

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ataluren til Duchennes muskeldystrofi

Handelsnavn	Translarna
Generisk navn	Ataluren
Firma	PTC Therapeutics
ATC-kode	M09AX03
Virkningsmekanisme	Ataluren promoverer ribosomal gennemlæsning af mRNA indeholdende præmature stopkodons, hvilket faciliterer produktionen af fuldlængdeprotein
Administration/dosis	Administreres som granulat til oral suspension hver dag i 3 doser. Total daglig dosis på 40 mg/kg legemsvægt
EMA-indikation	Behandling af Duchennes muskeldystrofi, der er forårsaget af en nonsensmutation i dystrofinogenet hos gående patienter i alderen 5 år og derover
Godkendelsesdato	14. november 2018
Offentliggørelsesdato	14. november 2018
Dokumentnummer	29266
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag 1

## Medicinerådets konklusion

Medicinerådet vurderer, at ataluren til Duchennes muskeldystrofi, forårsaget af nonsensmutation, giver:

- **Ingen klinisk merværdi** for den samlede population af gående patienter i alderen 5 år og derover, sammenlignet med placebo.

Evidensens kvalitet er samlet vurderet som værende **lav**.

### Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

**Kategori 1. Stor merværdi:** Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

**Kategori 2. Vigtig merværdi:** Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

**Kategori 3. Lille merværdi:** Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

**Kategori 4. Ingen merværdi:** Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 5. Negativ merværdi:** Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi:** Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

### Om Medicinerådet:

Medicinerådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Forkortelser

6MWT:	6-minutters gangtest
6MWD:	6-minutters gangdistance
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (komité i EMA)
CI:	Konfidensinterval
DMD:	Duchennes muskeldystrofi
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FVC:	Forceret vitalkapacitet
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
nmDMD:	Duchennes muskeldystrofi forårsaget af nonsensmutation
NSAA:	<i>North Star Ambulatory Assessment</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PedsQL:	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PODCI:	<i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>
RR:	Relativ risiko
SD:	Standardafvigelse

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode .....	6
4	Litteratursøgning .....	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi .....	8
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål.....	8
6.1.1	Gennemgang af studier .....	8
7	Resultater og vurdering .....	11
7.1.1	Vurdering af subgrupper .....	17
7.1.2	Evidensens kvalitet .....	18
7.1.3	Konklusion .....	18
8	Andre overvejelser.....	18
9	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	19
10	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	19
11	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	19
12	Referencer .....	20
13	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	21
14	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler.....	23
14.1	Cochrane Risk of Bias.....	23
14.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ataluren .....	24

## 1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ataluren til Duchennes muskeldystrofi, der er forårsaget af nonsensmutationer i dystrofingenet, er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Formålet med vurderingsrapporten er at vurdere den kliniske merværdi af ataluren, der gives i tillæg til nuværende standardbehandling (se afsnit 2) til behandling af Duchennes muskeldystrofi forårsaget af nonsensmutationer i dystrofingenet sammenlignet med placebo i tillæg til nuværende standardbehandling.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om ataluren anbefales som mulig standardbehandling.

## 2 Baggrund

### *Duchennes muskeldystrofi*

Duchennes muskeldystrofi (DMD) er en af de hyppigste muskelsvindssygdomme hos børn. DMD er en progredierende sygdom, hvor der sker en tiltagende, symmetrisk svækkelse i alle kroppens muskler, fordi muskelfibrene gradvist ødelægges. Som en konsekvens heraf optræder der med tiden respiratoriske, ortopædkirurgiske, gastrointestinale, kardiale og, hos nogle patienter, kognitive problemer. Alder ved symptomdebut varierer. Hos nogle ses de første tegn på sygdommen i 2-3-årsalderen, hos andre lidt senere. Svækkelse af respirations- og hjertemuskulaturen medfører i sidste ende respirations- og hjertesvigt, der medfører en nedsættelse af den forventede levealder [1].

Sygdommen er arvelig og forårsages af forskellige typer af mutationer på X-kromosomet i genet, der koder for proteinet dystrofin [2]. Den hyppigste årsag til DMD er deletioner/duplikationer i dystrofingenet. Hos en mindre andel (10-15 %) skyldes DMD nonsensmutationer i dystrofingenet. Dette medfører inkomplet ribosomal transskription, hvilket resulterer i varierende grader af trunkeret, ikkefunktionelt protein [3].

I Danmark findes aktuelt 157 personer i alderen 2-52 år med DMD ifølge RehabiliteringsCenter for Muskelsvind register. 52 er under 18 år, hvoraf 62 % (32/52) fortsat er gående. Gennemsnitsalderen for de 32 gående drenge er 9 år (2-17). Ud af de 32 har 9 patienter DMD forårsaget af en nonsensmutation (nmDMD). På landsplan påvises 1-2 nye tilfælde af nmDMD/år.

### *Nuværende behandling*

Den nuværende medicinske behandling af nmDMD omfatter behandling med kortikosteroider, som primært sigter mod at forsinke eller mindske de komplikationer, der opstår som følge af sygdommen. Hovedparten af patienterne får steroidbehandling, men enkelte patienter fravælger steroidbehandling grundet præferencer eller bivirkninger. Den medicinske behandling suppleres med en række andre interventioner såsom fysioterapi, overvågning og støtte af hjerte- og respiratorisk funktion, ortopædkirurgiske indgreb, rygkirurgi og rehabilitering [2].

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Ataluren er et oralt lægemiddel, som forbedrer ribosomal gennemlæsning af nonsensmutationer i forskellige gener. I nmDMD er formålet med atalurenbehandling at fremme produktion af fuld længde dystrofin og dermed genoprette dets funktion i muskelcellerne [4].

Ataluren doseres som oral suspension tre gange daglig efter legemsvægt: Morgen: 10 mg/kg, middag: 10 mg/kg og aften: 20 mg/kg. Den totale døgndosis er 40 mg/kg legemsvægt. Et svar på molekylærgenetisk analyse med påvisning af nonsensmutation i dystrofinet skal foreligge forud for behandlingsstart [5]. Ataluren gives sammen med steroidbehandling. Behandling med ataluren forventes at være langvarig, som udgangspunkt indtil patienten mister sin gangfunktion, jf. EMAs indikation for lægemidlet.

I 2014 fik ataluren en betinget godkendelse fra det europæiske lægemiddelagentur (EMA) til behandling af gående patienter med nmDMD i alderen 5 år og derover. På baggrund af det daværende datagrundlag afviste Koordineringsrådet for ibrugtagning af medicin (KRIS) brugen af ataluren som standardbehandling, men godkendte behandling i særlige tilfælde og under protokollerede rammer. To patienter har siden modtaget ataluren og er aktuelt fortsat i behandling. KRIS ønskede at revurdere behandlingen, når data fra et igangværende fase 3-studie forelå. Dette studie foreligger nu og danner baggrund for vurderingen i Medicinrådet. Den betingede markedsføringstilladelse blev fornyet i november 2016 på baggrund af det foreliggende fase 3-studie med krav om yderligere at belyse balancen mellem gavnlige og uønskede virkninger i endnu et nyt fase 3-studie.

### 3 Metode

Ansøger (PTC-therapeutics) har sendt en endelig ansøgning om vurdering af ataluren, som Medicinrådet modtog den 14. marts 2018. Under sagsbehandling har ansøger den 3. oktober 2018 valgt at trække sin endelige ansøgning tilbage. Medicinrådet besluttede på sit møde den 10. oktober 2018 at tage vurderingen op af egen drift. Vurderingen er baseret på de studier, der blev identificeret ved ansøgers litteraturgennemgang, der er valideret af Medicinrådet.

Fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- For hvert effektmål har Medicinrådet i det omfang, det er muligt, medtaget subgruppeanalyser baseret på baseline gangdistance (6MWD). Subgrupperne er fastsat i Medicinrådets protokol på baggrund af opdelingen i fase-III studiet for ataluren (studie-020). Fagudvalget betragter subgruppeanalyserne som prædefinerede, eksploratoriske analyser, da der blandt andet ikke er udført korrektion for multiplicitet i analyserne. Subgrupperne er samtidig ikke anvendt som stratificeringsfaktor i randomiseringen, og da studiet er negativt på det primære effektmål, er alle øvrige effektmål og subgruppeanalyser pr. definition eksploratoriske.
- Datagrundlaget for subgrupperne har flere metodiske svagheder, og effektestimaterne er behæftet med stor usikkerhed. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at udtale sig særskilt om den kliniske merværdi i de enkelte subgrupper. I denne vurderingsrapport vil fagudvalget i stedet foretage en særskilt narrativ vurdering af resultaterne i subgrupperne i fase-III-studiet for at understøtte en mere nuanceret vurdering af atalurens effekt i forhold til sygdommens naturhistorie og separate sygdomsstadier (se afsnit 7.1.1).
- For effektmålet "andelen af patienter der undgår en forværring på  $\geq 8\%$  fra baseline" har Medicinrådet fundet data for en forværring på  $\geq 10\%$  fra baseline fremfor de  $\geq 8\%$  som angivet i protokollen. Forskellen vurderes ikke at have betydning for kategoriseringen.
- Der er ikke fundet data på effektmålet "lungefunktion" i den gående population som specificeret i protokollen.
- For livskvalitet er der i studie-020 rapporteret data på Pediatric Outcomes Data Collection Instrument's (PODCI) to domæner "Transfers/Basic Mobility" og "Sports/Physical Function" fremfor instrumentets totalscore. Fagudvalget vurderer, at de to domæner er tilstrækkelige i vurderingen.

Der er ikke publiceret tilstrækkeligt data på livskvalitet fra fase-II studiet (studie-007) til at kunne foretage en vurdering af livskvalitet fra dette studie.

- Det har ikke været muligt at finde data for sekundært stratificerede subgrupper i analysen af tab af gangfunktion og lungefunktion for den præspecificerede subgruppe af patienter med en 6MWT < 300 m. Dette vurderes ikke at have betydning for kategoriseringen.

## 4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier på behandling med ataluren indenfor indikationen Duchennes muskeldystrofi som beskrevet i protokollen. Ansøger fandt to publicerede artikler og et publiceret abstract (tre kliniske studier). De to publicerede artikler opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og kunne således besvare det kliniske spørgsmål i protokollen [6,7]. Det publicerede abstract indeholder ikke data på den relevante population og indgår således ikke i Medicinrådets vurdering [8]. Dog har fagudvalget inddraget overvejelser fra dette studie i forbindelse med vurdering af lungefunktion.

Medicinrådets sekretariat har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning. I afsnit 6.1.1 følger en gennemgang af de identificerede studier.

### Identificerede publikationer:

Medtaget af Medicinrådet:

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. [6]

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. [7]

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Translarna: EPAR - Public assessment report. 2014 [4]

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Translarna: EPAR - Public assessment report. 2017 [9]

Ekskluderet af Medicinrådet da studiet ikke omhandlede relevant population, specificeret i protokollen. Dog medtaget i overvejelser om lungefunktion:

Luo X, McIntosh J, Trifillis P, Gill A, Ong T, Riebling P, et al. Lung function in ataluren-treated, non-ambulatory patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy from a long-term extension trial versus untreated patients from a natural history study. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:S6. [8]

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af

absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 5 Databehandling

For at fastslå den mindste klinisk relevante forskel på effektmålet livskvalitet, der i protokollen er defineret som 0,5 SD af baselinemålingen, har Medicinrådets sekretariat udregnet en pooled SD (SD<sub>p</sub>) baseret på SD i intervention og komparatorgruppen for PODCI. Udregningen er foretaget på baggrund af følgende formel:  $SD_p = \sqrt{((n_1-1) * (SD_1)^2 + (n_2-1)*(SD_2)^2) / (n_1+n_2-k)}$ , her er n<sub>1</sub> og n<sub>2</sub> antal patienter i de to grupper, SD<sub>1</sub> og SD<sub>2</sub> angiver SD i de to grupper, og k er antallet af SD, der kombineres og er i dette tilfælde 2.

Medicinrådets sekretariatet har udregnet absolutte og relative effektestimater med tilhørende konfidensintervaller for tab af gangfunktion og alvorlige uønskede hændelser ved hjælp af antal patienter i behandlingsgrupperne (N) og antal hændelser i grupperne (n). De absolutte effektestimater med tilhørende konfidensintervaller for livskvalitet i studie-020 er udregnet ud fra den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 48 i hver af behandlingsgrupperne.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

*Hvad er den kliniske merværdi af ataluren til gående patienter i alderen 5 år eller derover med nmDMD?*

Fagudvalget vurderer, at ataluren til Duchennes muskeldystrofi forårsaget af nonsensmutation giver:

- **Ingen klinisk merværdi** for den samlede population af gående patienter i alderen 5 år og derover, sammenlignet med placebo.

Evidensens kvalitet er samlet vurderet som værende **lav**.

#### 6.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

Søgningen identificerede to randomiserede kliniske forsøg (RCT), som direkte sammenligner ataluren med placebo.

**Studie-007** (NCT00592553): Fase 2b, internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie. Patienter blev randomiseret 1:1:1 til at modtage placebo (n = 57); ataluren i døgndosis på 40 mg/kg i 48 uger (n = 57); eller ataluren i døgndosis på 80 mg/kg i 48 uger (n = 60). Randomisering blev



stratificeret på baggrund af alder (< 9 år vs. ≥ 9 år), anvendelse af glukokortikoider (ja vs. nej) og baseline 6MWD (≥ 350 vs. ≤ 350 meter). Da EMAs anbefalede dosis er 40 mg/kg, medtages data fra studiearmen med 80 mg/kg ikke.

**Studie-020** (NCT02090959): Fase 3, internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage placebo (n = 115) eller ataluren i døgndosis på 40 mg/kg i 48 uger (n = 115). I alt 230 patienter indgik i studiet. Randomisering blev stratificeret på baggrund af alder (< 9 år vs. ≥ 9 år), varigheden af glukokortikoidbehandling (6 måneder til < 12 måneder vs. ≥ 12 måneder) og baseline 6MWD (< 350 m vs. ≥ 350 m).

### Population

**Tabel 1: Baselinekarakteristika for interventionsgrupperne i studie-007 og studie-020.**

Karakteristika	Studie-007 (fase-II)		Studie-020 (fase-III)	
	ataluren 40 mg/kg n = 57	placebo n = 57	ataluren 40 mg/kg n = 115	placebo n = 115
Alder, median (range) / median (IQR)*	8 (5-20)	8 (5-15)	9 (7-10)	9 (8-10)
6MWD, mean (SD) / median (IQR)*	350 (97,6)	361 (87,5)	375 (314-421)	370 (314-422)
Anvendelse af glukokortikoider, %	72 %	70 %	100 %	100 %
Vægt, median (range) / median (IQR)*	27 (16-76)	26 (16-55)	29 (23-37)	27 (24-34)
Alder ved diagnose, median (IQR)*	Ikke oplyst	Ikke oplyst	4 (3,3-6,8)	4 (2,3-6,9)

\* Inter-quartile range (IQR) er opgivet for studie-020

Baselinekarakteristika i studie-007 og studie-020 er sammenlignelige mellem placebo og ataluren 40 mg/kg/dag-grupperne. Baselinekarakteristika for studiepopulationerne synes at være sammenlignelig på tværs af de to studier.

Fagudvalget finder, at baselinekarakteristika internt i studierne er velbalancerede i de sammenlignede grupper og finder ikke grund til at tro, at nogle af effekterne er forårsaget af confounding. Studiepopulation vurderes samlet set at være i god overensstemmelse med den danske population.

Inklusionskriterierne var ikke ens i studierne, som angivet nedenfor.

**Tabel 2: Inklusionskriterier studie-007 og studie-020.**

Kriterier	Studie-007 (fase-II)	Studie-020 (fase-III)
Sygdom/diagnose	Beckers muskeldystrofi eller nmDMD	nmDMD
6MWT	≥ 75 meter	≥ 150 m og ≤ 80 % af den forventede distance i 6MWT baseret på vægt og højde
Glukokortikoider	Tilladt, stabil dosis i mindst 3 måneder	Anvendelse af systemiske glukokortikoider i mindst 6 måneder før indtrædelse i studiet og stabil dosis i mindst 3 måneder
Alder	≥ 5 år	≥ 7 ≤ 18 år

PTC-Therapeutics (Indehaver af markedsføringstilladelsen for ataluren) har anvendt fase-II-studiet, der var negativt på det primære effektmål, til at lave en række post hoc-analyser med det formål at identificere en

subgruppe med bedre effekt af ataluren. Herved identificerede PTC-Therapeutics ADP-subgruppen (ambulatory decline phase). PTC-Therapeutics' hypotese var, at ADP-subgruppen havde størst risiko for at tabe gangfunktion over studiets opfølgningstid, og at subgruppen dermed er bedst i forhold til at vurdere, hvorvidt patienter med nmDMD har gavn af atalurenbehandling. ADP-subgruppen har følgende karakteristika: 1) alder  $\geq 7$  til  $\leq 16$  år, 2) baseline 6MWD  $\geq 150$  m og  $\leq 80$  % af prækikteret 6MWD og 3) en stabil dosis af kortikosteroid ved baseline. Disse afgrænsninger blev anvendt som inklusionskriterier for fase-III-studiet (studie-020).

Nedenstående tabel viser, hvilke kritiske og vigtige effektmål der indgår i de udvalgte studier, og hvilken dataanalyse der er anvendt.

**Tabel 3: Oversigt over de inkluderede studier og effektmål relateret til protokollen.**

	<b>Studie-007 (fase-II)</b>	<b>Studie-020 (fase-III)</b>
<i>Dataanalyse</i>	cITT	ITT
<i>Samlet population (n)</i>	Ataluren, n = 57 Placebo, n = 57	Ataluren, n = 114 Placebo, n = 114
<i>Subgrupper (n)</i> < 300 m 300-400 m > 400 m	Ataluren/placebo 15/13 22/22 20/22	Ataluren/placebo 24/21 47/52 43/41
<i>Kritiske effektmål</i>	Motorisk funktion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ændring i 6MWT fra baseline</li> </ul> Livskvalitet <ul style="list-style-type: none"> <li>• PedsQL</li> </ul>	Motorisk funktion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ændring i 6MWT fra baseline</li> <li>• Ændring i NSAA score fra baseline</li> </ul> Livskvalitet <ul style="list-style-type: none"> <li>• PODCI</li> </ul>
<i>Vigtige effektmål</i>	Tab af gangfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andel patienter med tab af gangfunktion fra baseline</li> </ul> Alvorlige uønskede hændelser (SAE) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andel patienter der oplever <math>\geq 1</math> SAE</li> </ul>	Tab af gangfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andel patienter med tab af gangfunktion fra baseline</li> </ul> Alvorlige uønskede hændelser (SAE) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andel patienter der oplever <math>\geq 1</math> SAE</li> </ul>
<i>Opfølgningstid</i>	48 uger	48 uger

\*Dataanalysen fra studie-007 er foretaget på baggrund af corrected ITT-population (cITT). Korrektionen indebærer, at baselineværdierne for 2 patienter (1 i placebogruppen og 1 i atalurengruppen, 80 mg/kg) blev erstattet af deres screeningsværdier, fordi deres baseline 6MWD var markant lavere end deres screeningsværdier grundet skader på deres underkøbenitater før baselinetesten. Korrektion indebærer ligeledes, at den præspecificerede statistiske analyse blev modificeret.

## 7 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

### Motorisk funktion (kritisk)

Motorisk funktion vurderes i forhold til den aktuelle population at være helt centralt for patienternes generelle funktionsniveau og livskvalitet. Den motoriske funktion vurderes ved hjælp af to standardiserede testinstrumenter, henholdsvis 6-minutters gangtest (6MWT) og North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

### 6-minutters gangtest

**6MWT** er en simpel test, der vurderer patienternes funktionstilstand. Målet med testen er, at patienten skal gå så langt som muligt på 6 minutter uden at løbe. Foruden standardiseret beskrivelse af gangdistance, har 6MWT vist at korrelere med sygdomsprogression, skeletmuskelstyrke, grovmotoriske færdigheder, tidspunkt for tab af gangfunktion og livskvalitet. På baggrund af en række studier vedrørende effektmål ved DMD angiver internationalt anerkendte eksperter, at en forskel på omkring 30 meter i 6MWT over en kort periode (< 1 år) er markant og betydende. For at fastsætte den relative effektforskel har fagudvalget foruden forskel i antal tilbagelagte meter ønsket 6MWT opgjort som forskellen mellem andelen af patienter i de to behandlingsarme, som i opfølgningstiden undgår en forværring på  $\geq 8\%$  fra baseline til endt opfølgning.

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Motorisk funktion, angivet som reduktion i tab af gangdistance fra baseline målt ved 6MWT. I den nedenstående tabel angives der ændring i meter for de absolutte forskelle, mens den for de relative forskelle angives som forskellen mellem ataluren og placebo i andelen af patienter, der undgår en forværring på  $\geq 10\%$  fra baseline til endt opfølgning i de to behandlingsarme.**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater (baseret på studie-007 og -020)
Absolutte forskelle	30 meter		<p><u>Studie-020:</u> Samlet population: 15,4 m (-7,44; 33,39)</p> <p><u>Studie-007:</u> Samlet population (cITT, post hoc): 31,71 m [5,13; 58,28] Samlet population (ITT, prædefineret): 26,4 m [-4,2; 57,1] ADP-subgruppen (post hoc): 49,9 m, p = 0,001*</p>
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	<u>Studie-007:</u> Samlet population (cITT, post hoc): 0,51, p = 0,03*
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	<u>Studie-020:</u> Samlet population: 0,75 [0,51; 1,12]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

\*Konfidensintervaller ikke tilgængelige.

#### Samlet population:

Effekt målet 6MWT baseres på de individuelle effektestimater fra studie-007 og studie-020 for den samlede population, da en metaanalyse ikke anses som metodisk forsvarlig. Fagudvalget lægger størst vægt på effektestimaterne fra studie-020, da studiet inkluderede et væsentligt større antal patienter. Både patienter, der blev behandlet med ataluren og placebo, tabte gangfunktion i løbet af studierne og gik en kortere distance i 6MWT end ved baseline. I hhv. studie-020 og studie-007 reducerede ataluren i gennemsnit den samlede populations tab af gangfunktion med 15,4 m [-7,44; 33,39] og 26,4 m [-4,2; 57,1] sammenlignet med placebogruppen (ITT-analyser). I studie-007 ses statistisk signifikant effekt i den samlede population (cITT-analyse), men effekten er ikke statistisk signifikant i ITT-analysen, der tillægges størst vægt. I studie-020 går de atalurenbehandlede patienter i gennemsnit 15,4 meter længere end de placebobehandlede efter 48 ugers behandling i fase-III-studiet (studie-020). Dette er under det prædefinerede mål for den mindste klinisk relevante forskel på 30 meter. I studie-020 er den relative effektforskel på andelen af patienter, der oplever en forværring af gangfunktion på  $\geq 10\%$  fra baseline, 0,75 [0,51; 1,12] hvilket svarer til ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget bemærker, at effektestimaterne fra fase-II (studie-007) favoriserer ataluren i væsentligt højere grad end i fase-III-studiet (studie-020). Effekten af ataluren på 6MWT i den samlede population i fase-III (konfirmatorisk, prædefineret) er ca. en tredjedel af effekten i den sammenlignelige ADP-subgruppe (eksploratorisk, post-hoc) i fase-II hhv. 15,4 m ( $p = 0,213$ ) mod 49,9 m ( $p = 0,001$ ), hvilket tydeliggør svagheden ved at basere konklusioner på eksploratoriske analyser.

Fagudvalget vurderer, at ataluren giver **ingen klinisk merværdi** i den samlede population, baseret på at effektestimaterne ikke lever op til kravet for den mindste klinisk relevante forskel i studie-020, og at det relative effektestimater ligeledes ikke er statistisk signifikant. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at effektestimaterne i den samlede population er påvirket af, at en stor andel (36 % i studie-020) af patienter tilhører subgruppen med 6MWD > 400 m. Patienter med en baseline 6MWD > 400 m vil sjældent opleve relevante ændringer i deres gangfunktion over 48 uger, da patienterne, jævnfør sygdommens naturhistorie, ikke befinder sig i den progressive fase (se i øvrigt afsnit 7.1.1 vedrørende subgrupperne). Subgruppen vil dermed trække effektestimaterne for den samlede population mod nuleffekten.

#### *North Star Ambulatory Assessment*

**NSAA** er et valideret værktøj specielt udviklet til at vurdere gående drenge med DMD. NSAA er opbygget af en skala med 17 elementer, hvor individuelle motoriske funktioner scores med enten 2, 1 eller 0, hvor scoren 2 er den bedst opnåelige score. Fagudvalget har vurderet på basis af deres erfaring med brugen af NSAA, at en forskel på 2 point mellem grupperne er den mindste klinisk relevante forskel over en periode på 48 uger. En forskel på 2 point svarer i praksis til, at patienten går fra at kunne udføre en motorisk funktion selvstændigt (f.eks. at løfte hovedet) til slet ikke at kunne udføre denne funktion længere, eller alternativt at patienten mister evnen til selvstændigt at udføre to motoriske funktioner normalt, men kan udføre dem i modificeret/kompenseret udgave.

**Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Ændring i NSAA totalscore fra baseline**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater ( <b>baseret på studie-020</b> )
Absolutte forskelle	2 point	Samlet population: 0,8 point [-0,23-1,82]
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i effekt på ordinalskala.	
Evidensens kvalitet	Lav	

**Samlet population:**

I studie-020 er effektmålet NSAA opgjort, mens dette ikke blev målt i studie-007. Vurderingen af effektmålet baseres derfor udelukkende på data fra studie-020. Ændringen i NSAA totalscore var negativ i begge behandlingsarme. Dette indikerer, at der sker en forværring af patienternes motoriske funktion i opfølgingsperioden på 48 uger. Den samlede population af patienter med nmDMD, der behandles med ataluren, vurderes i gennemsnit at tabe 0,8 point færre i NSAA-score end placebogruppen, men effektestimatet er ikke statistisk signifikant. Den absolutte forskel er dermed mindre end de 2 point, der er vurderet som den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget vurderer, at ataluren har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo for effektmålet motorisk funktion målt ved NSAA.

For effektmålet motorisk funktion vurderer fagudvalget samlet på baggrund af 6MWT og NSAA, at ataluren har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo.

***Livskvalitet (kritisk)***

Til vurdering af livskvalitet anvendes PODCI (studie-020), som er et instrument til vurdering af børns funktion og livskvalitet. For livskvalitet anvendes en mindste klinisk relevant forskel mellem grupperne på 0,5 standardafvigelser (SD), som er udregnet ved brug af SD for hele studiepopulationen ved baseline.

PODCI omfatter syv dimensioner: Funktioner i overekstremiteter, mobilitet, fysisk funktion og sport, komfort (mangel på smerte), lykke, tilfredshed og forventninger. Der er fundet data fra to domæner, mobilitet og sport, da disse domæner har vist sig at være associeret med sygdomsprogression hos patienter med DMD, og det er disse data, som er opsamlet og dermed tilgængelige fra studiet. En høj PODCI-score repræsenterer en bedre livskvalitet.

**Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet målt ved PODCI transfers/basic mobility og sports/physical function.**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater ( <b>baseret på studie-020</b> )
Absolutte forskelle	Forskel på 0,5 SD	<u>PODCI Transfers/basic Mobility:</u> Total population: 1,7 [-2,8-6,2]

	PODCI Transfers/basic Mobility: 7,25 point  PODCI - Sports/physical Function: 9,95 point	<u>PODCI - Sports/physical Function:</u> Total population: 2,2 [-2,6-7,0]
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

### Samlet population:

#### *PODCI-mobilitet*

I studie-020 oplever patienterne generelt en reduktion i livskvalitet i begge behandlingsarme. Den samlede population af patienter, der behandles med ataluren, har i gennemsnit 1,7 point [-2,8-6,2] højere score i PODCI-mobilitetsscore end placebogruppen, og effektestimateret er ikke statistisk signifikant. Den absolutte forskel er dermed mindre end de 7,25 point, der er vurderet som den mindste klinisk relevante forskel.

#### *PODCI-sport*

Den samlede population af patienter, der behandles med ataluren, har i gennemsnit 2,2 point [-2,6-7,0] højere score i PODCI-sportscore end placebogruppen, og effektestimateret er ikke statistisk signifikant. Den absolutte forskel er dermed mindre end de 9,95 point, der er vurderet som den mindste klinisk relevante forskel.

For livskvalitet vurderer fagudvalget samlet, at ataluren har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo.

#### *Lungefunktion (vigtig):*

Data for lungefunktion som forespurgt i protokollen er ikke tilgængelig, og derfor kan merværdien ikke dokumenteres for dette effektmål. Patienterne i studiet har en alder, hvor lungefunktionen fortsat forventes at være nær normal og er dermed ikke den primære årsag til funktionsnedsættelse. Sammenholdt med den relativt korte opfølgningstid forklarer dette sandsynligvis, at effekten på lungefunktion ikke er undersøgt.

Der er ikke fundet data på lungefunktion, som vedrører den gående population. PTC-Therapeutics identificerede et open-label single-arm extensionstudie i ikkegående patienter tidligere behandlet med ataluren. Resultaterne for dette studie er beskrevet i et abstract [8]. Lungefunktionen hos patienter behandlet med ataluren er sammenlignet med tilsvarende patienter fra et igangværende observationelt studie. Fagudvalget ønsker at fremhæve en potentiel positiv langsigtet effekt på patienternes lungefunktion ved behandling med ataluren afspejlet i en udskydelse af tidspunktet, hvor patienternes lungefunktion (målt med FVC) falder til under 1 L. Denne grænse er prædiktiv for mortalitet [10], og fagudvalget vurderer den for klinisk betydende.

Fagudvalget vurderer dog, at ataluren har **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med placebo for effektmålet lungefunktion, da der ikke er nogle data tilgængelig for den gående patientpopulation.

#### *Tab af gangfunktion (vigtig):*

Tab af gangfunktion er udtryk for, hvor længe patienterne opretholder deres gangfunktion. Det har stor betydning for patientens overordnede funktionsniveau, hvis tidspunktet for tab af gangfunktion udskydes. Tab af gangfunktion er centralt for målpopulationens sygdomsforløb og samtidig prædiktivt for senere

komplikationer. Tab af gangfunktion måles her ved andelen af patienter, der fuldstændig mister evnen til at gå.

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter som taber gangfunktion.**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point		<u>Studie-020:</u> Samlet population: -4,4 %-point [-12; 3,4]  <u>Studie-007:</u> Samlet population: -3,5 %-point [-14; 6,9]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	<u>Studie-020:</u> Samlet population: 0,64 [0,29; 1,43]  <u>Studie-007:</u> Samlet population: 0,67 [0,20; 2,24]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

**Samlet population:**

Der ses en ikkestatistisk signifikant reduktion i andelen af patienter, som mister deres gangfunktion på ca. 4 %-point (-4,4 %-point i studie-020 og -3,5 %-point i studie-007). Dette indikerer, at der er færre patienter, som helt mister gangfunktion i studiernes opfølgingsperiode ved behandling med ataluren sammenlignet med placebo. Fagudvalget havde præspecificeret en reduktion på 5 %-point som værende den mindste klinisk relevante forskel, og reduktionen på ca. 4 %-point lever dermed ikke op til den mindste klinisk relevante forskel. Den relative effektforskel i er ikke statistisk signifikant og falder dermed i kategorien for ingen klinisk merværdi. Estimerne er overordnet forbundet med stor usikkerhed grundet meget få hændelser, og fagudvalget finder derfor, at datagrundlaget ikke tillader en kvantificering af den kliniske merværdi og indplacerer derfor lægemidlet i kategorien **ikke dokumenterbar merværdi** for dette effektmål.

*Alvorlige uønskede hændelser (vigtig):*

**Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser (SAE)**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point		<u>Studie-020:</u> Samlet population: 0 %-point [-4,8; 4,8]  <u>Studie-007:</u>

			Samlet population: -1,8 %-point [-9,3; 5,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	<u>Studie-020:</u> Samlet population: 1,00 [0,26;3,90]  <u>Studie-007:</u> Samlet population: 0,67 [0,12;3,84]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser ses en absolut forskel på henholdsvis 0 %-point og -1,8 %-point mellem patienter behandlet med ataluren og patienter behandlet med placebo, hvilket betyder, at i studie-007 var der 1,8 %-point færre patienter i atalurengruppen, der fik SAE. Dette overstiger ikke den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

Den relative effektforskel lever op til kravet for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallet fra begge studier overlapper med nuleffekten. Dette indikerer, at der ikke er en øget frekvens af alvorlige uønskede hændelser ved behandling med ataluren sammenlignet med placebo. Fagudvalget vurderer, at ataluren har **ingen merværdi** sammenlignet med placebo for effektmålet alvorlige uønskede hændelser.

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkningsprofilen er baseret på bivirkningsdata fra 007 og 020 i den gående population, hvor i alt 232 patienter har modtaget ataluren samt et åbent forlængelsesstudie på 48 uger i ikkegående patienter. Fagudvalget vurderer, at ataluren har en favorabel sikkerhedsprofil. Bivirkningerne var generelt milde eller moderate i sværhedsgrad, og der blev ikke rapporteret nogen behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger blandt de atalurenbehandlede patienter i disse to studier.

Fagudvalget ønsker at påpege, at langtidssikkerhedsdata ikke er tilgængelige grundet den begrænsede opfølgningstid. I kraft af lægemidlets virkningsmekanisme (mRNA-translation) kan det ikke udelukkes, at lægemidlet kan påvirke translation af mRNA kodende for andre funktionelle proteiner.

Fagudvalget bemærker desuden, at lægemidlet kan påvirke nyrefunktionen som angivet i lægemidlets produktresumé afsnit 4.4. Fagudvalget anbefaler, at patienternes nyrefunktion kontrolleres forud for opstart af behandling og overvåges jævnlige i behandlingsforløbet.

Der er rapporteret ændringer i lipidprofilen for visse patienter i de kliniske studier, hvorfor eventuelle kardiovaskulære langtidseffekter er uafklarede.

Overordnet er den nuværende standardbehandling i form af steroider forbundet med en betydelig bivirkningstængde, og behandling med ataluren vurderes af fagudvalget ikke at medføre en yderligere belastning for patienterne, hvorfor bivirkningsprofilen ikke påvirker atalurens merværdikategorisering.



### 7.1.1 Vurdering af subgrupper

Fagudvalget har diskuteret den kliniske relevans af subgruppeanalyserne baseret på patienternes baseline 6MWD. Fagudvalget finder, at subgrupperne overordnet er i overensstemmelse med sygdommens naturhistorie og repræsenterer separate sygdomsstadier. Afgrænsningen af de respektive sygdomsstadier er dog arbitrær og kan i klinisk praksis ikke udelukkende baseres på en 6MWT, der er forbundet med stor variation, da der ligeledes er andre faktorer, der er betydende for patientens prognose. Overordnet vurderer fagudvalget, at de valgte afgrænsninger kan være behjælpelige med at afgrænse subgrupper, hvor gangfunktionen er mere eller mindre tilbøjelig til at forværres over 48 uger.

Subgruppen med baselinegangfunktion på > 400 m er kendetegnet ved at være i en stabil fase, hvor der over kortere tidsperioder ikke forventes væsentlige ændringer i funktionsniveauet. Subgruppen med baselinegangfunktion 300-400 m repræsenterer patienter i den progressive fase, hvor forværring i gangfunktion accelereres. Subgruppen med baselinegangfunktion under 300 m er kendetegnet ved en lille residual gangfunktion og dermed en høj risiko for tab af gangfunktion. Behandlingssigtet i denne subgruppe er at opretholde gangfunktion længst muligt, da tab af gangfunktion er en signifikant betydende milepæl for patienter og er tæt relateret til senere komplikationer relateret til lungefunktion, hjertefunktion mv. For de kritiske og vigtige effektmål er effektestimaterne for subgrupperne angivet i tabel 10.

#### **Subgruppen med 6MWD: < 300 m**

Generelt ses ingen signifikante effekter på hverken motorisk funktion målt ved 6MWT (-1,0 m [-54,9; 39,5]) eller på tab af gangfunktion (-10 %-point [-39;19]). Der ses en nominal signifikant effekt 0,48 [0,24; 0,93] på andelen af patienter, der får  $\geq 10\%$  forværring i deres 6MWT i studie-020. Subgruppen med baselinegangfunktion under 300 m er kendetegnet ved at have fremskreden sygdom med en lille residual gangfunktion og dermed en høj risiko for tab af gangfunktion. Resultaterne kan derfor indikere, at atalurenbehandling er virkningsløs, når den indledes sent hos patienter med fremskreden sygdom eller alternativt, at opfølgningstiden i studierne ikke har været tilstrækkelig lang tid at opfange eventuelle forskelle i subgruppen.

#### **Subgruppen med 6MWD: $\geq 400$ m**

Der ses ingen signifikant effekt på effektmålene motorisk funktion målt ved 6MWT (-9,6 m [-43,2; 24,2]), og ingen af patienterne taber gangfunktionen i denne subgruppe. Der er ligeledes ingen forskel på andelen af patienter, der får  $\geq 10\%$  forværring i deres 6MWT, RR 1,52 [0,59; 3,91]. Dette er i tråd med, at patienterne i denne subgruppe overordnet forventes at være i en stabil sygdomsfase, hvor ændringer ikke forventes over studiernes korte opfølgningstid på 48 uger.

#### **Subgruppen med 6MWD $\geq 300$ m til < 400 m:**

Overordnet ses den største effekt i 6MWT i subgruppen med 6MWD 300-400 m. Patienter behandlet med ataluren går i gennemsnit 47,2 m [11,75; 74,03] længere end patienter behandlet med placebo. Ligeledes er der tendens til at færre patienter helt taber deres gangfunktionen -7,7 %-point [-16; 0,3] eller får en  $\geq 10\%$  forværring af deres 6MWT 0,79 [0,44; 1,41]. FDA har udført sensitivitetsanalyser, der viser, at effekten i 300-400 m-gruppen især er drevet af, at nogle få patienter helt mister gangfunktionen i placebogruppen (n = 4) [11]. Ved en anden afgrænsning på 230-400 m ses der ingen nominal signifikant forskel i 6MWT, da denne afgrænsning inkluderer patienter fra atalurengruppen, der helt mister gangfunktionen [11].

Fagudvalget bemærker derudover, at det kun er 300-400 m-subgruppen, der har effekt i 6MWT, mens de øvrige komplementære subgrupper (6MWD < 300 m og 6MWD  $\geq 400$  m) udviser modsatte tendenser

og således favoriserer disse subgruppeanalyser placebogruppen i studie-020. For effektmålet tab af gangfunktion er der ikke er nogen patienter i atalurengruppen, der taber gangfunktion. I placebogruppen taber 8 % (n = 4) gangfunktion. Der er stor usikkerhed for effektmålet tab af gangfunktion, da der er for få hændelser, og studiet ikke har tilstrækkelig opfølgningstid og patientantal til at belyse effektmålet.

Overordnet vurderer fagudvalget, at der ses et muligt signal for en positiv behandlingseffekt af ataluren i subgruppen med 6MWD på 300-400 m grundet de nominelt signifikante resultater, der favoriserer ataluren på det kritiske effektmål 6MWT. , De komplementære subgrupper udviser modsatrettede effektestimater, og favoriserer placebo Effekten i 300-400 subgruppen er observeret i en subgruppeanalyse med betydelige metodiske svagheder, og det er rent biologisk er svære at forklare, at der ses stor variation i behandlingseffekten selv ved mindre justeringer af subgruppernes afgrænsninger. Ligeledes er det svært at forklare, hvorfor effektestimaterne i subgruppen med 6MWD på > 400 m har tendens til at favorisere placebo.

Set i lyset af de mange metodiske svagheder (se afsnit 6.1.1) ved subgruppeanalyserne, er det overordnet meget vanskeligt at vurdere validiteten af fundene i subgruppen med 6MWD 300-400 m.

### 7.1.2 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

### 7.1.3 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at ataluren til Duchennes muskeldystrofi forårsaget af nonsensmutation giver:

- **Ingen klinisk merværdi** for den samlede population af gående patienter i alderen 5 år og derover, sammenlignet med placebo.

Evidensens kvalitet er samlet vurderet som værende **lav**.

Baseret på de kritiske og vigtige effektmål vurderer fagudvalget, at den samlede population af patienter ikke opnår nogen klinisk betydende effekt af atalurenbehandling sammenlignet med placebo og tildeler dermed ataluren **ingen klinisk merværdi**. Dette baseres primært på, at der ikke vises statistiske signifikante eller kliniske relevante effekter på særligt de kritiske effektmål motorisk funktion og livskvalitet i hverken fase-III-studiet (studie-020) eller fase-II-studiet (studie-007).

Baseret på subgruppeanalyserne ses effekten at være størst i subgruppen med 6MWD 300-400 meter, hvor der er nominel signifikant effekt på effektmålene 6MWT, som beskrevet i afsnit 7.1.1. Fagudvalget har svært ved at vurdere disse effekter i lyset af de mange metodiske svagheder, der er behæftet ved subgruppeanalyserne, hvorfor validiteten af fundene i subgruppen for nuværende er uvis. Fagudvalget bemærker, at ansøger har indledt et nyt fase-III-studie med længere opfølgningstid, der forventes af rapporteret i september 2021. Dette studie forventes at være bedre egnet til at opfange en behandlingseffekt af ataluren, grundet en længere opfølgningstid på 18 måneder.

## 8 Andre overvejelser

*Manglende dosisrespons i studie-007.*

Fagudvalget bemærker, at ataluren er testet i to forskellige doseringer (40 mg/kg/dag og 80 mg/kg/dag) i studie-007. I studie-007 var der ved behandling med 80 mg/kg/dag totalt fravær af klinisk respons

sammenlignet med placebo. Ansøger har fremsat en hypotese om en klokkeformet dosisresponsammenhæng på baggrund af en række in vitro-test og test i larver fra zebrafisk. Ifølge CHMP i EMA var denne sammenhæng imidlertid ikke tydeligt påvist i de prækliniske in vivo-data og fase-IIa kliniske data.

Da dosisresponsammenhængen ikke er fuldt afklaret, vurderer fagudvalget, at uklarheden om dosis-effekt-forholdet kan føre til et suboptimalt behandlingsrespons, hvis ikke patientens vægt monitoreres kontinuerligt.

## 9 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at ataluren til Duchennes muskeldystrofi forårsaget af nonsensmutation giver:

- **Ingen klinisk merværdi** for den samlede population af gående patienter i alderen 5 år og derover, sammenlignet med placebo.

Evidensens kvalitet er samlet vurderet som værende **lav**.

## 10 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at ataluren til Duchennes muskeldystrofi forårsaget af nonsensmutation giver:

- **Ingen klinisk merværdi** for den samlede population af gående patienter i alderen 5 år og derover, sammenlignet med placebo.

Evidensens kvalitet er samlet vurderet som værende **lav**.

## 11 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen behandlingsvejledning fra RADS eller Medicinrådet på området.

## 12 Referencer

1. RehabiliteringsCenter for Muskelsvind. Duchennes muskeldystrofi [internet]. 2017 [citeret 26. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://rcfm.dk/diagnoser/duchennes-muskeldystrofi-dmd/duchennes-muskeldystrofi/>
2. 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* [internet]. 2010;9(1):77–93. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209702716>
3. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, et al. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther* [internet]. 2011;19(5):830–40. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21468001>
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Translarna: EPAR - Public assessment report. 2014.
5. PTC Therapeutics International Limited. Summary of Product Characteristics - Translarna. 2017.
6. 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)* [internet]. 2017 [citeret 28. februar 2018];390(10101):1489–98. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617316112>
7. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* [internet]. 2014 [citeret 28. februar 2018];50(4):477–87. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.24332>
8. Luo X, McIntosh J, Trifillis P, Gill A, Ong T, Riebling P, et al. Lung function in ataluren-treated, non-ambulatory patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy from a long-term extension trial versus untreated patients from a natural history study. *Neuromuscul Disord* [internet]. 2017;27:S6. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096089661730233X>
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Translarna: EPAR - Public Assessment report. 2016.
10. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2001;164(12):2191–4. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11751186>
11. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. FDA Briefing Document - Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting - NDA 200896 - Ataluren [internet]. 2017 [citeret 7. august 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm577349.pdf>

## 13 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende Duchennes muskeldystrofi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Charlotte Olesen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Lise Lotte Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Karen Markussen Linnet <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Niels Ove Illum <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Jens Erik Klint Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Henrik Simonsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Søren Bisgård Johansen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Espen Jimenez Solem <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Suzanne Lindquist <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Nanna Witting <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Anette Torvin Møller <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Anne Helene Spannow <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bjarne Møller-Madsen <i>Overlæge, professor</i>	Dansk Ortopædisk Selskab
Ulla Werlauff <i>Fysioterapeut, ph.d.</i>	RehabiliteringsCenter for Muskelsvind
Heidi Aagaard <i>Direktør, cheflæge</i>	RehabiliteringsCenter for Muskelsvind
Søren Ulrich <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>En patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

## Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.  
2100 København Ø  
+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

*Sekretariatets arbejdsgruppe:*  
Thomas Linemann (projekt- og metodeansvarlig)  
Jesper Skov Neergaard (projektdeltager)  
Anette Pultera Nielsen (koordinator)  
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)  
Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 14 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

### 14.1 Cochrane Risk of Bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
007	+	+	+	+	+	?	+
020	+	+	+	+	+	+	+

## 14.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ataluren

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ataluren	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Motorisk funktion: ændring i gangdistance målt i meter (assessed with: 6MWT)												
2	RCT	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	Studie-020: 114 Studie-007: 57	Studie-020: 114 Studie-007: 57	-	Studie-020: <b>15,4 m</b> (-7,44; 33,39) Studie-007: <b>31,71 m</b> [5,13; 58,28]	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Motorisk funktion: andel af patienter der undgår forværring på 10 % eller mere (assessed with: 6MWT)												
1	RCT	not serious	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Studie-020: 114 Studie-007: 57	Studie-020: 114 Studie-007: 57	Studie-020: <b>HR 0,66</b> (0,47 to 0,95)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Motorisk funktion: ændring i NSAA-totalscore fra baseline (assessed with: North Star Ambulatory Assessment; Scale from: 0 to 34)												
1	RCT	not serious	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	114	114	-	<b>MD 0,8 points higher</b> (-0,23 to 1,82)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet: gennemsnitlig ændring fra baseline (assessed with: PODCI basal mobilitet; Scale from: 0 to 100)												
1	RCT	not serious	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	114	114	-	<b>MD 1,7 points higher</b> (-2,8 to 6,2)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet: gennemsnitlig ændring fra baseline (assessed with: PODCI fysisk funktion; Scale from: 0 to 100)												
1	RCT	not serious	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	114	114	-	<b>MD 2,2 points higher</b> (-2,6 to 7,0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Lungefunktion: ændring fra baseline - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Tab af gangfunktion												



Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ataluren	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	Studie-020: 114 Studie-007: 57	Studie-020: 114 Studie-007: 57	Studie-020: RR 0,64 [0,29;1,43] Studie-007: RR 0,67 [0,20; 2,24]	Studie-020: 4 fewer per 100 [12 fewer to 4 more] Studie-007: -3,5 fewer per 100 [14 fewer to 7 more]	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Alvorlige uønskede hændelser (SAE)												
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious <sup>e</sup>	none	Studie-020: 114 Studie-007: 57	Studie-020: 114 Studie-007: 57	Studie-020: 1,00 [0,26;3,90] Studie-007: 0,67 [0,12;3,84]	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; RCT: Randomized controlled trial

## Explanations

- Studiernes konfidensintervaller overlapper ikke hinandens punktestimater
- Konfidensintervallet krydser den mindste klinisk relevante forskel
- Nedgradering af effektmålet møder ikke kriteriet for optimal information size
- Nedgraderes på inconsistency da det ikke kan vurderes på baggrund af ét studie
- Konfidensintervallet for den relative effekt indeholder 1