjende tilfelle i familien Kan vise forsinka utvikling, men ingen unormal gange	Fase 2: TIDLEG GANGFASE Gowers' manøver Vaggande gange Kan vere tågjengar Kan gå opp trapper	Fase 3: SEIN GANGFASE Tiltakande problem med å gå Mister evna til å gå trapper og reise seg frå golvet	Fase 4: TIDLEG IKKJE- GÅANDE FASE Kan klare å bevege rullestol sjølv ei stund Klarer å oppretthalde kroppsholdning Kan utvikle skoliose	Fase 5: SEIN IKKJE- GÅANDE FASE Tiltakande avgrensa funksjon i armar og hender og problem med å oppretthalde kroppsholdning
DIAGNOSE	Krev diagnostiske testar og genetisk rettleiing		Vanlegvis diagnostisert før denne fasen med mindre diagnosen er forsinka av andre årsaker (t.d. anna samtidig sjukdom)		
NEVROMUSKULÆR OPPFØLGING	Planlegge for forventa framtidig utvikling Sikre at fullt vaksinasjonsprogram blir gjennomført	Overvaking for å følgje med på om sjukdommen utviklar seg som forventa Vurdere funksjon, styrke og bevegelighet minst kvart halvår for å definere sjukdomsfase og behov for behandling med glukokortikoid, justering av steroidbehandlinga og tiltak ved biverknader			
HABILITERING	Opplæring og støtte Førebyggjande tiltak for å oppretthalde muskeltøyelegheit/avgrense kontrakturer Oppmuntre til passande trening/aktivitet Hjelp til funksjon og deltaking Rettleiing og tilbod om tilpassa hjelpemiddel og tilrettelegging i barnehage/skule Utarbeide individuell plan		Vidareføre tidlegare tiltak Tilpasse rullestol, sete, hjelpemiddel og tiltak som gjer det mogeleg med maksimal uavhengigheit i daglege aktivitetar, funksjon og deltaking		

² Angiotensinkonverterande enzym

ORTOPEDISK OPPFØLGING	Ortopedisk kirurgi sjeldan nødvendig		Vurdere mogelegheiter for kirurgi ved akillesenekontrakturer i nokre situasjonar	Overvake skolioseutvikling. Kirurgi med posterior spinafusjon i nokre situasjonar. Vurdere behandling for fotfeilstillingar for betre posisjonering i rullestol
OPPFØLGING AV LUNGER	Normal pustefunksjon Sikre full vaksinasjon	Liten risiko for pusteproblem Overvake utvikling		Aukande risiko for pusteproblem Sette i verk utredning av pustefunksjon Aukande risiko for pusteproblem Sette i verk utredning og behandling av respirasjonssvikt
OPPFØLGING AV HJERTET	Ekkokardiografi ved diagnose eller før 6-års alder	Maksimalt 2 år mellom undersøkingar fram til 10-års alder, deretter årleg	Overvaking som hos den yngre gruppa Aukande risiko for hjerteproblem med alder; krev behandling sjølv ved manglande symptom Sette i verk vanlege hjertesviktiltak ved sviktende funksjon	
OPPFØLGING AV MAGE OG TARM	Overvake normal vektutvikling i forhold til alder Ernæringsvurdering og tiltak dersom over- eller undervektig			Merksemd på mogelege svelgvanskar
PSYKOSOSIAL OPPFØLGING	Støtte til familien Tidleg vurdering og tiltak for utvikling, læring og åtferd	Vurdering og tiltak for læring, åtferd og mestring Styrke sjølvstende og sosial utvikling Utarbeide individuell opplæringsplan		Planlegge overføring til vaksenmedisin og vaksenhabilitering

Forkortingar: CK – kreatininkinase

Det kliniske miljøet Legemiddelverket har konferert med har forklart at ein i Noreg etterstrev å følge dei internasjonale behandlingsanbefalingane; desse blir sett på som optimal behandling for pasientar med DMD. Vellukka behandling av sjukdommen krev samhandling på tvers av ulike fagfelt og tilbodet må tilpassast kvar enkelt pasient (10). Det er behova til pasienten som avgjer kva for behandling pasienten får.

1.4.3 Plassering av ataluren i behandlingstilbodet

Verknadsmekanismen til ataluren og innspel frå kliniske ekspertar tilseier at ataluren vil komme i tillegg til dagens behandling for pasientar med nmDMD. Mutasjonsstatus hos pasienten påverkar i liten grad behandlingstilbodet. Det er ikkje venta at innføring av ataluren vil endre dette, og ataluren vil komme som tillegg til anna behandling.

1.4.4 Komparator

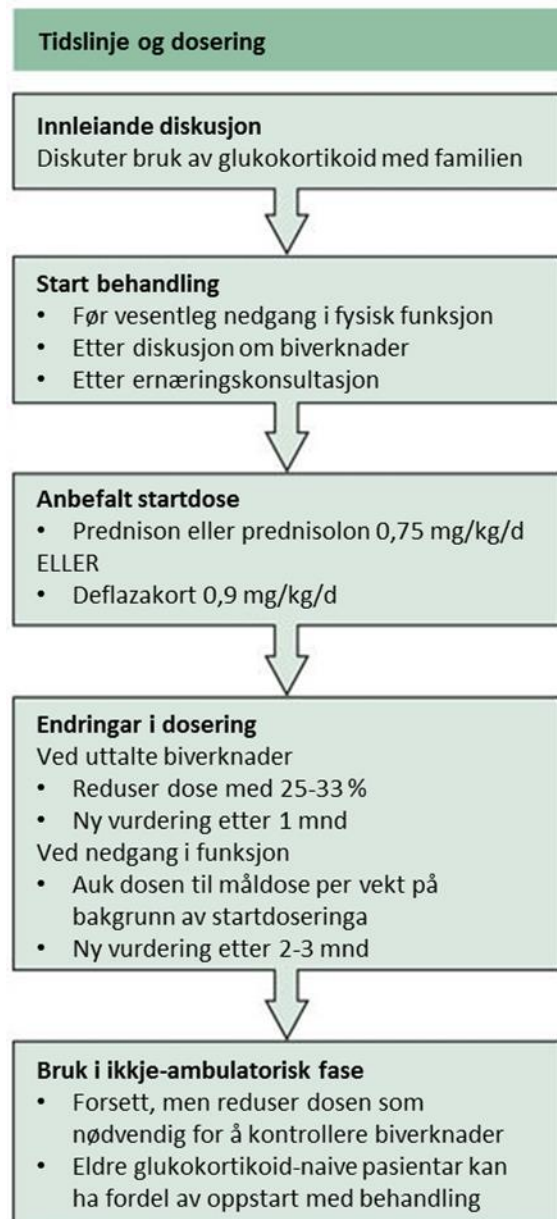
Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at standard støttebehandling med glukokortikoid og tverrfagleg oppfølging er komparator for denne metodevurderinga. Sjå Tabell 1 for oversikt over elementa som inngår i støttebehandlinga av DMD.

1.4.5 Behandling med glukokortikoid

Kortikosteroid, det vil seie steroidhormona som blir produserte i binyrebarken, kan ha glukokortikoid og/eller mineralkortikoid aktivitet. Dei relevante legemidla som blir nytta til behandling av nevromuskulære sjukdommar, prednison, prednisolon og deflazakort, har i all hovudsak glukokortikoid verknad. Det er også desse glukokortikoide legemidla som er studerte og blir brukt til behandling av DMD. Ingen glukokortikoide legemiddel har marknadsføringsløyve til bruk hos pasientar med DMD i Noreg eller Europa, men deflazakort har sidan 2017 hatt indikasjon til behandling av pasientar med DMD frå 5 år i USA (17).

Glukokortikoide legemiddel har eit breitt spekter av ulike verknader. Sjølv om dei eksakte mekanismane som bidreg til å oppretthalde styrke hos pasientar ved DMD er ukjend, tyder tilgjengeleg forskning på at gunstige effektar mellom anna kan skuldast bremsa nedbryting av protein i musklar (proteolyse), stimulering av muskelfibermembranar og proliferasjon av muskelceller, auka reparering ved muskelskader og/eller anti-inflammatorisk eller immunsuppressiv effekt (13).

Doseringsspennet for glukokortikoide legemiddel er stort og avhenger av effekt og biverknader. I kliniske studiar har ulike doseringar og doseringsregimer blitt studerte ved DMD, og alt frå 0,3 mg/kg til 1,5 mg/kg gitt dagleg, annakvar dag eller intermitterande har blitt undersøkt (13). Anbefalingar om dosering og behandlingsregime for bruk av glukokortikoide legemiddel til behandling av DMD er gitt i dei internasjonale behandlingsretningslinjene frå 2018, publisert av Birnkrant et al., og vist i Figur 1.



Figur 1. Anbefalt behandlingsregime for glukokortikoide legemiddel (figur modifisert frå Birnkrant et al., 2018.)

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dei kliniske, randomiserte, placebokontrollerte 007 og 020-studiane som er sendt inn som dokumentasjon for å vise relativ effekt av ataluren til behandling av ambulatoriske pasientar med DMD er dei same som låg til grunn for marknadsføringsløyvet av ataluren i EMA. I tillegg har PTC levert observasjonsstudiar og registerdata som supplerande dokumentasjon, samt resultat frå ein publisert metaanalyse som kombinerer data på pasientar med begynnande tap av gangfunksjon (utval av pasientane i dei pivotale kliniske 007- og 020-studiane) (18).

PTC har i april 2020 gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databasar for å identifisere relevante studiar for ataluren og DMD. Søkestrategi, søkeresultat og val av studiar er dokumentert. Legemiddelverket har ikkje ettergått og vurdert litteratursøka.

Tabellen under gir ei oversikt over kliniske studiar for ataluren ved nmDMD.

Tabell 2. Kliniske studiar for ataluren

Studie	Design	Populasjon	Intervensjon ¹	Tids-periode
Studie 004 NCT00264888 (19)	Fase 2a, open, ikkje-randomisert	nmDMD ≥ 5 år N = 38	Ataluren 4, 4, 8 mg/kg Ataluren 10, 10, 20 mg/kg Ataluren 20, 20, 40 mg/kg i 28 dagar	2005 -2007
Studie 004e NCT00759876	Fase 2a, open, einarma oppfølgingsstudie	Pasientar frå studie 004 N = 36	Ataluren 20, 20, 40 mg/kg i 96 veker	2008-2009
Studie 007 NCT00592553 (18, 20)	Fase 2b, randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblinda	nmDMD/BMD Ambulatorisk ≥ 5 år N = 174	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg Ataluren 20, 20, 40 mg/kg i 48 veker	2008-2009
Studie 007e NCT00847379	Fase 2b, open, einarma oppfølgingsstudie	Pasientar frå studie 007 N = 173	Ataluren 20, 20, 40 mg/kg i 96 veker	2009-2010
Studie 016 NCT01247207	Fase 3, open, einarma	Pasientar frå 004, 004e, 007, 007e (USA) Ambulatorisk/ikkje-ambulatorisk N = 160*	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg	2010-2020
Studie 019 NCT01557400	Fase 3, open, einarma	Pasientar frå 007 og 007e (Europa, Australia, Canada) Ambulatorisk/ikkje-ambulatorisk N = 94	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg i opptil 334 veker	2012-2018
Studie 020 NCT01826487 (21)	Fase 3, randomisert, placebo-	nmDMD 7 – 16 år Min. 6MWD 150 m Maks. 6MWD 80 % av forventa N = 228	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg i 48 veker	2013-2015

	kontrollert, dobbeltblinda			
Studie 020e	Fase 3, open, einarma oppfølgingsstudie	Pasientar frå 020 N = 218	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg i ca. 96 veker	2014-2018
Studie 030 NCT02819557	Fase 2, open, einarma	nmDMD 2-5 år N = 14	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg i 52 veker	2016-2018
Studie 025 NCT02369731 (22, 23)	Observasjonsstudie, prospektiv kohort	Pasientar som får eller skal få ataluren på inkluderte studiestader N = 270*	Ataluren, minst ein dose, dosering jf. SPC (10, 10, 20 mg/kg), mål om 5 års behandling	2015-2025
Studie 041 NCT03179631	Fase 3, randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblinda + open, einarma oppfølging	Nonsense-mutasjon i dystrofingenet ≥ 5 år Minimum 6MWD 150 m Tids-testar ≤ 30 s. N=250*	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg i 72 veker + 72 veker open	2017-2023

* Planlagt tal

¹Ataluren blir administrert tre gonger dagleg, oppgitt dosering er for kvar dose.

Forkortingar: 6MWD – 6 minute walking distance, DMD – Duchennes muskeldystrofi, nm – nonsense-mutasjon.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR

Dei randomiserte, placebokontrollerte studiane 007 og 020 er mest relevante for denne metodevurderinga (Tabell 3). Den einarma, opne 019-studien som inkluderer pasientar som tidlegare er behandla i 007-studien, samt den pågåande registerstudien 025 (STRIDE) med data frå bruk av ataluren i klinisk praksis, er inkludert som støttestudier (Tabell 4). Den randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studien 041 er også relevant for denne metodevurderinga, men er enno ikkje avslutta og PTC har ikkje sendt inn resultat frå denne studien.

Hovudstudiar

Tabell 3. Oversikt over relevante kliniske studiar

	Studie 007 NCT00592553	Studie 020, ACT DMD NCT01826487
Design	Randomisert, placebokontrollert, dobbeltblinda, multisenter, fase IIb	Randomisert, placebokontrollert, dobbeltblinda, multisenter, fase III
Stratifisering	Alder (<9/≥9 år), bruk av glukokortikoid (ja/nei) og baseline 6MWD (≥350/<350 meter)	Alder (<9/≥9 år), varigheit glukokortikoidbruk (<12 mnd/≥12 mnd) og 6MWD (≥350/<350 meter)
Pasient-populasjon	Gutar ≥5 år, nmDMD Ambulatoriske, kan gå ≥75 m utan hjelpemiddel Stabil bruk av glukokortikoid tillatt	Gutar ≥7 - ≤16 år, nmDMD Ambulatorisk, kan gå ≥ 150 meter utan hjelpemiddel, men ≤ 80% av forventa 6MWD Stabil bruk av glukokortikoid i minst 6 mnd

Intervensjon	Ataluren 10+10+20 mg/kg (40 mg/kg/dag) (n=57) Ataluren 20+20+40 mg/kg (80 mg/kg/dag) (n=60) i 48 veker	Ataluren 10+10+20 mg/kg (40 mg/kg/dag) (n=115) i 48 veker
Komparator	Placebo (n=57)	Placebo (n=115)
Primært utfallsmål	Endring i 6MWD frå baseline til veke 48	Endring i 6MWD frå baseline til veke 48
Sentrale sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> - Tid til 10 % forverring i 6MWD - Tidsbestemte funksjonstestar: løpe/gå 10 meter, opp 4 trapper, ned 4 trapper, frå ryggleie til ståande. - Muskelstyrke - Skrittelling - Rullestolbruk - Helse relatert livskvalitet - Dystrofinuttrykk i muskel - Sikkerheit 	<ul style="list-style-type: none"> - Tid til 10 % forverring i 6MWD - Tidsbestemte funksjonstestar: løpe/gå 10 meter, opp 4 trapper, ned 4 trapper. - North Star Ambulatory Assessment (NSAA) - Helse relatert livskvalitet - Sikkerheit
Oppfølgingstid	48,1 (6,0-50,7) veker	48,3 (6,6-52,1) veker

Forkortingar: 6MWD, 6-minute walk distance; CINRG, nmDMD, nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy; NSAA, North Star Ambulatory Assessment;

Dei to randomiserte, dobbeltblinda, placebokontrollerte studiane av nmDMD, 007 og 020, utgjer det pivotale dokumentasjonsgrunnlaget i denne saka. Pasientane i desse studiane måtte ha dokumentert nonsense-mutasjon i dystrofin-genet. I begge studiar blei både pasientar med DMD og BMD-fenotypar inkluderte. Dette gjeld også for støttestudiane.

Det primære utfallsmålet for effekt i begge studiane var endring i 6-minutts gangtest («6 minutes walk test», 6MWT) frå baseline til veke 48. Dette er ei standardisert evaluering av kor langt ein kan gå på 6 minutt («6 minutes walking distance», 6MWD). Andre utfallsmål inkludert i begge studiane var tid til 10 % forverring i 6MWD, endring frå baseline til veke 48 i tida det tok å springe/gå 10 meter, gå opp fire trapper, og gå ned fire trapper.

Studie 007 evaluerte 174 mannlige pasientar i alderen 5 til 20 år. Alle pasientane måtte kunne gå minst 75 meter på 6MWT. Pasientane blei randomisert i ein 1:1:1 ratio, og fekk ataluren eller placebo 3 gonger dagleg, 57 fekk ataluren 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg), 60 fekk ataluren 80 mg/kg/dag (20-, 20-, 40 mg/kg), og 57 fekk placebo.

Studie 020 evaluerte 230 mannlige pasientar i alderen 7 til 14 år. Alle pasientane måtte kunne gå minst 150 meter på 6MWT. Pasientane blei randomisert i ein 1:1 ratio og fekk ataluren 40 mg/kg/dag (n=115) eller placebo (n=115) 3 gonger dagleg.

I tillegg til studiane over har PTC levert inn resultat frå ein metaanalyse som analyserer eit mindre utval av pasientane i 007-studien saman med ITT-populasjonen frå 020-studien som supplerande dokumentasjon (18). PTC har også levert ein *post hoc* statistisk analyse som kombinerer resultatata frå primærutfallsmålet og dei sekundære utfallsmåla med tidsbestemte funksjonstestar («totality of evidence analysis»).

Støttestudier

Tabell 4. Oversikt over støttestudier

	Studie 019 NCT01557400	Studie 025 (STRIDE) ^a NCT02369731
Design	Open, einarma, multisenter, langtidsforlengingsstudie	Observasjonsstudie, prospektiv kohort, registerdata. PASS, planlagt minst 5 års oppfølgingstid, resultat frå datakutt [REDACTED]
Stratifisering	Ingen	Ingen
Pasientpopulasjon	Gutar med nmDMD, tidlegare atalurenbehandla i studiane 007, 007e. Gjennomsnittleg 38 månader sidan tidlegare atalurenbehandling blei avslutta. Både ambulatoriske- og ikkje-ambulatoriske.	Pasientar som får behandling med ataluren i klinisk praksis på dei inkluderte studiestadane (n=213, 188 ambulatoriske)
Intervensjon	Ataluren 10+10+20 mg/kg i opptil 240 veker (n=94, 50 ambulatoriske, 44 ikkje-ambulatoriske)	Ataluren, minst ein dose. Dosering opp til behandlar, men venta å følge anbefalingar i preparatomtale.
Komparator	Ingen, men er utført samanliknande analysar «propensity score matching» mot registerdata frå CINRG for effektutfallsmål for ikkje-ambulatoriske pasientar.	Ingen, men er utført samanliknande analysar «propensity score matching» mot registerdata frå CINRG for effektutfallsmål for ambulatoriske pasientar.
Primært utfallsmål	Langtidssikkerheit	Ingen spesifiserte.
Sentrale sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> - Endring i 6MWD frå baseline - Tidsbestemte funksjonstestar - NSAA - Alder ved tap av gangfunksjon - Sikkerheit - Lungefunksjon 	Ingen spesifiserte. Kliniske utfallsmål vurdert inkluderer sikkerheit, evne til å gå, funksjonsnivå
Oppfølgingstid	214,6 (29,6-268,1) veker	[REDACTED]

Forkortingar: 6MWD, 6-minute walk distance; CINRG, Cooperative International Neuromuscular Research Group; nmDMD, nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy; NSAA, North Star Ambulatory Assessment; PASS, Post-approval safety study;

^a Datakutt [REDACTED]

Støttestudien 019 var ein einarma open studie som evaluerte langtidseffekt og sikkerheit hos pasientar som tidlegare hadde mottatt behandling med ataluren i 007-studien. 019-studien inkluderte både ambulatoriske (n=50) og ikkje-ambulatoriske pasientar (n=44). Utfallsmåla for effekt inkluderte mål for muskel- og lungefunksjon. Det er gjort statistiske samanlikningar av spirometrimålingar mot pasientar i CINRG-registeret.

Studie 025, STRIDE, er ein langtids registerstudie, «Post-approval safety study», PASS, med føremål om å samle data om sikkerheit, effekt og føreskrivingsrutinar av ataluren i klinisk praksis. I denne studien var ingen utfallsmål førehandsspesifiserte. Tilsvarende som for 019-studien er det for 025-studien gjort statistiske samanlikningar mot CINRG-registeret, men her for alder ved tap av gangfunksjon. 025-studien er framleis pågåande og siste publiserte datakutt er i 2018. Legemiddelverket har etterspurt nyare data

frå PTC og har fått ettersendt upubliserte data frå eit seinare datakutt som inngår i grunnlaget for denne metodevurderinga.

Pågåande studiar

I tillegg til 025-studien er 041-studien (sjå Tabell 2) relevant. Denne studien består av 18 månaders placebokontrollert, blinda behandling etterfølgd av ein 18 månaders open oppfølgingsperiode. Jamfør opplysningar frå PTC er det venta at om lag 160 personar i alderen 7 til 16 år med 6MWD \geq 300 meter vil inngå i den primære analysepopulasjonen, sjølv om inklusjonskriteria er breiare enn dette og inkluderer gutar ned til 5 års alder med 6MWD \geq 150 meter. I denne studien har ein stratifisert på type glukokortikoid (prednisolon/prednison mot deflazakort). Resultat frå den dobbeltblinda fasen er ifølge PTC venta i september 2022 og endelege resultat i november 2023.

Legemiddelverkets vurdering

To 48-vekers randomiserte, placebokontrollerte kliniske studiar utgjer det pivotale dokumentasjonsgrunnlaget i denne metodevurderinga. Hovudstudiane er støtta av data frå ein open, einarma forlengingsstudie og ein prospektiv kohortstudie med registerdata.

Studiedesign

Som Tabell 1 illustrerer, inkluderer behandling av DMD både heilskapleg habilitering og tverrfagleg medisinsk oppfølging. Det er følgeleg mange ulike faktorar som kan påverke behandlingresultatet. Tilgjengeleg litteratur og innspel frå klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med tilseier at summen av desse behandlingskomponentane er viktig for eit best mogeleg behandlingresultat. Ulike faktorar, både knytt til behandlinga (multimodal, ulike organsystem følgast opp og behandlast), sjukdommen (individuelle variasjonar i utvikling og alvorsgrad) og pasienten sjølv/pårørande (ulik motivasjon for å følge opp og ulik biverknadsprofil) spelar inn på den kliniske utviklinga ved DMD. I kliniske studiar er det derfor nødvendig med eit design som i størst mogeleg grad fjernar påverknad frå andre faktorar for å kunne vurdere effekten av ein enkeltkomponent, slik som ataluren. Sidan hovudstudiane 007 og 020 er randomiserte og blinda kjenner verken pasientar, pårørande eller utprøvarar til kva for behandling som er gitt til pasienten. Eit randomisert, blinda design vil, i snitt (og gitt ein tilstrekkeleg gruppestørleik), gjere at dei to behandlingsgruppene blir like med omsyn til alle andre faktorar enn sjølve legemiddelet som blir undersøkt. Sjølv om forskjellar mellom gruppene likevel kan førekomme grunna tilfeldigheter, særleg i studiar med eit avgrensa tal på pasientar, reduserer eit randomisert blinda design følgeleg sannsynet for systematiske skeivskapar, bias, mellom gruppene. Legemiddelverket meiner derfor at studiedesignet i hovudstudiane 007 og 020 i utgangspunktet er veileigna til ei vurdering av relativ effekt.

Støttstudiane 019 og 025 er opne studiar kor alle involverte kjenner til kva for behandling pasientane har fått. 025-studien er ein registerstudie kor det også kan ventast at anna behandling og oppfølging er mindre standardisert enn i intervensjonsstudiane. Denne studien manglar også standardiserte vurderingar av utfallsmål. Sidan 019 og 025-studiane manglar kontrollgrupper er berekning av relativ effekt av atalurenbehandling gjort ved hjelp av statistiske analysar mot allereie eksisterande data frå ein annan pasientpopulasjon av DMD pasientar, CINRG-registeret. Ved slike statistiske samanlikningar

(tilbøyelegheitsanalysar, «propensity score matching») forsøker ein på analysestadiet å jamne ut kjende forskjellar mellom populasjonane, t.d. glukokortikoidbehandling og ulikskapar i alder ved symptomdebut. Ein får ikkje korrigerert for eventuelle forskjellar i korleis utfallsmål eller andre faktorar er målt (t.d. kan ulike kriterier vere nytta for å klassifisere ein pasient som ambulatorisk) eller innverknad frå ukjende faktorar og faktorar som ikkje er målbare (24). Slike analysar vil derfor alltid gi meir usikre estimat for relativ effekt enn resultat frå randomiserte kontrollerte kliniske studiar. Einarma studiar som er samanlikna statistisk mot eksterne kjelder er derfor generelt mindre eigna til å vurdere samanhengen mellom årsak (t.d. behandling med ataluren) og verknad (t.d. alder ved tap av gangfunksjon). Risikoen for systematiske skeivskapar blir ekstra stor når behandlinga er multifaktoriell og ein ikkje fullt ut kjenner effekten av dei ulike komponentane. Sidan dette er tilfelle for DMD, meiner Legemiddelverket at støttestudiane er ueigna til å vurdere relativ effekt av atalurenbehandling. Legemiddelverket kan derfor ikkje godta dei statistiske samanlikningane mot eit eksternt register som grunnlag for vurdering av relativ effekt av ataluren.

Studievarigheit

Dystrofinopatiar er sjeldne sjukdommar kor det tar lang tid frå pasienten får symptom til ein kan måle viktige milepælar for funksjon (t.d. tap av gangfunksjon). Innspel frå kliniske ekspertar tilseier også at det er utfordrande å finne standardiserte utfallsmål som eignar seg til å fange opp klinisk relevant effekt i pasientgruppa (sjå neste avsnitt). Desse faktorane gjer det urealistisk å vente at all relevant informasjon om effekt vil kunne komme frå randomiserte, kontrollerte kliniske studiar. Behandlingstida i hovudstudiane 007 og 020 på 48 veker er svært kort samanlikna med at ein ventar at behandlinga minst held fram til pasienten mistar gangfunksjonen i klinisk praksis. Det vil følgeleg ikkje vere mogeleg å vurdere langtidseffekt av atalurenbehandling frå desse studiane. Støttestudiane 019 og 025 har lenger behandlingstid, om lag 3-4 år, og Legemiddelverket meiner derfor at desse studiane, til trass for svakheitene nemnd over, er relevante for denne metodevurderinga. Dette gjeld særleg som kjelde til informasjon om sikkerheit av behandlinga og bruk i klinisk praksis, men også for å deskriptivt skildre sjukdomsutviklinga over tid hos pasientar som får atalurenbehandling. For støttestudien 025 er siste publiserte datakutt frå 2018 og pasientane var då i snitt blitt behandla med ataluren i underkant av 2 år (22). Sidan studien har som mål å følge atalurenbehandla pasientar i minst 5 år, er data frå dette datakuttet svært umodne. PTC har etter ønske frå Legemiddelverket supplert dokumentasjonen med nyare data [REDACTED]. Ved dette datakuttet var mediantida for atalurenbehandling lenger, [REDACTED]. Sjølv om behandlingstida også ved det oppdaterte datakuttet er vesentleg kortare enn det ein vil vente i klinisk praksis, meiner Legemiddelverket at det oppdaterte datakuttet gir eit meir relevant grunnlag for å skildre utviklinga til pasientane i registeret enn data frå det publiserte datakuttet med kortare oppfølgingstid.

Utfallsmål

Det primære utfallsmålet i dei kliniske studiane, 6MWT, er mykje nytta både i kliniske studiar av nevrologiske sjukdommar og i oppfølginga av ulike sjukdommar i klinisk praksis. Kliniske ekspertar som Legemiddelverket har vore i kontakt med meiner likevel at testen har svakheiter når han nyttast som verktøy for å måle effekt av behandling på muskelfunksjon hos pasientar med DMD. 6-minutts gangtesten er motivasjonsavhengig og ein kan derfor vente at resultatata avhenger både av kor gode dei som

gjennomfører testen er til å motivere pasienten og pasienten si evne til å gå. Dersom testen blir utført av same person kvar gang kan han vere relevant for å følgje utvikling hos enkeltpasientar over tid, men ein vil likevel vente variasjon i målingane t.d. grunna dagsform. Dette er også støtta av litteraturen (25). Klinikarane trekk fram at det er utfordringar ved bruk av 6MWT til pasientar som har begynt å tape gangfunksjonen sidan det vil vere både lite hensiktsmessig og vanskeleg å motivere pasientar til å bruke opp kreftene sine på å skulle gå så langt dei klarer. Ein annan viktig faktor er at pasientar med DMD får symptom i ung alder. Sidan det kan vere vanskeleg å få barn under skulealder til å skulle følge instruksjonar om å gå så langt dei klarer, kan 6MWT vere vanskeleg å gjennomføre for dei yngste pasientane. I tillegg har ein del DMD-pasientar nedsett kognitiv funksjon, og testen vil i mindre grad la seg gjennomføre hos desse pasientane. Grunna desse faktorane meiner klinikarane som Legemiddelverket har vore i kontakt med at 6MWT aleine i mindre grad er eigna til å vurdere klinisk effekt av ataluren, men at ein ved å sjå resultatata frå både det primære utfallsmålet og dei sekundære utfallsmåla under eitt (tidsbestemte funksjonstestar, North Star Ambulatory Assessment, NSAA) kan få informasjon som samla kan indikere endringar i muskelfunksjonen til pasienten. Legemiddelverket meiner det likevel er vanskeleg å gjere om desse resultatata til klinisk meningsfulle storleikar.

Av utfallsmåla som er nytta i dei kliniske studiane tilseier innspel frå klinikarane Legemiddelverket har vore i kontakt med at alder ved tap av gangfunksjon er det mest klinisk relevante utfallsmålet for ambulatoriske pasientar. Overgangen til bruk av rullestol for DMD-pasientar skjer gradvis og klinikarane påpeiker at det derfor er vesentleg at tilsvarende kriterier er nytta i ulike studiar for å definere tidspunktet pasienten taper gangfunksjon, for at data skal vere samanliknbare. Basert på dette har Legemiddelverket bede PTC om å gjere greie for korleis tap av gangfunksjon er definert i dei kliniske studiane og kva som definerer ein pasient som ambulatorisk og ikkje-ambulatorisk. I studiane 007, 020 og 019 blei dette utfallsmålet registrert dersom tap av gangfunksjon blei rapportert som ei uønskt hending og/eller pasienten ikkje lenger kunne gjennomføre 6MWT eller tidsbestemte funksjonstestar. Sidan tap av gangfunksjon ikkje var definert ved bruk av klare førehandsspesifiserte kriterier, vil ein vente at registrert alder ved tap av gangfunksjon vil vere avhengig av kvar enkelt klinikar si vurdering og dermed kunne variere. Resultata kan følgeleg i liten grad ventast å vere samanliknbare på tvers av studiar. Til forskjell frå 007, 020 og 019-studiane blei alder ved tap av gangfunksjon i studie 025 definert som alderen ved fulltids rullestolbruk. Denne definisjonen blei også brukt i CINRG-registeret som pasientane i 025-studien er samanlikna mot. Sjølv om dette er ein tydelegare definisjon av utfallsmålet, har klinikarar Legemiddelverket har konferert med forklart at kva ein vurderer som fulltids rullestolbruk også vil variere mellom klinikarar og pasientar. Det er også slik at klinikarane ofte vil anbefale at pasienten startar å bruke rullestol mens han framleis kan gå for å spare muskelfunksjonen. Sidan støttestudiane 019 og 025 var opne og utan kontrollarm, kan i tillegg kjennskapen blant klinikarar, pårørande og pasientar, om at pasientane har fått atalurenbehandling, ha virka inn på funksjonsvurderinga av pasientane. Fleire publikasjonar har undersøkt korleis manglande blinding påverkar vurderinga av utfallsmål i kliniske studiar, og resultatata tilseier at utprøvarar innan ulike fagfelt tenderer til å vurdere funksjonen til pasientar som har fått eit legemiddel under utprøving meir positivt enn ubehandla grupper (26, 27). Om dette er tilfelle, og i kor stor grad dette har hatt innverknad på dei rapporterte resultatata for alder ved tap av gangfunksjon i støttestudiane til ataluren, er ikkje mogeleg å vite. Med utgangspunkt i tilgjengeleg litteratur meiner Legemiddelverket likevel at mangelen på blinding og standardiserte kriterier for å

definere alder ved tap av gangfunksjon i desse studiane, fører med seg ein betydeleg risiko for at alderen kan vere vurdert som systematisk høgare hos pasientar behandla med ataluren enn det som ville ha vore tilfelle dersom dei involverte ikkje hadde kjent til behandlinga. Følgeleg er det ikkje grunnlag for å nytte alder ved tap av gangfunksjon som utfallsmål for å vurdere relativ effekt av atalurenbehandling mot dagens standardbehandling til pasientar med DMD. Legemiddelverket meiner likevel, i mangel på andre meir relevante data, at ei deskriptiv skildring av alder ved tap av gangfunksjon er relevant for denne metodevurderinga.

Klinikarane Legemiddelverket har konferert med poengterer at utfallsmåla frå dei kliniske studiane ikkje fangar opp fleire effektar som er klinisk relevante og viktige for pasienten, slik som til dømes mindre trøytteleik/betra energinivå som kan gi pasienten meir overskot i det dagelege. Også måleinstrumenta for helse relatert livskvalitet som er nytta i studiane er dårleg eigna til å fange opp dette. Meir overskot i det dagelege vil vere viktig både for pasienten sjølv og dei pårørande, men i mangel på gode måleinstrument vil slike effektar berre kunne observerast ettersom ein får erfaring med bruk av legemiddelet i klinisk praksis, og ikkje gjennom kliniske studiar.

Pågåande studiar

Designet til den pågåande 041-studien tilseier at denne studien vil kunne tilføre meir informasjon om effekten av ataluren på utfallsmåla som er nytta i 007- og 020-studiane. Studien vil også kunne gi informasjon om behandlingseffekt over ein noko lenger tidsperiode enn i desse studiane. Sidan studien i all hovudsak nyttar dei same utfallsmåla som i 007- og 020-studiane vil resultatata frå 041 likevel ikkje løyse problemstillingane knytt til den kliniske relevansen av målingane som er diskutert over.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Klinikarar Legemiddelverket har konferert med meiner at pasientpopulasjonen i den deskriptive norske studien av Annexstad et al. (2019) i all hovudsak er representativ for pasientpopulasjonen av norske DMD-pasientar som er aktuelle for denne metodevurderinga. Studien inkluderer majoriteten av den totale norske pasientpopulasjonen av gutar med DMD under 18 år fødd mellom 2000 og 2009. Snittalder ved diagnose for desse pasientane var 4 år (3). Dette er i tråd med data frå andre europeiske land (28). Om lag ein firedel av pasientane i Annexstad-studien fekk diagnosen etter fylte 5 år, men ettersom genetiske testar har blitt lettare tilgjengeleg dei seinare åra, reknar ein med at fleire i dag blir diagnostisert tidlegare. Alder ved tap av gangfunksjon var 10,7 år i gjennomsnitt, med ei variasjonsbreidd frå om lag 8 til 15 år (3).

I tråd med internasjonale anbefalingar nyttast glukokortikoide legemiddel til behandling av DMD i norsk klinisk praksis (sjå avsnitt 1.4.5). I studien av Annexstad et al. (2019) hadde 78 % av pasientane fått glukokortikoidbehandling, og dei aller fleste stod framleis på behandling då studien blei avslutta. I alt hadde seks av dei 51 gutane som hadde mottatt glukokortikoidbehandling etterkvart seponert behandlinga grunna biverknader. Snittalderen ved initiering av glukokortikoidbehandling var 5,8 år. Majoriteten av pasientane hadde starta behandlinga på prednisolon, men 40 % stod på deflazakort når studien blei gjennomført. Denne fordelinga av preparatval er i tråd med innspel frå klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med; ein byter ofte til deflazakort etter kvart grunna utvikling av og/eller frykt for biverknader av prednisolon. Pasientane som ikkje mottok behandling var enten for unge (under 4 år) eller hadde foreldre som ikkje ønskte behandling med glukokortikoide legemiddel grunna langtidsbiverknadane. Gutane som fekk behandling med glukokortikoide legemiddel tapte gangfunksjon i snitt 1,2 år seinare (gjennomsnittsalder 11,1 år) enn dei som ikkje mottok slik behandling (gjennomsnittsalder 9,9 år). Desse tala skil ikkje mellom behandling med deflazakort og prednisolon.

Det finst ikkje norske data for gangfunksjon hos DMD-pasientar ved ulike aldrar, måla ved 6MWT eller andre utfallsmål, men internasjonale publikasjonar er tilgjengelege. Basert på data frå fleire kliniske studiar av DMD-pasientar, publiserte Hamuro et al. i 2017 ein modell for utviklinga i 6MWD hos DMD-pasientar ved ulike aldrar (25). Dei fleste pasientane som inngikk i studiane hadde blitt behandla med glukokortikoid. Denne modellen predikerte ei betring i 6MWT på om lag 20 meter per år frå ei baseline på 362 meter (± 87 m) fram til 10 års alder (95 % konfidensintervall (KI) = 6,8–13,1 år) og deretter ein nedgang på om lag 85 meter per år (25). Både denne modellen og anna litteratur viser stor variasjon i resultat av 6MWT mellom studiar og for pasientar i same studie.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Det føregår kontinuerleg ei utvikling innan behandlingstilbodet for arvelege nevromuskulære sjukdommar som DMD, og Legemiddelverket har fått innspel frå klinikarar om at ein kan vente at dagens pasientar grunna dette kan ha noko betre funksjon og livskvalitet, og eventuelt lengre forventa levetid, enn pasientane som er rapporterte i tilgjengeleg litteratur.

Studiar har funne at medianalder ved tap av gangfunksjon og symptomdebut for undergruppa med nmDMD er om lag som for andre DMD-pasientar, men det er også observasjonar som tyder på at nokre pasientar med nmDMD kan ha ein mildare fenotype og tape gangfunksjonen seinare enn snittpasienten med DMD (29, 30). Desse resultatane er baserte på eit lite talmateriale og er å vurdere som usikre. Sidan ataluren fekk marknadsføringsløyve i 2014 har eit fåtal pasientar blitt behandla i norsk klinisk praksis. Klinikarinnspel og opplysningar om atalurenbruk frå Helfo viser at dette har vore gutar i eit stort alderspenn og med ulikt funksjonsnivå. Både ambulatoriske og ikkje-ambulatoriske pasientar har blitt behandla.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientkarakteristikkar frå dei kliniske studiane er vist i tabellen under.

Tabell 5. Pasientkarakteristikkar i studiane 007, 020, 019 og 025 (data frå PTC)

	007-studien		020-studien		019-studien	025-studien ^a
	Ataluren (n=57)	Placebo (n=57)	Ataluren (n=115)	Placebo (n=115)	Ataluren (n=94)	Ataluren (n=250)
Alder i år (median, range)						
Symptomdebut	NA	NA	NA	NA	NA	
Diagnose	3,0 (0-9)	4,0 (0-10)	4,0 (0-9)	4,0 (0-11)	3,0 (0-10)	
Studiestart (første dose)	8,0 (5-20)	8,0 (5-15)	9,0 (7-14)	9,0 (7-14)	13,0 (9-21)	
Studieslutt (siste besøk)	NA	NA	NA	NA	NA	
Vekt ved studiestart (kg)	27 (16-76)	26 (16-55)	29 (16-63)	27 (18-68)	42 (24-93)	
Glukokortikoidbehandling, n (%)	41 (71,7)	40 (70,2)	115 (100)	115 (100)	84 (89,4)	
Deflazakort	17 (29,8)	17 (29,8)	50 (43,5)	54 (47,0)	51 (54,3)	
Prednisolon	14 (24,6)	11 (19,3)	29 (25,2)	28 (24,3)	23 (24,5)	
Prednison	10 (17,5)	12 (21,1)	38 (33,0)	37 (32,2)	12 (12,8)	
Baseline 6MWD, meter	362 (75-525)	354 (159-533)	375 (167-511)	371 (143-526)	353 (11- 552)	

Forkortingar: 6MWD, 6-minute walk distance; NA, not available

Notes: In Study 007, only patients receiving 10, 10, 20 mg/kg (commercial dose) included. Ataluren doses in other studies all 10, 10, 20 mg/kg.

^a Evaluable population from data cutoff of [REDACTED]

^b Results for ambulatory population who had 2 assessments for evaluation of change (n=108).

Alder ved symptomdebut og studieslutt var berre tilgjengeleg i 025-studien, og alder ved genetisk testing og ved oppstart av glukokortikoidbehandling var ikkje tilgjengeleg i nokre av studiane. Felles for alle studiane var at pasientane var gutar med nmDMD og medianalder ved diagnose var om lag 3-4 år. I studie 007, 020 og 025 var median alder ved studiestart mellom 8 og 10 år. Pasientane i studie 019 var eldre (13 år) sidan dei hadde delteke i 007-studien 3-4 år tidlegare. I tråd med den høgare alderen var også kroppsvekta til pasientane i 019-studien høgare enn i dei andre studiane. Ved studiestart i 019-studien hadde om lag halvparten av pasientane mista gangfunksjonen (n=44). Desse pasientane var noko eldre

(13 mot 12 år) og hadde høgare kroppsvekt (50 mot 38 kg) enn dei som ikkje hadde tapt gangfunksjonen. Blant pasientane som hadde tapt gangfunksjonen ved studiestart var det også mindre bruk av glukokortikoid (84 mot 94 %), og særleg deflazakort (34 mot 70 %), enn blant pasientane som var ambulatoriske.

Dei fleste pasientane i dei kliniske studiane blei behandla med glukokortikoid, men prosentdelen var lågare i studie 007 (om lag 70 %) enn i dei andre studiane. PTC meiner denne forskjellen skuldast at 007 var den første studien som blei utført og at det sidan har vore ei utvikling i behandlingsstandarden for DMD, kor glukokortikoid no oftare blir brukt i klinisk praksis. I tillegg var bruk av glukokortikoid førehandsspesifisert i studieprotokollane i dei seinare studiane.

Legemiddelverkets vurdering

Basert på tilgjengeleg kunnskapsgrunnlag frå studiane referert til over (29, 30), har ein ikkje sikre haldepunkt for at undergruppa med nmDMD systematisk skil seg frå andre DMD-pasientar. Pasientkarakteristikkane frå Annexstad et al. ventast følgeleg å i all hovudsak vere relevante for pasientane med nmDMD som er aktuelle for atalurenbehandling i klinisk praksis. Slik det kjem fram av drøftinga under skil studiepopulasjonane i innsendt dokumentasjon seg frå pasientane som er aktuelle for å starte behandling med ataluren i norsk klinisk praksis på fleire sentrale punkt.

Alder ved diagnose

Gjennomsnittleg alder ved diagnose for pasientane i dei kliniske studiane er om lag tilsvarande som snittet i studien av Annexstad et al. og opplysningane Legemiddelverket har fått frå det kliniske miljøet. Legemiddelverket meiner derfor at pasientane i dei kliniske studiane har blitt diagnostisert i same aldersspenn som det som ventast i norsk klinisk praksis.

Alder ved oppstart av behandling

Både klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med og PTC ventar at behandling med ataluren vil bli starta så snart pasienten har ein stadfesta diagnose og oppfyller kriteriana for indikasjonen til ataluren (etter 2 år og 12 kg). Dette er grunngeve i at verknadsmekanismen til ataluren tilseier at det vil vere naturleg å starte behandlinga tidleg for å bevare mest mogeleg muskelfunksjon. Sidan diagnosen ofte blir stilt i 3-4 årsalderen vil truleg også behandling med ataluren bli starta ved denne alderen. Pasientane som er aktuelle for behandling med ataluren i norsk klinisk praksis vil følgeleg vere vesentleg yngre ved oppstart enn i dei kliniske studiane med tidlegare ubehandla pasientar kor snittalder var mellom 8 og 9 år ved studiestart. Fleire av testane som er nytta som utfallsmål i dei kliniske studiane er avhengig av at pasientane er over småbarnsalder for å kunne gjennomførast (t.d. 6MWT som diskutert i avsnitt 2.1). I tillegg ventar ein, til trass for den naturlege sjukdomsgangen, betring i motorisk funksjon fram til skulealder også hos pasientar med DMD. Sjølv om det derfor kan vere føremålstenleg at ein i studiane har valt å ekskludere dei yngste pasientane og fokusere på aldersgruppa frå 7 år og oppover kor funksjonsnedgang kan observerast, gjer dette det vanskeleg å vurdere om effekten av behandling i studiepopulasjonen kunne vore betre dersom ein hadde starta behandlinga tidlegare. Sjølv om PTC har gjennomført ein kortvarig studie på 28 dagar, studie 030, som inkluderer barn mellom 2 og 5 år, finst det

ikkje data som kan sei noko om korleis atalurenbehandling frå tidleg alder påverkar funksjon seinare i livet.

Glukokortikoidbehandling

Det er kjend at glukokortikoidbehandling er viktig for å bremse sjukdomsgangen hos DMD-pasientar og påverkar muskelfunksjon positivt på kort sikt, samt er assosiert med mellom anna seinare tap av gangfunksjon og redusert risiko for skoliose og død (13, 31). Målet om å bevare mest mogeleg muskelfunksjon ligg til grunn for gjeldande praksis med tidleg oppstart av glukokortikoidbehandling. Klinikarinnspel tilseier at behandling med glukokortikoid i dag gjerne blir starta allereie i 4-årsalderen, mens studien av Annexstad et al. viser at alder ved oppstart var noko høgare, nær 6 år. Informasjon om alder ved oppstart av glukokortikoidbehandling er ikkje tilgjengeleg i dei kliniske studiane, men i studie 020 var minst 6 månaders behandling med glukokortikoide legemiddel eit inklusjonskriterium. Mangelen på informasjon om alder ved oppstart gjer at det ikkje er mogeleg å vurdere kor lenge pasientane i dei kliniske studiane hadde fått glukokortikoidbehandling før behandlinga med ataluren blei sett i gang. Sjå også avsnitt 3.3 for drøfting av bakgrunnsbehandling.

Funksjonsnivå

I studien av Annexstad et al. har ein oppgitt alder for når gutane lærte å gå, men tilsvarende opplysningar er ikkje tilgjengeleg i dei kliniske studiane. Heller ikkje alder ved symptomdebut eller kva for symptom som fekk pasienten til å søke utgreiing er konsistent rapportert. Resultat frå 6MWT er ikkje rapporterte av Annexstad et al. slik det er i dei kliniske studiane. Sidan dei pivotale kliniske studiane inkluderer ambulatoriske pasientar, er dei i utgangspunktet relevante for indikasjonen som skal vurderast i denne metodevurderinga og norsk pasientpopulasjon. Frå støttestudiane, som inkluderer både ambulatoriske og ikkje-ambulatoriske pasientar, er det i utgangspunktet berre førstnemnde gruppe som er relevant sidan behandling i den ikkje-ambulatoriske fasen fell utanfor indikasjonen til ataluren og bestillinga frå Bestillingsforum som legg føringane for denne metodevurderinga. Legemiddelverket gjer her følgeleg ei vurdering som i all hovudsak baserer seg på dei ambulatoriske pasientane, men vil påpeike at innspela frå klinikarar tilseier at det vil vere nødvendig å definere klare klinisk relevante kriterier for seponering av behandling for at atalurenbehandling i praksis skal avgrensas til indikasjonen. Dette er vidare drøfta i avsnitt 3.2.

Sjølv om baseline 6MWD for pasientane i dei kliniske studiane er innanfor det som kan ventast basert på modellen av Hamuro et al. (2017), er det likevel vanskeleg å vurdere i kva grad gangfunksjonen ved baseline i studien er representativ for norsk klinisk praksis. Klinikarane Legemiddelverket har konferert med poengterer at 6MWT er såpass krevjande å gjennomføre at dei meiner at pasientar med nedsett kognitiv funksjonsevne kan ha problem med å gjennomføre testen. Sidan dei pivotale kliniske studiane har resultat av 6MWT som eit kriterium for å bli inkludert i studiane, kan ein ikkje sjå bort frå at pasientar med nedsett kognitiv funksjonsevne i mindre grad er representerte i dei kliniske studiane enn det ein ventar i norsk klinisk praksis.

I vurderinga av resultatata frå studiane fokuserer PTC særleg på ei undergruppe som har starta å tape gangfunksjon (6MWD 300-400 meter) og grunngir dette med at det er i denne gruppa ein mest truleg vil

kunne måle effekt når studieperioden er så kort (48 veker). Legemiddelverket meiner at ei slik innsnevring frå den totale studiepopulasjonen til ei spesifikk *post hoc* definert undergruppe ikkje nødvendigvis gir meir relevant informasjon for pasientane som skal behandlast i norsk klinisk praksis, men kan føre til at resultatane i mindre grad let seg generalisere. Dette er støtta av innspel frå kliniske ekspertar som ikkje meiner at denne undergruppa har særskilt klinisk relevans, men som påpeik, i tråd med argumenta frå PTC, at ein likevel kan vente at pasientar som har starta å tape gangfunksjonen kan vere den gruppa som er best eigna til å vurdere effekt på kort sikt av eit legemiddel som bremsar nedgangen i muskelfunksjon, slik som ataluren. Basert på desse forholda meiner Legemiddelverket at totalpopulasjonane i dei kliniske i studiane er mest representative for pasientane som skal behandlast i klinisk praksis, men at undergruppa som blir trekt fram av PTC og klinikarane har verdi for å kunne vurdere av effekten av ataluren.

Klinikarane Legemiddelverket har konferert med ventar ikkje at norsk populasjon skil seg vesentleg frå DMD-populasjonane i andre land. I utgangspunktet bør derfor funksjonsnivået hos studiepopulasjonane vere representativt nok for norsk klinisk praksis. Som det kjem fram av avgrensingane drøfta i avsnitta over, er likevel pasientane i dei kliniske studiane både eldre ved oppstart av behandling og det er vanskeleg å vurdere i kva grad bakgrunnsbehandling og funksjonsnivå er relevant for pasientar aktuelle for atalurenbehandling i klinisk praksis. Dette skuldast i stor grad dei snevre kriteria for inklusjon av pasientane i dei pivotale kliniske studiane, som er avgrensa med omsyn til både funksjon, alder og bakgrunnsbehandling. Sjølv om pasientar under fem år ikkje er inkludert og pasientar med låg funksjonsevne kan vere underrepresentert i dei kliniske studiane, meiner Legemiddelverket at innsendt dokumentasjon i all hovudsak er relevant for populasjonen av ambulatoriske norske nmDMD-pasientar som er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Jamfør dokumentasjonen til PTC er det venta at bruk av ataluren i norsk klinisk praksis blir i samsvar med preparatomtalen til Translarna (7). Ataluren blir administrert peroralt tre gonger dagleg og doserast etter vekt; 10 mg/kg morgon og ettermiddag, 20 mg/kg kveld. Dagleg totaldose (mg per pasient) vil derfor auke ettersom pasienten veks, sjå avsnitt 1.4.1. Klinikarane Legemiddelverket har konferert med har forklart at behandlinga vil bli styrt av barnenevrologar ved dei regionale sjukehusa. Pasientane er til kontroll om lag kvart halvår og det kan ventast at dosejusteringar vil bli føretatt i samband med desse kontrollane.

Som tidlegare nemnd ventar fagmiljøet at behandling med ataluren vil bli sett i gang så tidleg som mogeleg etter at diagnosen nmDMD er stilt slik at ein kan håpe å behalde så mykje som mogeleg av muskelfunksjonen til pasienten. Sidan dei fleste pasientane får diagnosen ved 3-4 års alder er det derfor rimeleg at behandling med ataluren vil starte i denne alderen. Vidare meiner klinikarane, både basert på erfaringa til no og verknadsmekanismen til ataluren, at det vil vere vanskeleg å seponere behandlinga sjølv om pasienten mister gangfunksjonen og då fell utanfor indikasjonen til ataluren. Dersom behandlinga skal stoppast ved tap av gangfunksjon meiner klinikarane det vil vere nødvendig at avgjerda om dette ikkje blir lagt til den enkelte lege, men at klare kriterier for seponering av behandling må definerast og følgast opp av myndighetene. Klinikarane viser til at National Institute for Health and Care

Excellence, NICE, i Storbritannia har sett vilkår med mellom anna krav til behandlingsetterleving som må vere innfridde for at behandling med ataluren skal bli innvilga stønad. Behandlinga er også tidsbestemt, og i påvente av ei reevaluering når det føreligg sikrere effektdata for ataluren, kan pasientar behandlast i maksimalt 5 år etter NICE si utgreiing som blei gjennomført i 2016 (32). Meir informasjon kan finnast på [NICE](#) sine sider.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I studie 007 har eine behandlingssarmen som utgjer om lag ein tredel av pasientane fått ein høgare dose (80 mg/kg/dag) av ataluren enn det som er anbefalt i preparatomtalen. Denne høgdosegruppa blir ikkje gått nærare inn på i denne metodevurderinga. Dosering og administrering av ataluren i dei kliniske studiane er elles i samsvar med preparatomtalen til Translarna. Dette gjeld både for dei pivotale studiane og støttstudiane. Behandlingstida i dei pivotale kliniske studiane er 48 veker. I støttstudiane er behandlingstida lenger, median behandlingstid i 025-studien var [REDACTED]. I 019-studien blei pasientar som tidlegare var behandla med ataluren eller placebo i andre kliniske studiar starta opp att på behandling, etter ei median opphaldstid på 38 månader. Median behandlingstid for pasientane i 019-studien var 70 veker.

Legemiddelverkets vurdering

Det europeiske legemiddelbyrået, EMA, har i utferding av marknadsføringsløyve gjort ei grundig vurdering av dosering. Legemiddelverket gjer ingen vurderingar utover dette.

Sett i lys av at ataluren er tiltenkt som behandling i heile den ambulatoriske fasen til pasientane og, med mindre klare start- og stopp-kriterier blir nedfelt, også kan ventast å fortsette i ikkje-ambulatorisk fase i klinisk praksis, er behandlingstida i dei kliniske studiane kort. Oppfølgingsstida i støttstudiane er lenger, men også i desse studiane er behandlingstida vesentleg kortare enn det som ventast i klinisk praksis. Frå publikasjonen av Muntoni et al. (2019) kjem det fram at behandlingsetterleving har blitt registrert i STRIDE-registeret. Sidan dette registeret inneheld informasjon om pasientar som har mottatt behandling med ataluren i klinisk praksis, kan informasjon om behandlingsetterleving frå denne studien ventast å vere meir generaliserbar til norsk klinisk praksis enn frå dei kontrollerte kliniske studiane. Informasjon knytt til behandlingsetterleving er likevel ikkje rapportert i publikasjonen, og Legemiddelverket har følgeleg etterspurt denne informasjonen frå PTC. PTC har ikkje vist tal, men svarer at fleire klinikarar har oppgitt høg grad av behandlingsetterleving, kring 95 %, ved atalurenbehandling i klinisk praksis. Sidan PTC ikkje har vist data som kan stadfeste dette, er ikkje innsendt dokumentasjon eigna til å gjere vurderingar knytt til venta behandlingsetterleving i norsk klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Som drøfta i avsnitt 1.4.2 følger behandlinga i norsk klinisk praksis i dag i hovudsak dei internasjonale anbefalingane kor glukokortikoidbehandling er ein sentral komponent (10). I anbefalingane er tilrådd startdose 0,75 mg/kg dagleg for prednisolon og 0,9 mg/kg dagleg for deflazakort. Som nemnd i avsnitt 3.1 fekk 78 % av pasientane i studien til Annexstad et al. (2019) behandling med glukokortikoide legemiddel,

men faktisk dose administrert til pasientane var lågare enn anbefalinga; dagleg gjennomsnittsdose av både prednisolon og deflazakort var 0,49 mg/kg og yngre gutar fekk høgare dosar per kg kroppsvekt enn eldre (3). Dei fleste pasientane i studien til Annexstad et al. blei starta på prednisolon, men fleirtalet bytte seinare over til deflazakort grunna venta betre biverknadsprofil med mindre vekttauke ved deflazakort enn prednisolon. I studien var 11 gutar (17 %) diagnostiserte med venstresidig hjertesvikt og av desse fekk 10 behandling med ACE-hemmarar. Snittalderen ved oppstart av ACE-hemmar var 12 år (3).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i dei randomiserte hovudstudiane 007 og 020 var placebo i tillegg til standard støttebehandling. Inklusjonskriteria i desse studiane var ulike når det gjeld krav til bakgrunnsbehandling med glukokortikoide legemiddel. Mens studie 007 både inkluderte pasientar som blei behandla med glukokortikoide legemiddel og pasientar som ikkje mottok glukokortikoidbehandling ved studiestart, var alle pasientane i 020-studien behandla i minst 6 månader før studiestart. I 020-studien var det i tillegg krav om at det ikkje skulle ha vore vesentlege endringar i dosering eller bytte av preparat dei siste 3 månadane før studiestart, samt at det ikkje skulle vere forventningar om slike endringar i løpet av den 48-veker lange studieperioden. I studie 007 var krava mindre strikte, men også her var det krav om at glukokortikoidbehandling ikkje skulle ha vore endra dei siste 3 månadane og ikkje starta opp dei siste 6 månadane før studiestart. Som vist i avsnitt 3.1 er bruken av glukokortikoide legemiddel i 020-studien betydeleg høgare enn i 007-studien (100 % mot 70 %). I 020-studien blei det også brukt meir deflazakort (om lag 45 % mot 30 %). Standardbehandling med glukokortikoide legemiddel er godt balansert i studiearmane i desse studiane. Anna medikamentell behandling eller ikkje-medikamentell oppfølging er ikkje rapportert.

Når det gjeld støttestudiane 019 og 025 er desse einarma og data har blitt matcha mot registerdata frå CINRG. Legemiddelverket meiner at risikoen for systematiske skeivskapar er stor ved ein sjukdom som DMD kor behandlinga er multifaktoriell og kor ein ikkje fullt ut kjenner effekten av dei ulike behandlingskomponentane, og at ei slik statistisk samanlikning derfor er ueigna. Denne vurderinga er grunngeve i avsnitt 2.1. Legemiddelverket gjer ingen ytterlegare vurdering av komparator i støttestudiane.

Legemiddelverkets vurdering

Glukokortikoidbehandling blir ofte trekt fram som den viktigaste enkeltkomponenten i behandlinga av DMD og er vanlegvis rapportert i kliniske studiar innan fagfeltet. Sidan det føreligg informasjon om bruk av glukokortikoide legemiddel både i norsk klinisk praksis gjennom Annexstad-studien og i studiane som utgjer dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderinga, er det mogeleg å gjere ei overordna vurdering av samsvar mellom desse kjeldene.

Delen av pasientpopulasjonane som mottok glukokortikoidbehandling i det norske pasientmaterialet er om lag på same nivå som i dei kliniske studiane (78 % mot 70-100 %). Litteraturen tilseier at deflazakortbehandling, i tillegg til å ha ein meir gunstig biverknadsprofil med mindre vekttauke, kan gi noko seinare tap av gangfunksjon samanlikna med behandling med prednisolon/prednison (31). I studien av Annexstad et al. blei majoriteten av pasientane starta på prednisolon, men ein stor del bytte seinare til

deflazakort og ved studieslutt fekk 40 % deflazakort mot 29 % prednisolon. Prednison er brukt til ein del pasientar i dei kliniske atalurenstudiane (

Tabell 5), men blir ikkje brukt i norsk klinisk praksis. Sidan effekten reknast som tilsvarande prednisolon, er ikkje denne forskjellen venta å vere av klinisk relevans. Dosereduksjonen over tid observert i Annexstad et al. er i tråd med innspela Legemiddelverket har fått frå det norske fagmiljøet; Ein startar med anbefalt dose, men for å unngå ein svært høg dose målt mot kroppsoverflate på sikt, blir dosen i mg/kg redusert over tid. Dette skuldast i hovudsak at glukokortikoide legemiddel kan gi mange biverknader ved høg dosering.

Både klinikarinnspel, internasjonale studiar og tala frå Annexstad et al. viser at mange pasientar bytter preparat i løpet av livet (3, 33), og at både deflazakort og prednisolon nyttast innanfor eit stort doseintervall og med svært varierende behandlingsetterleving. Overordna verker det vere adekvat samsvar mellom bruken av dei ulike preparata i dei kliniske studiane og i norsk pasientpopulasjon, men utan meir detaljert informasjon om dosering og behandlingsetterleving tilgjengeleg, er det ikkje mogeleg å gjere vidare vurderingar. Dette er også støtta av innspel frå klinikarar Legemiddelverket har konferert med som tilseier at det, grunna ulik toleranse for biverknader, er store individuelle variasjonar i dosering mellom pasientar, men at ein likevel ventar at glukokortikoidbehandling, både i dei kliniske studiane og norsk klinisk praksis, i det overordna følger gjeldande internasjonale anbefalingar (10). Hovudtrekka i behandlingsregima er derfor venta å vere om lag tilsvarande i dei kliniske studiane som i norsk klinisk praksis og truleg vil variasjonen mellom individuelle pasientar vere meir uttalte enn variasjonar mellom studiar. Klinikarane Legemiddelverket har vore i kontakt med fortel også at ein del klinikarar startar opp behandling med glukokortikoide legemiddel hos yngre pasientar enn tidlegare for å forsøke å avgrense tapet av muskelfunksjon, men at gevinsten av behandlinga må sjåast opp mot biverknadane. Vektauke er eit stort problem hos DMD-pasientar og er ein viktig faktor for preparatval og endringar i dosering ved glukokortikoidbehandling. Dosen vil ofte nedjusterast ved kraftig vektauke. I tillegg er endringar i humør, utvikling av osteoporose og frakturar, redusert høgde og forsinka pubertet relevante biverknader for pasientgruppa.

Sjølv om samanhengen mellom glukokortikoidbruk og sjukdomsutvikling ved DMD er godt etablert, er evidensgrunnlaget tynt og primært basert på observasjonsstudiar. Legemiddelverket meiner derfor at eventuelle forskjellar i dosering og behandlingsetterleving uansett vil vere av usikker klinisk relevans og har følgeleg ikkje etterspurt meir detaljerte data knytt til dette frå PTC. Legemiddelverket forstår også at behovet for individuelle justeringar i dosering og preparatval gjer det vanskeleg å standardisere glukokortikoidbruk i kliniske studiar.

Dystrofinopatiar rammar dei fleste organsystem i kroppen, og dette reflekterast også i behandlinga som krev oppfølging innan ulike fagfelt. Følgeleg er det mange andre faktorar enn glukokortikoidbehandling, til dømes rehabilitering og behandling for hjerte- og lungesjukdom, som påverkar utviklinga til pasienten. Innsendt dokumentasjon gir ikkje grunnlag for å samanlikne desse faktorane mot norsk klinisk praksis. Innspela frå klinikarane Legemiddelverket har konferert med tilseier likevel at hovudtrekka i standardbehandlinga kan ventast å vere like sidan dei følger dei same internasjonale anbefalingane som

kom i oppdatert versjon i 2018. Klinikarane trekk vidare fram at introduksjon av betre behandling (glukokortikoid, hjertemedisin, ventilasjonsstøtte, tettare oppfølging og ikkje-medikamentelt støttetilbod) dei siste åra har gitt seg utslag i ei positiv utvikling for pasientgruppa som mellom anna viser seg ved ein auke i levealder. Legemiddelverket meiner dette tilseier at tidspunkta dei kliniske studiane blei utførte på kan ha relevans. Studien av Annexstad et al. tar utgangspunkt i data samla inn mellom 2013 og 2016. Til samanlikning blei studie 007 gjennomført i 2008 og 2009, og 020 i tidsperioden 2013 til 2015. Legemiddelverket meiner at utviklinga innan fagområdet som klinikarane viser til tilseier at ein ikkje kan sjå bort frå at det har tilkomme endringar i behandlingstilbodet i tida etter dei kliniske studiane blei gjennomført, særleg 007-studien, som kan vere av klinisk relevans. Sjølv om det er uklart og ikkje mogeleg å bedømme kva dette eventuelt har å seie for den relative effekten av ataluren, er manglande informasjon om andre komponentar enn glukokortikoidbehandling ein svakheit som skapar usikkerheit kring kor relevant støttebehandlinga i dei kliniske studiane er som komparator i norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

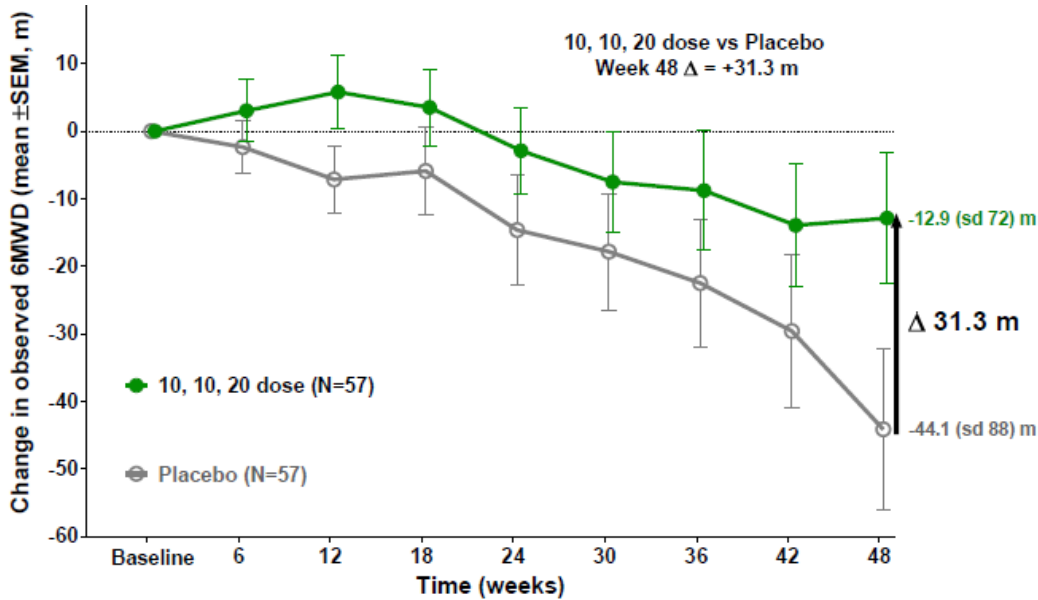
Studie 007:

Det primære utfallsmålet i Studie 007 var endring i 6MWD frå baseline til veke 48 og hypotesen i studien var at 6MWD ville vere 30 meter betre i minst ei av behandlingsgruppene samanlikna med placebogruppa. Intention-to-treat (ITT)-populasjonen var definert som alle randomiserte pasientar med 6MWD-måling ved baseline og frå minst eitt besøk etter baseline. Ein korrigert ITT (cITT) blei definert *post hoc*. To pasientar hadde skadar i beinet ved baselinetesten, desse hadde derfor mykje lågare 6MWD ved baseline enn ved screening og veke 6. I cITT-analysen blei baseline-verdien for 6MWD erstatta med screening-verdien for desse to pasientane. Resultata fra ITT og cITT for placebo og ataluren 40 mg/kg/dag (godkjend dose) er vist i tabellen og figuren under. Det var ingen forskjell mellom ataluren 80 mg/kg/dag og placebo.

Tabell 6. Resultat 6MWD frå studie 007

	Placebo (n = 57)	Ataluren 40 mg/kg/dag (n = 57)	Placebo (n = 57)	Ataluren 40 mg/kg/dag (n = 57)
	ITT analyse		cITT analyse	
6MWD:				
Baseline	360 m	350 m	361 m	350 m
Endring, veke 48	-42,6 m	-12,9 m	-44,1 m	-12,8 m
Absolutt forskjell	29,7 m		31,3 m	
Forskjell (MMRM analyse)	26,4 m (95 % KI -4,2 til 57,1)		31,7 m (95 % KI 5,1 til 58,3)	

6MWD = 6 minutes walking distance; cITT = korrigert ITT; ITT = intention to treat; KI = konfidensintervall; MMRM = mixed-model repeated-measures



Figur 2. Gjennomsnittleg endring i 6MWD ved kvart besøk (CIIT). Studie 007.

Den gjennomsnittlege endringa i tidsbestemte funksjonstestar frå baseline til veke 48 var betre for ataluren 40 mg/kg/dag enn placebo når det gjaldt å springe/gå 10 meter (1,5 sekund betre), gå opp 4 trapper (2,4 sekund betre) og gå ned 4 trapper (1,6 sekund betre). Forskjellane var ikkje signifikante. Ein positiv trend blei også vist for nokre andre sekundære utfallsmål; tap av muskelstyrke, skrittaktivitet, pasientrapportert rullestolbruk, fallfrekvens og helsereelatert livskvalitet (fysisk funksjonsnivå). For andre sekundære utfallsmål var det små endringar frå baseline og ingen klar forskjell mellom ataluren og placebo: pasientrapportert psykososialt funksjonsnivå, tilfredse med behandling, verbal hukommelse og merksemd, hjerterytme og serum kreatininkinase. Dystrofinuttrykk i muskel kunne ikkje analyserast grunna dårleg prøvevalitet og mangel på metodar for kvantifisering.

Subgruppeanalysar

Det blei også utført analysar av det primære utfallsmålet hos pasientar som var i fasen med nedgang i gangfunksjon. I ei prespesifisert gruppe med baseline 6MWD <350 meter hadde pasientar som fekk ataluren ei gjennomsnittleg endring frå baseline til veke 48 på 68 meter ($p = 0,0053$) betre enn placebo. Hos desse pasientane var også den gjennomsnittlege endringa i tidsbestemte funksjonstestar frå baseline til veke 48 betre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen enn placebo for tida det tar å springe/gå 10 meter (3,5 sekund betre), å gå opp 4 trapper (6,4 sekund betre), og å gå ned 4 trapper (5,0 sekund betre). Det blei også gjort ein *post hoc* analyse av ei undergruppe som inkluderte pasientar over 7 år behandla med glukokortikoid og som hadde baseline 6MWD ≥ 150 meter, men under 80 % av forventa 6MWD. Talet på pasientar var 32 i ataluren-gruppa og 31 i placebo-gruppa. Gjennomsnittleg endring i 6MWD frå baseline til veke 48 i denne gruppa var -12,3 meter for ataluren 40 mg/kg/dag og -62,2 meter for placebo, det vil seie ein forskjell på 50 meter i favør av ataluren.

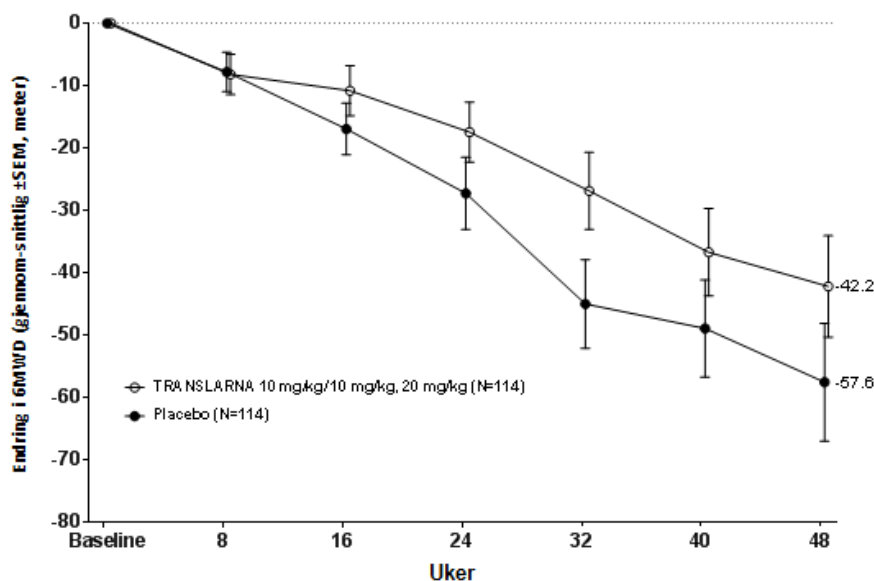
Studie 020

Studie 020 blei designa for å matche undergruppa av pasientar nemnd over, og hadde derfor snevrare utvalskriterier enn studie 007. I studie 020 var den observerte forskjellen i gjennomsnittleg 6MWD ved veke 48 mellom ataluren og placebo 15,4 meter, sjå tabell og figur under. Forskjellen var ikkje statistisk signifikant ($p = 0,213$).

Tabell 7 Resultat 6MWT studie 020

	Placebo (n = 115)	Ataluren (n = 115)
6MWD:		
Baseline	362,7 m	364,0 m
Endring, veke 48	-57,6 m	-42,2 m
Absolutt forskjell	15,4 m ($p=0,213$)	

Figur 3 Gjennomsnittleg endring i 6MWD ved kvart besøk (ITT). Studie 020.



Den gjennomsnittlege endringa i tidsbestemte funksjonstestar frå baseline til veke 48 var betre for ataluren 40 mg/kg/dag enn placebo når det gjaldt å springe/gå 10 meter (1,2 sekund, $p=0,117$), gå opp 4 trapper (1,8 sekund, $p=0,058$) og gå ned 4 trapper (1,8 sekund, $p=0,012$). Gjennomsnittleg endring i NSSA skår var 1,5 poeng betre for ataluren samanlikna med placebo ($p = 0,270$).

Subgruppeanalysar

I ein prespesifisert subgruppeanalyse av pasientar med baseline 6MWD ≥ 300 til < 400 meter ($n=99$) var effektforskjellen 47,2 meter ($p=0,007$, ikkje korrigert for multiple samanlikningar). For pasientar med 6MWD > 400 meter eller < 300 meter var forskjellen til samanlikning respektivt 9,6 og 1 meter.

Metaanalyse frå 007 og 020

PTC har utført ein metaanalyse kor pasientane frå studie 007 som matcha inklusjonskriteria i 020-studien blei inkluderte saman med heile ITT-populasjonen frå 020 (007 n=63, 020 n=228, kombinert n=291). Resultata frå metaanalysen («Least Square» gjennomsnitt er rapportert) viser effektforskjell mellom ataluren og placebo i favør ataluren på 2,1 meter (95 % KI 3,4;38,8 m, p=0,019) i 6MWT. I dei tidsbestemte funksjonstestane var den gjennomsnittlege endringa betre for ataluren når det gjaldt å springe/gå 10 meter (1,4 sekund, p=0,025), gå opp 4 trapper (1,6 sekund, p=0,018) og gå ned 4 trapper (2,0 sekund, p=0,004).

I innsendt dokumentasjon er det også presentert ei deskriptiv framstilling av tap av gangfunksjon i 020-studien, mens det i publikasjonen frå same studie av McDonald et al. (2017) er oppsummert tilsvarende tal for både 007 og 020-studien, samt samla for begge studiane (21). Resultata frå McDonald et al. er gitt i tabellen under.

Tabell 8. Del av studiepopulasjonane som tapte gangfunksjon i 007 og i 020-studiane, stratifisert etter baseline 6MWD (post hoc analyse).

	<300 m	≥300 til <400 m	≥400 m	Totalt
007				
Ataluren ‡	4/15 (27%)	0/22 (0%)	0/20 (0%)	4/57 (7%)
Placebo	4/13 (31%)	2/22 (9%)	0/22 (0%)	6/57 (11%)
020				
Ataluren	9/24 (38%)	0/47 (0%)	0/43 (0%)	9/114 (8%)
Placebo	10/21 (48%)	4/52 (8%)	0/41 (0%)	14/114 (12%)
Kombinert				
Ataluren	13/39 (33%)	0/69 (0%)	0/63 (0%)	13/171 (8%)
Placebo	14/34 (41%)	6/74 (8%)	0/63 (0%)	20/171 (12%)

Data presentert som n/N (%)

‡Berre pasientane som fekk ataluren 40 mg/kg/dagleg

6MWD=6-minute walking distance

I tillegg til metaanalysen for dei separate utfallsmåla har PTC levert ein supplerande *post hoc* statistisk analyse som kombinerer resultata frå primærutfallsmålet og dei sekundære utfallsmåla med tidsbestemte funksjonstestar («totality of evidence analysis»). I denne analysen har PTC komme fram til at resultata frå studie 007 og 020 samla indikerer ein fordelaktig effekt av ataluren mot placebo. Sidan ein slik kombinert *post hoc*-analyse ikkje bidreg med ytterlegare informasjon om dei ulike utfallsmåla frå studiane, og dessutan medfører risiko for systematiske skeivskapar, har ikkje Legemiddelverket vurdert denne analysen.

Støttstudiar

For støttstudiane har PTC sendt inn resultat for statistiske samanlikningar mot CINRG-registeret, men som det er gjort greie for i avsnitt 2.1, meiner Legemiddelverket at studiedesignet til støttstudiane gjer dei ueigna som grunnlag for å vurdere relativ effekt av ataluren. Denne vurderinga er i tråd med kvalitetskrava til dokumentasjon av relativ effekt i Legemiddelverkets retningslinjer. Følgeleg er ikkje resultat frå samanlikningane mot CINRG-registeret inkludert i denne metodevurderinga. Sidan nokre av

utfallsmåla frå hovudstudiane også er måla i støttestudiane kor behandlingstida med ataluren er lenger, meiner Legemiddelverket likevel det er relevant å presentere deskriptive data frå desse studiane.

019-studien

I denne studien, som inkluderte både ambulatoriske (n=50) og ikkje-ambulatoriske (n=44) pasientar, var sikkerheit og biverknader primærutfallsmål. Biverknader ved ataluren er nærare omtala i avsnitt 3.4.2. PTC har sendt inn resultat frå sekundære effektutfallsmål, mellom anna endring i 6MWD og tidsbestemte funksjonstestar som viser at dei ambulatoriske pasientane hadde ein gjennomsnittleg nedgang i 6MWD frå baseline (353 meter) til veke 48 på 34,3 meter (n=42). Av dei i utgangspunktet 50 ambulatoriske pasientane var det 28 som tapte gangfunksjonen i løpet av studien. Medianalder ved tap av gangfunksjon for desse pasientane var 16,3 år.

025-studien (STRIDE)

I denne pågåande langtids observasjonsstudien av sikkerheit og effekt ved atalurenbruk i klinisk praksis, var informasjon om [REDACTED] pasientar tilgjengeleg ved siste datakutt [REDACTED], [REDACTED] av desse hadde oppfølgingsdata. [REDACTED] av pasientane var ikkje-ambulatoriske ved oppstart, mens [REDACTED] mista gangfunksjonen i løpet av studietida. Medianalderen ved tap av gangfunksjon for desse [REDACTED] pasientane var [REDACTED] år.

Legemiddelverkets vurdering

Dei placebokontrollerte kliniske studiane har ikkje vist statistisk signifikante resultat på det primære utfallsmålet, men resultatata på både primære og sekundære effektmål viser numeriske trendar til fordel for ataluren. Sjølv om nokre av analysane er statistisk signifikante kvar for seg, er det ein svakheit at signifikansnivået ikkje er justert med omsyn til at det blei utført mange samtidige samanlikningar. Dette aukar risikoen for at resultatata kan skuldast tilfeldigheter. Legemiddelverket meiner også at det, sidan 020-studien hadde tre gangar så mange deltakarar, og dei førehandsspesifiserte effektanalysane av primærutfallsmålet 6MWT var sett opp til å bekrefte resultatata frå *post hoc*-testane i 007, ville vore rimeleg at ein nådde primærutfallsmåla i denne studien dersom ataluren hadde ein tydeleg klinisk effekt. I utgreiinga av marknadsføringsløyve for ataluren konkluderer likevel EMA med at resultatata indikerer at ataluren 40 mg/kg/dag bremser sjukdomsutviklinga hos pasientar med nmDMD (7). I samsvar med dette meiner forfatarane i publikasjonen av Bushby et al. (2014) som rapporterer resultatata frå 007-studien, at resultatata indikerer at ataluren har ein aktivitet som kan vere klinisk meiningsfull (20). Legemiddelverket meiner, i tråd med desse vurderingane, at resultatata frå studiane viser ein numerisk positiv trend i favør av ataluren på fleire endepunkt som speglar aspekt ved dagleg fungering ved DMD. Studiane har likevel fleire store svakheiter knytt til design og utfallsmål, og resultatata gir heller ikkje grunnlag for å vurdere langtidseffekt av ataluren. Sjå avsnitt 2.1 for detaljar knytt til denne vurderinga. Det er følgeleg ikkje mogeleg å kvantifisere storleiken på den kliniske effekten når ataluren nyttast til behandling over eit svært mykje lenger tidsrom enn dei kontrollerte kliniske studiane. Sidan det er stor usikkerheit knytt til effektdata vil det vere nødvendig med ytterlegare kliniske data for å kunne sei noko om storleiken på effekt og avgjere i kva grad behandling med ataluren gir klinisk relevant nytte for pasientgruppa.

Å forlengje den ambulatoriske fasen er eit viktig mål i behandlinga av DMD, og kliniske ekspertar Legemiddelverket har vore i kontakt med poengterer at dette er sentralt for både livskvalitet og funksjon hos pasientgruppa. Den korte tidsramma for dei placebokontrollerte studiane gjer dei ueigna til å vurdere tap av gangfunksjon, men dei deskriptive resultatane viser at om lag 10 % av pasientane taper gangfunksjon gjennom den 48 veker lange studieperioden i desse studiane, kor dei aller fleste som mister evna til å gå tilhøyrer gruppa som hadde 6MWD <300 meter ved studiestart. Det er nokre mindre numeriske forskjellar i talet på pasientar som taper gangfunksjonen mellom ataluren- og placeboarmene i studien (sjå Tabell 8), men forskjellane er så små at dei kan skuldast tilfeldigheter. Det er følgeleg ikkje mogeleg å vurdere verken om ein trend i favør ataluren er reell eller har klinisk relevans.

Gjennomsnittsalderen ved tap av gangfunksjon, både i 019- og 025-studien, var høgare enn det som vanlegvis blir rapportert for DMD-pasientar, men det finnest også kjelder som rapporterer ein tilsvarende alder utan atalurenbehandling. Til dømes var medianalder ved tap av gangfunksjon for gutar med DMD behandla med deflazakort (n=330) 15,6 år i ein nyleg publisert studie av Marden et al. (31). Dette illustrerer variasjonen i klinisk forløp mellom DMD-pasientar, og alder ved tap av gangfunksjon i 019 og 025-studiane er følgeleg ikkje mogeleg å vurdere utan å ta omsyn til pasientpopulasjonen resultatane kjem frå. Pasientane i 019-studien som var ambulatoriske ved inklusjon hadde ein godt bevart gangfunksjon kor gjennomsnittleg 6MWD var 381 meter ved studiestart. Snittalderen for desse pasientane var 12 år, noko som er høgare enn gjennomsnittsalderen for når norske DMD-pasientar ventast å tape gangfunksjonen. Sjølv med bruk av glukokortikoid er denne rapportert å vere 11 år i Annexstad-studien (3). Gruppa som mista gangfunksjon i 019-studien hadde følgeleg betre funksjonsnivå enn kva som kan ventast for norske DMD-pasientar, og er derfor ikkje representativ for pasientane som skal motta behandling i norsk klinisk praksis. I studie 025 er ikkje tilsvarende opplysningar for pasientane som tapte gangfunksjonen tilgjengelege, men gjennomsnittsalderen for alle pasientane ved oppstart av studien var 10 år. Sidan ataluren berre har indikasjon til ambulatoriske pasientar og inklusjon i 025-studien i all hovudsak følger indikasjonen, vil dei fleste pasientar som har tapt gangfunksjonen tidleg ikkje ha blitt inkludert i studien. I klinisk praksis vil derimot behandling av nydiagnostiserte pasientar starte opp før ein har informasjon om den vidare utviklinga i gangfunksjonen til pasienten. Følgeleg er det rimeleg å vente at studiepopulasjonen i 025-studien har eit gjennomsnittleg høgare funksjonsnivå enn pasientane som vil vere aktuelle for behandling i klinisk praksis. Sidan begge studiane som utgjer den supplerande dokumentasjonen i denne saka manglar relevante samanlikningsarmar, fører faktorane over til eit stort sannsyn for seleksjonsskeivskapar. Det er følgeleg umogeleg å bruke studie 019 og 025 til å vurdere tap av gangfunksjon hos pasientar i norsk klinisk praksis. PTC har som nemnd levert statistiske samanlikningar, «propensity score matching», mot CINRG-registeret som ekstern kontrollarm for 025-studien. Sjølv om ei slik samanlikning gjer det mogeleg å justere for forskjellar i målte faktorar som til dømes bruk av glukokortikoide legemiddel, får ein ikkje korrigert for skeivskapane som skuldast utvalet av pasientar som er drøfta her. Legemiddelverket meiner følgeleg at desse samanlikningane ikkje er relevante og at resultatane frå slike analysar er så usikre at dei ikkje gir klinisk relevant informasjon og kan vere misvisande. Klinikarane som Legemiddelverket har snakka med poengterer at dersom ytterlegare kliniske data kan vise at atalurenbehandling gir høgare alder for tap av gangfunksjon, vil dette vere ein viktig klinisk effekt for pasientgruppa.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Meir enn 400 nmDMD pasientar har blitt eksponerte for ataluren i kliniske studiar. Dei vanlegaste biverknadene er hovudverk og mage-tarm-problematikk, som brekningar, diaré og magesmerter (Tabell 9).

Tabell 9. Biverknader rapportert i >1 ataluren-behandla pasientar med nmDMD i ein frekvens som er høgare enn placebo i 007 og 020-studiane

Organklassesystem	Svært vanlege	Vanlege	Frekvens ikkje kjent
Stoffskifte- og ernæringsrelaterte sjukdommar		Minska matlyst, hypertriglyseridemi	Endringa i lipidprofilen (auka triglyserid og kolesterol)
Nevrologiske sjukdommar		Hovudverk	
Karsjukdommar		Hypertensjon	
Sjukdommar i respirasjonsorgan, thorax og mediastinum		Hoste, nasebløding	
Gastrointestinale sjukdommar	Oppkast	Kvalme, smerter i øvre abdomen, flatulens, mageproblem, forstopping	
Hud- og underhudssjukdommar		Erytematose	
Sjukdommar i musklar, bindevev og skjelett		Smerter i ekstremiteter, muskel- og skjelettbrystsmerter	
Sjukdommar i nyre og urinveier		Blod i urinen, sengevæting	Endringar i nyrefunksjonstestar (auka kreatinin, blodureanitrogen, cystatin C)
Generelle lidningar og reaksjonar på administrasjonsstaden		Feber, vekttap	

Legemiddelverkets vurdering

Ataluren har ut frå tilgjengeleg datagrunnlag vist seg å vere godt tolerert. Det europeiske legemiddelbyrået har vurdert at dei vanlege biverknadene ikkje utgjer nokre større sikkerheitsrisiko for ei pasientgruppe med ein så alvorleg og livstrugande sjukdom som DMD (34). Auka nivå av kolesterol og triglyserid kan vere problematisk ved samtidig administrering av kortikosteroid. Blant alvorlege

biverknader blei det observert nokre infeksjonar, noko som er eit venta problem hos pasientar som blir behandla med glukokortikoide legemiddel over lang tid. Ein annan observert risiko var beinfrakturar, noko som særleg er ein viktig risikofaktor med omsyn tap av gangfunksjon. Det er ikkje avklart om auka risiko for beinfrakturar skuldast ataluren eller om det kjem av at pasientane på behandling blir oppmuntra til å vere aktive og bevege seg meir. Potensielle risikoar som kan vere relaterte til ataluren har vore auka blodtrykk, hjarteproblem, nyre- og levertoksisitet. Sikkerheitsdata etter atalurenbehandling hos barn mellom 2 og 5 år i studie 030 viste ein liknande sikkerheitsprofil som for barn som er 5 år og eldre (35).

4 BUDSJETTKONSEKVENSNAR

Legemiddelverket har gjort ei forenkla vurdering av budsjettkonsekvensar basert på historiske data på forskrivning av ataluren. Fram til 2019 var forskrivning av ataluren på blå resept, mens forskrivning dei siste to åra har vore på H-resept. Tabell 10 viser tal frå Farmalogg over reelle kostnader for ataluren den siste femårsperioden. I tabellen har vi også inkludert kor mange brukarar det har vore årleg basert på tal frå Helfo.

Tabell 10. Reell bruk og omsetjing av ataluren i perioden 2016-2020. Tal frå Farmalogg/Helfo

År	Tal på brukarar	Årleg omsetjing	Tal selde pakningar
2016	█	kr 11 035 362	130
2017	█	kr 14 057 922	158
2018	█	kr 14 091 163	169
2019	█	kr 13 775 243	193
2020	█	kr 17 662 156	246

Opplysningane frå Helfo viser at enkelte av brukarane i norsk klinisk praksis har vore eldre enn det som reknast som ambulatorisk aldersspenn for pasientar med DMD. Dette stemmer også med innspel frå klinikarar som tilseier at enkelte ikkje-ambulatoriske pasientar har blitt behandla. Behandlinga av desse pasientane, som fell utanfor indikasjonen til ataluren, har store budsjettmessige konsekvensar. Dette skuldast at behandlinga doserast etter vekt og at behandlingsslengde påverkar totalkostnadane i stor grad.

Budsjettverknaden for år 1-5 etter metodevurderinga er berekna basert på føresetnaden om at ataluren får offentleg finansiering. Legemiddelverket presenterer vidare tre ulike scenarior;

- Preparatet får offentleg finansiering og dagens praksis blir vidareført. Her reknar vi med at behandlinga fortset uavhengig av ambulatorisk funksjon.
- Preparatet får offentleg finansiering, men behandlinga avgrensast til ambulatoriske pasientar i tråd med indikasjonsordlyden til ataluren.
- Preparatet får ikkje lenger offentleg finansiering. Her reknar vi med ei gradvis utfasing av dagens praksis.

Føresetnader

Sidan ataluren blir dosert etter vekt og behandlingsslengda er usikker, er det naudsynt å gjere forenklingar i berekningane. Følgande føresetnader er lagt til grunn:

- Kostnadane for ataluren baserer seg på gjeldande maks. AUP inkl. mva. i april 2021
 - o 30 doseposar á 1000 mg - 313 270,30 NOK
 - o 30 doseposar á 250 mg - 78 348,20 NOK
 - o 30 doseposar á 125 mg - 39 196,80 NOK

- Dosering basert på produktomtalen for ataluren og venta vekt ved ulike aldrar er i tråd med anbefalingane i «Nasjonale faglige retningslinjer for veiing og måling i helsestasjons- og skolehelsetjenesten» (36) henta frå vekstkurver basert på Vekststudien i Bergen (2009) (37).
- Utviklinga i behandlingstkostnader for nye pasientar baserer seg på venta vektutvikling etter alder. Utrekningar som ligg til grunn for berekningane er vist i Tabell 11.
- 90 % behandlingsetterleving årleg for nye pasientar (basert på innspel frå PTC om opp mot 95 % behandlingsetterleving).
- Nye pasientar er 4 år ved behandlingsstart.
- Pasientane mister gangfunksjonen ved 12 års alder.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- For dei [REDACTED] eldste pasientar som i dag mottar behandling ligg faktisk omsetning per pasient til grunn, med eit 10 % påslag i kostnadene årleg for å kompensere for vektauke. Sett ut frå kostnadsauken grunna høgare dose ved aukande vekt som ein ser av tabellen under, reknast dette som eit konservativt estimat.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- I scenario B legg vi til grunn at dagens pasientar som får behandling, men ikkje er innanfor indikasjonen, avsluttar behandlinga dei 3 første åra og at det vidare berre er ambulatoriske pasientar som blir behandla. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Utviklinga i scenario C baserer seg på at [REDACTED] pasient årleg avsluttar behandlinga dei første 3 åra. [REDACTED]

Tabell 11. Estimert dosering og kostnader for pasientar basert på vekt.

Alder	4	6	8	10	12
Vekt	17 kg	21 kg	28 kg	34 kg	42 kg
Dosering dagleg (total døgndose)	750 mg	875 mg	1125 mg	1375 mg	1625 mg
Tal på doseposar årleg ¹ (-10 % for behandlingsetterleving)	986 á 250 mg	986 á 250 mg 329 á 125 mg	1314 á 250 mg 329 á 125 mg	1314 á 250 mg 986 á 125 mg	1643 á 250 mg 986 á 125 mg
Kostnader årleg per pasient	kr 2 585 491	kr 3 016 656	kr 3 878 486	kr 4 740 815	kr 5 602 645

¹Runda opp til næraste 30 pakning

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadene i scenario A/B og C.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenesta sitt legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnader har det blitt estimert at å behandle med ataluren vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 13-40 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, avhengig av om bruken blir avgrensa til berre ambulatoriske pasientar eller om bruken også vil fortsette inn i den ikkje-ambulatoriske fasen. Sidan kostnaden per pasient vil auke etter som pasientane blir eldre vil vi, både i scenario A og B vente ein betydeleg auke også etter år 5. Budsjettberekningane er usikre og forenkla, og baserer seg på faktisk forbruk refundert frå Helfo siste fem åra med dagens maks. AUP.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Scenario A - Pasienttal aukar stabilt i tråd med historiske data					
Omsetning	kr 22 743 030	kr 25 447 699	kr 30 492 026	kr 33 584 295	kr 39 916 264
Scenario B – Berre ambulatoriske pasientar får behandling					
Omsetning	kr 22 743 030	kr 16 113 624	kr 8 187 638	kr 9 049 468	kr 12 927 954
Scenario C - Negativ beslutning - Pasienttal avtar over 3 år					
Omsetning	kr 20 157 539	kr 13 528 133	kr 2 585 491	kr -	kr -
Budsjettverknad – Scenario A – scenario C	kr 2 585 491	kr 11 919 565	kr 27 906 535	kr 33 584 295	kr 39 916 264
Budsjettverknad – Scenario B – scenario C	kr 2 585 491	kr 2 585 491	kr 5 602 147	kr 9 049 468	kr 12 927 954

5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har i denne metodevurderinga gjort ei vurdering av relativ effekt, sikkerheit og kostnadar ved bruk av ataluren til behandling av ambulatoriske pasientar med nonsense-mutasjon Duchennes muskeldystrofi samanlikna med dagens standardbehandling.

I vurderinga av innsendt dokumentasjon har Legemiddelverket lagt til grunn at DMD er ein sjeldan og svært alvorleg sjukdom med store konsekvensar både for barna som er råka av sjukdommen og familiane deira. Pasientgruppa som er aktuell for behandling med ataluren er svært liten og har ingen gode behandlingalternativ tilgjengelege. Legemiddelverket anerkjenn også at det er utfordrande å designe gode studiar som fangar opp relevante aspekt ved nytten av atalurenbehandling.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

- Nyttan av ataluren til behandling av ambulatoriske pasientar med nmDMD baserer seg på data frå to kortvarige placebokontrollerte kliniske studiar, supplert av einarma oppfølgingsstudiar og registerdata.
- Resultata frå dei kliniske studiane viser ikkje ein statistisk signifikant forskjell mellom ataluren og placebo, men ein numerisk positiv trend i favør av ataluren på fleire utfallsmål som speglar aspekt ved dagleg fungering ved DMD.
- Det er fleire forhold ved studiane som skaper usikkerheit knytt til nytten av behandling:
 - o Behandlingstida i studiane er kortare enn det som ventast i norsk klinisk praksis.
 - o Det er stor usikkerheit knytt til klinisk relevans av utfallsmål.
 - o Statistiske samanlikningar av resultat frå dei einarma støttestudiane og andre studiar med DMD-pasientar er ueigna som grunnlag for å vurdere relativ effekt av ataluren.
- Å forlenge den ambulatoriske fasen er eit viktig mål i behandlinga av DMD, men tilgjengelege data gir ikkje tilstrekkeleg grunnlag for å vurdere om behandling med ataluren fører til at pasientar taper gangfunksjonen seinare.
- Den store usikkerheita knytt til tilgjengelege effektdata gjer at det er nødvendig med ytterlegare kliniske data for å kunne avgjere i kva grad behandling med ataluren gir klinisk relevant nytte for pasientgruppa.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

- Kostnadane for atalurenbehandling er avhengig av vekta til pasienten:
 - o Mens den årlege behandlingstkostnaden for ein pasient på 4 år er berekna til om lag 2,5 millionar NOK, vil kostnaden for eitt års behandling for ein 12-åring vere om lag 5,6 millionar NOK.
- Sjølv om ataluren berre har indikasjon til ambulatoriske pasientar er det sannsynleg at behandlinga vil fortsette også i den ikkje-ambulatoriske fasen dersom det ikkje på nasjonalt nivå blir etablert klare kriterier for avslutning av behandling.
- Den samla ressursbruken ved atalurenbehandling er derfor svært avhengig av kor lenge pasientane blir behandla.

- Budsjettkonsekvensen i år 5 er estimert til mellom 13 og 40 millionar NOK.

Statens legemiddelverk, 23-04-2021

Elisabeth Bryn
einingsleiar

Gudrun Seeberg Boge
saksutgreiar

REFERANSAR

1. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle & nerve*. 2006;34(2):135-44.
2. Annexstad EJ, Lund-Petersen I, Rasmussen M. Duchenne muscular dystrophy. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(14):1361-4.
3. Annexstad EJ, Fagerheim T, Holm I, Rasmussen M. Molecular and Clinical Characteristics of a National Cohort of Paediatric Duchenne Muscular Dystrophy Patients in Norway. *Journal of neuromuscular diseases*. 2019;6(3):349-59.
4. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Kirschner J, Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*. 2020;35(7):643-53.
5. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(6):482-91.
6. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Human mutation*. 2015;36(4):395-402.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale Translarna 2014 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/translarna-epar-product-information_no.pdf].
8. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):77-93.
9. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *The Lancet Neurology*. 2010;9(2):177-89.
10. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(3):251-67.
11. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(4):347-61.
12. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet Neurology*. 2018;17(5):445-55.
13. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5).

14. Kinali M, Main M, Eliahoo J, Messina S, Knight RK, Lehovsky J, et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;11(3):160-6.
15. Kim S, Zhu Y, Romitti PA, Fox DJ, Sheehan DW, Valdez R, et al. Associations between timing of corticosteroid treatment initiation and clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(8):730-7.
16. TREAT NMD. Diagnose og oppfølging ved Duchenne muskeldystrofi – en veileder for familier 2010 [Available from: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2016/09/Norwegian-DMD_FG2010_NOprint-120.pdf].
17. FDA. FDA approves drug to treat Duchenne muscular dystrophy 2017 [updated 09.02.2017. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-treat-duchenne-muscular-dystrophy>].
18. Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, et al. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res*. 2020.
19. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweeney HL, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS one*. 2013;8(12):e81302.
20. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle & nerve*. 2014;50(4):477-87.
21. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10101):1489-98.
22. Muntoni F, Desguerre I, Guglieri M, Osorio AN, Kirschner J, Tulinius M, et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J Comp Eff Res*. 2019;8(14):1187-200.
23. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020;9(5):341-60.
24. Pripp AH. Matching i kohortstudier. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2020(2).
25. Hamuro L, Chan P, Tirucherai G, AbuTarif M. Developing a Natural History Progression Model for Duchenne Muscular Dystrophy Using the Six-Minute Walk Test. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):596-603.
26. Hróbjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, et al. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e1119.
27. Hróbjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, et al. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(4):E201-11.

28. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012;31(2):117-20.
29. Andrews JG, Lamb MM, Conway K, Street N, Westfield C, Ciafaloni E, et al. Diagnostic Accuracy of Phenotype Classification in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Using Medical Record Data1. *Journal of neuromuscular diseases.* 2018;5(4):481-95.
30. Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, McDonald CM, Cirak S. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology.* 2016;87(4):401-9.
31. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet (London, England).* 2018;391(10119):451-61.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Managed Access Agreement Ataluren for treating nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (nmDMD) 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3/resources/managed-access-agreement-july-2016-pdf-2553024061>].
33. Marden JR, Freimark J, Yao Z, Signorovitch J, Tian C, Wong BL. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. *J Comp Eff Res.* 2020;9(3):177-89.
34. European Medicines Agency. Assessment report Translarna 2016 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/translarna-h-c-2720-r-0022-epar-assessment-report_en.pdf].
35. European Medicines Agency. Assessment report Translarna 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/translarna-h-c-2720-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
36. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for veiing og måling i helsestasjons- og skolehelsetjenesten 2010 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/helsestasjons-og-skolehelsetjenesten/skolehelsetjenesten-520-ar/helseundersokelse-og-helsesamtale#veiing-og-maling-skolehelsetjenesten-bor-male-vekt-og-hoyde-pa-barn-og-unge>].
37. Júlíusson PB, Roelants M, Eide GE, Moster D, Juul A, Hauspie R, et al. Growth References for Norwegian Children. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009;129(4):281-6.

VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT

PTC Therapeutics (PTC) appreciates the opportunity to review the draft assessment report from the Norwegian Medicines Agency (ID2019_062 Ataluren (Translarna) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy in ambulatory patients). While PTC agrees with many of the points in the Agency's assessment, we consider that the assessment offered by NoMA discounts an extensive body of emerging data from Translarna longitudinal studies and other studies in the published literature. Accordingly, PTC is respectfully submitting its perspective on the summary by NoMA, based on the comprehensive Translarna clinical development program and the totality of the scientific evidence.

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a relentlessly progressive disease. Patients with DMD generally develop muscle weakness in the lower-extremity muscles in the first few years of life, with delays in motor milestones such as attainment of independent walking. Deterioration of ambulation occurs in the first decade of life, and wheelchair dependency typically occurs in the teen years (Bushby 2010a). Muscle weakness eventually develops in the upper-extremity muscles, and respiratory and cardiac muscles, and respiratory or cardiac failure typically results in death by the third decade (Passamano 2012).

There is no cure for DMD and the medical need for an interventional therapy remains high. Translarna is the only approved therapy for DMD caused by a nonsense mutation in the dystrophin gene (nmDMD) and has been used in clinical practice in Norway since 2015. The goal of Translarna is to preserve muscle function and delay the progression of disability in nmDMD. Based on its mechanism of action, all individuals with nmDMD with existing muscle function (skeletal and smooth) can derive benefit from Translarna throughout the disease course.

The ability of Translarna to preserve muscle function and prolong ambulation has been proven in both short-term and long-term clinical trials. Throughout all phases of the disease, Translarna has been shown to preserve physical function and delay the progression of disability, enabling boys with nmDMD to maintain their quality of life and decreasing the burden on their families and caregivers (Bushby 2014, Translarna-SmPC 2017, McDonald 2017a, Mercuri 2020). Loss of ambulation is particularly stressful for families of children with DMD, as children with DMD require increasing amounts of assistance with activities of daily living as they age (Kenneson 2010). In a registry study in usual care, Translarna has also been shown to delay the loss of ambulation, allowing patients to walk for longer and delaying the need for fulltime wheelchair use (Mercuri 2020).

The European Medicines Agency granted conditional marketing authorization of Translarna in July 2014 based on a positive risk/benefit evaluation. The primary support for the registration of Translarna was based on 2 short-term (48-week) randomized, double-blind clinical trials. This marketing authorization has been revisited through annual re-evaluations of data from longitudinal studies, which have all concluded with a positive risk/benefit assessment for Translarna.

The complexity of the disease course and heterogeneity of the patient population have presented unique challenges to clinical research and drug development in DMD. The various DMD phenotypes, along with its clinical course and gradual stepwise loss of function over a lifetime, results in a heterogeneous population with diverse levels of motor function ranging from mildly affected to non-ambulatory with poor pulmonary and cardiac function. In the intervening years following the Translarna registrational studies, an emerging understanding of DMD natural history has identified that the entirety of the DMD disease trajectory cannot be

feasibly evaluated over the duration of a short-term randomized placebo -controlled clinical trial, but rather, requires long-term follow-up evidence to fully understand the potential treatment effect in DMD. The challenges inherent in the development of therapies for DMD of all genetic causes are evidenced by the fact that Translarna is the only treatment to receive marketing authorization in the European Union for the treatment of nmDMD (representing 13% of all DMD cases).

PTC remains committed to addressing the unmet need for a therapy that can delay the progression of DMD throughout the course of the disease. For more than 20 years, PTC has pioneered the advancement of the understanding of DMD natural history while simultaneously conducting randomized clinical trials to assess the efficacy and safety of Translarna in the clinical trial setting. Over this time, the Translarna clinical development program has evolved through experience gained in early studies, emerging scientific research, and valuable input from regulatory bodies and medical experts. Using the primary learnings from this experience, PTC has initiated long-term efficacy and safety studies of Translarna in patients with nmDMD, which have reinforced that Translarna effectively address the unmet need for a viable treatment option to slow disease progression in patients with nmDMD.

The use of emergent natural history data to design clinical studies and interpret clinical trial data has been found to be scientifically appropriate in the context of a rare orphan disease like DMD. Indeed, regulators and clinical researchers around the world are increasingly examining real-world evidence in their reviews and assessments of risk/benefit for treatments of rare diseases ([FDA 2018](#), [Cave 2019](#), [McGettigan 2019](#), [EMA 2020](#), [FDA 2020](#)). This real-world evidence approach was used to inform the benefit of corticosteroids in treating DMD, which are now almost universally recommended as standard of care. PTC has conducted robust statistical analyses comparing key milestones and outcomes for contemporaneous, propensity-matched patients with DMD who are receiving the standard of care with those of patients receiving Translarna as an add on to the standard of care in the longitudinal studies. Results of these analyses have confirmed the benefit seen in the short-term Translarna clinical trials and demonstrate the continued benefits of long-term Translarna treatment on multiple outcome measures, including delaying the loss of ambulation and progression of pulmonary dysfunction.

In a challenging disease like DMD, the totality of the data, ie, the consistency of positive benefit across multiple endpoints and studies, is critical to the assessment of clinical benefit to the individual patient. PTC recognizes that the benefit of Translarna treatment in patients with nmDMD is best understood and has been demonstrated through the totality of the scientific evidence based on an integrated evaluation across multiple endpoints and studies. By minimizing the contribution of the extensive body of data from the Translarna longitudinal studies, NoMA's assessment lacks this critical perspective, and its conclusion of uncertain benefit is based on less than the totality of the scientific evidence.

Currently, Translarna has been granted marketing authorization and is publicly funded in more than 20 European Union countries based on extensive evidence of clinical benefit. The indication for the treatment of patients with nmDMD 2 years of age and older is based on the results of the randomized clinical trials and ongoing longitudinal and confirmatory studies, including the Registry study in usual care. The totality of the scientific evidence from controlled clinical trials and long-term longitudinal studies overwhelmingly demonstrates the beneficial effect of Translarna treatment on delaying the loss of ambulation and progression of disability in nmDMD.

REFERENCES

- Bushby, K, Finkel, R, Birnkrant, DJ, Case, LE, Clemens, PR, Cripe, L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010a;9(1):77-93.
- Bushby, K, Finkel, R, Wong, B, Barohn, R, Campbell, C, Comi, GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50(4):477-487.
- Cave, A, Kurz, X and Arlett, P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther* 2019.
- EMA. (2020). "Patient Registries." Retrieved April 9, 2020, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries#draft-guideline-on-registry-based-studies:-open-for-public-consultation-section>.
- FDA (2018). Duchenne muscular dystrophy and related dystrophinopathies: developing drugs for treatment guidance for industry.
- FDA. (2020). "Real-World Evidence." Retrieved April 9, 2020, from <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>.
- Kenneson, A and Bobo, JK. The effect of caregiving on women in families with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Health Soc Care Community* 2010;18(5):520-528.
- McDonald, CM, Campbell, C, Torricelli, RE, Finkel, RS, Flanigan, KM, Goemans, N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017a;390(10101):1489-1498.
- McGettigan, P, Alonso Olmo, C, Plueschke, K, Castillon, M, Nogueras Zondag, D, Bahri, P, et al. Patient Registries: An Underused Resource for Medicines Evaluation: Operational proposals for increasing the use of patient registries in regulatory assessments. *Drug Safety* 2019;42(11):1343-1351.
- Mercuri, E, Muntoni, F, Osorio, AN, Tulinius, M, Buccella, F, Morgenroth, LP, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res* 2020.
- Passamano, L, Taglia, A, Palladino, A, Viggiano, E, D'Ambrosio, P, Scutifero, M, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol* 2012;31(2):121-125.
- Translarna-SmPC. (2017). "(ataluren) prescribing information; PTC Therapeutics."