



Agencija za kvalitetu i  
akreditaciju u zdravstvu  
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

**Ataluren (Translarna) za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu, u pokretnih bolesnika: Procjena zdravstvene tehnologije, Broj 28/2018.**

Prosinac 2018. godine



Naziv: Ataluren (Translarna) za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu, u pokretnih bolesnika: Procjena zdravstvene tehnologije, Broj 28/2018.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

\*E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i oblik ovog dokumenta.

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**  
Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia  
P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

## Sadržaj

<b>Sažetak</b>	4
<b>I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj</b>	10
<b>II Procjena zdravstvene tehnologije: Ataluren (Translarna) za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu, u pokretnih bolesnika</b>	12
1. Uvod i metode	12
2. Opis zdravstvene tehnologije: ataluren	13
3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	15
3.1. Duchenneova mišićna distrofija	15
3.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu	18
3.3. Liječenje	18
4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	25
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize	25
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	25
4.3. Studije u tijeku	30
5. Troškovi i ekonomske analize	31
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	31
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	33
5.3. Hrvatska	33
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	33
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA publikacije	33
8. Zaključak i preporuke	34
9. Literatura	39

## Sažetak

**Ataluren** je indiciran je za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu u pokretnih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih. Djelotvornost nije dokazana u nepokretnih bolesnika. Prisutnost besmislene mutacije u distrofin genu treba utvrditi genetskim testiranjem. /Napomena: do 31.5.2018. indikacija je bila "...u pokretnih bolesnika u dobi od 5 godina i starijih..."; navedenog datuma CHMP Europske agencije za lijekove dao je pozitivno mišljenje na proširenje indikacije "...u pokretnih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih..."/

Lijek omogućuje ribosomalnu translaciju mRNK preko preuranjenog stop-kodona, što rezultira sintezom proteina pune dužine. Naime besmislena mutacija u DNK rezultira prijevremenim stop-kodonom unutar mRNK. Ovaj preuranjeni stop-kodon u mRNK uzrokuje bolest tako što prekida translaciju prije nego što se sintetizira protein pune dužine.

Lijek je dobio „**uvjetno odobrenje**“ za stavljanje lijeka u promet od Europske agencije za lijekove (EMA) koje je na snazi u Europskoj uniji od 31. srpnja 2014., što znači da se očekuju dodatni podatci o lijeku.

EMA smatra da postoje dokazi koji upućuju na to da lijek usporava napredovanje bolesti te da je njegov sigurnosni profil prihvatljiv. Potvrdila je da bolesnici s Duchenneovom mišićnom distrofijom imaju nezadovoljenu potrebu za liječenjem ove ozbiljne bolesti. EMA je zaključila da koristi lijeka nadmašuje s njim povezane rizike.

### **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja – Zahtjev EMA-e**

Budući da je dano uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

**Do rujna 2021.:** Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost atalurena u liječenju pokretnih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom uzrokovanom besmislenom mutacijom u dobi od 5 godina ili starijih, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, 18-mjesečnog, placebo kontroliranog ispitivanja, nakon kojeg slijedi 18-mjesečni otvoreni nastavak ispitivanja, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja (NCT03179631).

Duchenneova mišićna distrofija je rijetka bolest, a ataluren je dobio status „lijeka za rijetku bolest“ 27. svibnja 2005.

**Američka regulatorna agencija FDA** nije odobrila ataluren za stavljanje u promet.

**Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje** zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja PTC Therapeutics International Limited (zastupan po ovlaštenom predstavniku Medis Adria d.o.o. ) za stavljanjem lijeka atalurena (Translarna) na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova. Nositelj odobrenja je predložio sljedeću smjernicu za primjenu lijeka: "Translarna (ataluren) za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu u pokretnih bolesnika u dobi od 5 godina i starijih. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove."

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 11. svibnja 2018. godine (Predmet: Prijedlog za izmjenu i dopunu Liste lijekova, KLASA: UP/I-530-02/17-01/226, URBROJ: 338-01-12-18-07, od 2. svibnja 2018. g.), Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

### **Duchennova mišićna distrofija (DMD)**

Duchennova mišićna distrofija je genetski uvjetovana rijetka i progresivna bolest ( X–vezana recesivna mutacija distrofinskog gena) obilježena progresivnom slabošću proksimalnih mišića uslijed degeneracije mišićnih vlakana.

Distrofinski gen se nalazi na kratkom kraku X kromosoma u blizini lokusa p21 i kodira za veliki protein Dp427, koji sadrži 3685 aminokiselina. Distrofin čini samo približno 0,002% proteina u poprečno prugastim mišićima, ali je značajan u održavanju integriteta mišićne membrane. Distrofin se nakuplja kao homotetramer u kostamerama skeletnih mišića, te povezuje s aktinom na njegovom N-završetku, i DAG kompleksom - glikoproteini povezani s distrofinom (dystrophin-associated glycoproteins, DAG complex) na C-završetku, stvarajući stabilan kompleks koji ulazi u interakciju s lamininom u ekstracelularnom matriksu. Nedostatak distrofina dovodi do stanične nestabilnosti tih veza, uz progresivno propuštanje unutarstaničnih komponenti, što rezultira visokom razinom kreatin fosfokinaze (engl. Creatine phosphokinase, CPK) pri rutinskoj obradi krvi bolesnika s Duchennovom mišićnom distrofijom. Kako je mutacija vezana uz X kromosom, pogađa muški spol. Distrofin se može naći i u glatkoj muskulaturi srca i u mozgu. Iako se mišićna distrofija (MD) ne smatra imunološki posredovanom, na membrani distrofičnih mišića nađena je klasa I humanog leukocitnog antigena (engl. Human leukocyte antigens, HLA) što te mišiće čini osjetljivijim na napade posredovane T-stanicama.

Učestalost DMD kreće se od 10,71 do 27,78 na 100 000. Procjenjuje se da danas u svijetu 250 000 bolesnika pati od Duchenneove mišićne distrofije, a u Hrvatskoj ih je stotinjak.

DMD mogu uzrokovati delecija, duplikacija i besmislene mutacije. Bolesnici koji imaju besmisleno mutaciju u distrofin genu čine oko 10%-15% DMD populacije.

Bolest se u pravilu očituje između 2. i 3. godine života. Slabost zahvaća proksimalne mišiće, u početku tipično na donjim udovima. Djeca često pokazuju gegajući hod, hodanje na prstima i lordozu te često padaju i imaju poteškoća prilikom trčanja, skakanja, penjanja po stubama i podizanja s poda. Napredovanje bolesti je ustaljeno te se razvijaju fleksijske kontrakture udova i skolioza. Razvija se čvrsta pseudohipertrofija (zamjena određenih skupina povećanih mišića, poglavito na potkoljenicama, masnim i

vezivnim tkivom). Do 12. godine života, većina bolesnika je vezana za invalidska kolica, a do 20. godine umire zbog respiratornih komplikacija. Zahvaćanje mišića srca je obično bez simptoma, premda 90% bolesnika ima abnormalnosti na EKG-u. Trećina bolesnika ima blago, neprogresivno intelektualno oštećenje koje pogađa sposobnost govora više nego ostale funkcije.

Liječenje bolesnika s DMD provodi multidisciplinarni tim stručnjaka kako bi se osigurala optimalna skrb i kvaliteta života, a prema postojećim smjernicama European Reference Network, TREAT-NMD network kao i američkim smjernicama za liječenje. Do odobrenja lijeka atalurena, nije postojalo specifično farmakološko liječenje. Od farmakološke terapije primijenjuju se glukokortikosteroidi.

### **Klinička učinkovitost i sigurnost**

Djelotvornost i sigurnost lijeka procijenjeni su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja Duchenneove mišićne distrofije s besmislenom mutacijom (McDonald 2017. - NCT01826487 - ispitivanje 020 te Bushby 2014. - ispitivanje 007).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je promjena u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu.

Ostale mjere ishoda uključene u oba ispitivanja bile su vrijeme do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja rezultata 6-minutnog testa hoda, promjena u trajanju trčanja/hoda na 10 metara u 48. tjednu, promjena u trajanju uspona po 4 stube u 48. tjednu te promjena u trajanju silaska niz 4 stube u 48. tjednu.

Bolesnici su morali imati dokumentiranu potvrdu prisutnosti besmislene mutacije u distrofin genu koja je utvrđena sekvencioniranjem gena.

Rezultati McDonald i sur. (2017.) vezani uz primarni ishod - promjenu u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu, ukazuju da se promjena u 6MWD nije statistički značajno razlikovala između bolesnika u skupini liječenoj atalurenom i onih u placebo skupini, niti u intention-to-treat populaciji niti u predefiniranim podskupinama s bazalnom vrijednosti 6MWD manjom od 300 m ili  $\geq 400$  m.

Zabilježen je statistički značajan učinak atalurena u predefiniranoj podskupini bolesnika s bazalnom vrijednošću 6MWD 300 m do 400 m /42,9 m (15,9, 11,8-74,0;  $p=0,007$ )/.

Srednja promjena rezultata vremenski mjerenih testova funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je veća (ali ne statistički značajno) u skupini s atalurenom u dozi od 40 mg/kg/dan nego kod placeba u zabilježenom trajanju trčanja/hoda na 10 metara (bolje za 1,2 sekunde,  $p=0,117$ ) te trajanju uspona po 4 stube (bolje za 1,8 sekundi,  $p=0,058$ ). Statistički značajna razlika u korist atalurena bila je u trajanju silaska niz 4 stube (bolje za 1,8 sekundi,  $p=0,012$ ).

Rezultati Bushby i sur. 2014. (ispitivanje 007) vezani uz primarni ishod - promjenu u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu, ukazali su da je srednja promjena u uočenoj udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna bila 31,3 metra u korist skupine koja je primala ataluren od 40 mg/kg/dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo ( $p=0,056$ ). U procjeni po statističkom modelu, srednja razlika bila je statistički značajna: 31,7 metara (prilagođeni  $p=0,0367$ ).

U predefiniranoj podskupini bolesnika s početnom vrijednosti udaljenosti prijeđene u 6 minuta  $<350$  metara, srednja promjena zabilježene udaljenosti prijeđene u 6 minuta od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je statistički značajno bolja u korist atalurena: 68 metara bolja u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan nego u skupini koja je primala placebo ( $p=0,0053$ ).

Rezultati randomiziranih kliničkih ispitivanja, Bushby i sur. 2014. i McDonald i sur. 2017.

Kliničko ispitivanje	Rezultati u 48. tjednu
<p><b>Bushby i sur. 2014.</b></p> <p><b>Ispitivanje 007</b></p> <p><b>N=174</b></p> <p><b>Dob ≥5 godina</b></p>	<p><b>Mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p>placebo = -44.1 m</p> <p>ataluren 40 mg/kg = -12.9 m</p> <p>ataluren 80 mg/kg = -44.8 m</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p>ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 31.3 m; p = 0.056</p> <p>U procjeni po statističkom modelu</p> <p>ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 31.7 m; p=0.0367</p> <p>ataluren 80 mg/kg vs. placebo = -0.7 m; p = NS</p> <p><b>Subgroup with 6MWD &lt;350 m</b></p> <p>ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 68 m; p=0.0053</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in timed function tests:</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/kg vs. placebo (95% CI)</b></p> <p>time to climb 4 stairs = -2.4 s (-4.8 to 0)</p> <p>time to descend 4 stairs = -1.6 s (-4.2 to 1.0)</p> <p>run/walk 10 m = -1.4 s (-3.7 to 0.9)</p> <p>supine to stand = -0.0 s (-2.5 to 2.4)</p> <p><b>ataluren 80 mg/kg vs. placebo (95% CI)</b></p> <p>time to climb 4 stairs = -1.3 s (-4.0 to 1.4)</p> <p>time to descend 4 stairs = -1.1 s (-3.9 to 1.7)</p> <p>run/walk 10 m = -0.7s (-3.0 to 1.7)</p> <p>supine to stand = -0.2 s (-2.6 to 2.2)</p>
<p><b>McDonald i sur. 2017.</b></p> <p><b>NCT01826487</b></p> <p><b>Ispitivanje 020</b></p> <p><b>N=230</b></p> <p><b>Dob 7-14 godina</b></p>	<p><b>Mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p>placebo = -60.7 m</p> <p>ataluren 40 mg/kg = -47.7 m</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in 6MWD:</b></p> <p>ataluren 40 mg/day vs. placebo = 15.4 m (p = NR)</p> <p>(observed difference)</p> <p>Mixed statistical model</p> <p>ataluren 40 mg/day vs. placebo = 13.0 m (p = 0.213)</p> <p><b>Subgroup with 6MWD &lt;300 m</b></p> <p>-7.7 m (SE 24.1, 95% CI -54.9 to 39.5; p=0.749)</p> <p><b>Subgroup with 6MWD 300-400 m</b></p> <p>42.9 m (15.9, 11.8-74.0; p=0.007)</p> <p><b>Subgroup with 6MWD ≥400 m</b></p>

	<p style="text-align: center;">-9.5 m (17.2, -43.2 to 2.2; p=0.580)</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in timed function tests:</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/day vs. placebo:</b>  time to climb 4 stairs = -1.4 s (p = 0.058)  <b>time to descend 4 stairs = -2.0 s (p = 0.012)</b>  run/walk 10 m: -1.1 s (p = 0.117)</p> <p><b>NSAA-observed mean score:</b>  ataluren 40 mg/day = -7.0  placebo = -8.5</p> <p><b>Difference in NSAA-observed mean score:</b>  ataluren 40 mg/day vs. placebo = 1.5 (p = 0.268)</p>
--	---

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost, farmakokinetika i eksploratorna učinkovitost lijeka bila je procijenjena u otvorenom ispitivanju **u djece u dobi između 2 i 5 godina oboljele od DMD-a s besmislenom mutacijom** (NCT02819557). Djelotvornost lijeka u djece u dobi 2-5 godina ustanovljena je ekstrapolacijom iz podataka o bolesnicima u dobi > 5 godina.

#### Sigurnost

Sigurnosni profil atalurena temelji se na objedinjenim podacima iz dva randomizirana, dvostruko slijepa, 48-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja, provedena na ukupno 232 muška bolesnika oboljela od Duchenneove mišićne distrofije (DMD) uzrokovane besmislenom mutacijom, liječena preporučenom dozom od 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg; n=172) ili u dozi od 80 mg/kg/dan (20, 20, 40 mg/kg; n=60), u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebo (n=172).

Najčešće nuspojave u dva placebo kontrolirana ispitivanja bile su povraćanje, proljev, mučnina, glavobolja, bolovi u gornjem abdomenu i flatulencija i sve su se pojavile kod  $\geq 5\%$  svih bolesnika liječenih atalurenom. U oba ispitivanja, 1/232 (0,43%) bolesnika liječenih atalurenom je prestao primati terapiju zbog nuspojave konstipacije, a 1/172 (0,58%) bolesnika liječenih placebo je prestao primati terapiju zbog nuspojave u vidu progresije bolesti (gubitak pokretljivosti).

Za procjenu farmakokinetike i sigurnosti atalurena provedeno je otvoreno ispitivanje koje je uključivalo bolesnike u dobi 2-5 godina (n=14). U bolesnika u dobi 2-5 godina zabilježena je veća učestalost malaksalosti (7,1%), pireksije (42,9%), infekcije uha (28,6%) i osipa (21,4%) u usporedbi s bolesnicima u dobi od 5 godina i starijima. Međutim, ta su stanja općenito češće zabilježena u mlađe djece. Sigurnosni podaci prikupljeni tijekom 28 tjedana liječenja pokazali su sličan sigurnosni profil atalurena u bolesnika u dobi 2-5 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od 5 godina i starijima.

Nuspojave su bile općenito blagog ili umjerenog intenziteta te u ta dva ispitivanja za bolesnike liječene atalurenom nisu prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem.



### **Troškovna učinkovitost**

Rezultati objavljenih studija ukazuju da lijek nije troškovno učinkovit. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države.

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

**Ataluren je dobio od Europske agencije za lijekove (EMA) „uvjetno odobrenje“ za stavljanje lijeka u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od od 31. srpnja 2014., što znači da se očekuju dodatni podatci o lijeku iz multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, 18-mjesečnog, placebo kontroliranog ispitivanja, nakon kojeg slijedi 18-mjesečni otvoreni nastavak ispitivanja, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja (NCT03179631). Bolesnici s Duchenneovom mišićnom distrofijom imaju nezadovoljenu potrebu za liječenjem ove ozbiljne progresivne bolesti.**

**Rezultati jednog od ukupno dva provedena randomizirana placebo kontrolirana klinička ispitivanja, provedenom na većem broju bolesnika (n=230), vezani uz primarni ishod - promjenu u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu, ukazuju da se promjena u 6MWD nije statistički značajno razlikovala između bolesnika u skupini liječenoj atalurenom i onih u placebo skupini, niti u tzv. intention-to-treat populaciji niti u predefiniranim podskupinama s bazalnom vrijednosti 6MWD manjom od 300 m ili  $\geq 400$  m. Zabilježen je statistički značajan učinak atalurena u predefiniranoj podskupini bolesnika s bazalnom vrijednošću 6MWD 300 m do 400 m /42,9 m (15,9, 11,8-74,0; p=0,007)/. Srednja promjena rezultata vremenski mjerenih testova funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je statistički značajna u korist atalurena samo u trajanju silaska niz 4 stube (bolje za 1,8 sekundi, p=0,012).**

**Za konačnu trajnu odluku za stavljanjem lijeka na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova potrebno je pričekati rezultate gore navedenog kliničkog ispitivanja koji se očekuju do rujna 2021. godine. Ukoliko je moguće donošenje uvjetne, privremene odluke za stavljanjem lijeka na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova, regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek. Tada ga je potrebno primijeniti prema odobrenoj indikaciji - za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu u pokretnih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih. Djelotvornost nije dokazana u nepokretnih bolesnika. Prisutnost besmislene mutacije u distrofin genu treba utvrditi genetskim testiranjem.**

# I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

## Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (lijekova, medicinskih proizvoda, kiruških postupaka, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etičke, socijalne, pravne i organizacijske elemente.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. Evidence-based health care policy and decision-making, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji u punom opsegu sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, relativnu kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etičke, socijalne, pravne i organizacijske elemente.

Procjena zdravstvenih tehnologija jedna je od djelatnosti Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, propisana Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi (NN 124/11). Navedenim zakonom definirana je uloga Agencije u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“ Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravstvo na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment

Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/smjernice>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

Sukladno gore navedenom, djelatnosti na području procjene zdravstvenih tehnologija na nacionalnoj i međunarodnoj razini od listopada 2009. provodi Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije (Služba za HTA) Agencije.

**Na zamolbu Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje izrađen je ovaj dokument završne procjene.**

## **II Procjena zdravstvene tehnologije: Ataluren (Translarna) za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu, u pokretnih bolesnika**

### **1. Uvod i metode**

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja PTC Therapeutics International Limited (zastupan po ovlaštenom predstavniku Medis Adria d.o.o. ) za stavljanjem lijeka atalurena (Translarna) na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova. Nositelj odobrenja je predložio sljedeću smjernicu za primjenu lijeka: “Translarna (ataluren) za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu u pokretnih bolesnika u dobi od 5 godina i starijih. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.”

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 11. svibnja 2018. godine (Predmet: Prijedlog za izmjenu i dopunu Liste lijekova, KLASA: UP/I-530-02/17-01/226, URBROJ: 338-01-12-18-07, od 2. svibnja 2018. g.), Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir, nedostatne ljudske kapacitete u Službi i nedostatna financijska sredstva. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma ukoliko je potrebno (posljednji pregled Baza podataka učinjen je u studenom 2018.): randomiziranih kontroliranih ispitivanja, kliničkih istraživanja, ekonomskih analiza, uz prilagodbu na nacionalnu razinu.

U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj podaci o lijeku preuzeti su iz EPAR-a, SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

## 2. Opis zdravstvene tehnologije: ataluren

**Ataluren** je indiciran je za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu u pokretnih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih. Djelotvornost nije dokazana u nepokretnih bolesnika. Prisutnost besmislene mutacije u distrofin genu treba utvrditi genetskim testiranjem. /Napomena: do 31.5.2018. indikacija je bila "...u pokretnih bolesnika u dobi od 5 godina i starijih..."; navedenog datuma CHMP Europske agencije za lijekove dao je pozitivno mišljenje na proširenje indikacije "...u pokretnih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih..."/

Lijek omogućuje ribosomalnu translaciju mRNK preko preuranjenog stop-kodona, što rezultira sintezom proteina pune dužine. Naime besmislena mutacija u DNK rezultira prijevremenim stop-kodonom unutar mRNK. Ovaj preuranjeni stop-kodon u mRNK uzrokuje bolest tako što prekida translaciju prije nego što se sintetizira protein pune dužine.

Lijek je dobio „**uvjetno odobrenje**“ za stavljanje lijeka u promet od Europske agencije za lijekove (EMA) koje je na snazi u Europskoj uniji od 31. srpnja 2014., što znači da se očekuju dodatni podatci o lijeku.

EMA smatra da postoje dokazi koji upućuju na to da lijek usporava napredovanje bolesti te da je njegov sigurnosni profil prihvatljiv. Potvrdila je da bolesnici s Duchenneovom mišićnom distrofijom imaju nezadovoljenu potrebu za liječenje ove ozbiljne bolesti. EMA je zaključila da koristi lijeka nadmašuje s njim povezane rizike.

### **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja – Zahtjev EMA-e**

Budući da je dano uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

**Do rujna 2021.:** Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost atalurena u liječenju pokretnih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom uzrokovanom besmislenom mutacijom u dobi od 5 godina ili starijih, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, 18-mjesečnog, placebo kontroliranog ispitivanja, nakon kojeg slijedi 18-mjesečni otvoreni nastavak ispitivanja, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja (**NCT03179631**).

Duchenneova mišićna distrofija je rijetka bolest, a ataluren je dobio status „lijeka za rijetku bolest“ 27. svibnja 2005.

Lijek se primjenjuje peroralnim putem tri puta na dan, a preporučena doza je 10 mg/kg (10 mg po kilogramu tjelesne težine) ujutro, 10 mg/kg u podne i 20 mg/kg uvečer (što čini ukupnu dnevnu dozu od 40 mg/kg). Liječenje mora započeti liječnik specijalist s iskustvom u liječenju Duchenneove/Beckerove mišićne distrofije. Prije početka liječenja lijekom potrebno je provesti genetsko testiranje bolesnika kako bi se potvrdilo da je njihovu bolest uzrokovala besmislena mutacija.

**Sažetak podataka za ataluren (Translarna) 125, 250 i 1000 mg granule za oralnu suspenziju prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA) (ažurirano 31.8.2018.)**

<b>Naziv</b>	
ataluren (Translarna) 125, 250 i 1000 mg granule za oralnu suspenziju	
<b>Aktivna tvar</b>	ataluren
<b>Farmaceutski oblik</b>	granule za oralnu suspenziju
<b>Farmakoterapijska skupina:</b>	Ostali lijekovi za poremećaje mišićno-koštanog sustava, ATK oznaka: M09AX03
<b>Mehanizam djelovanja</b>	Besmislena mutacija u DNK rezultira prijevremenim stop-kodonom unutar mRNK. Ovaj preuranjeni stop-kodon u mRNK uzrokuje bolest tako što prekida translaciju prije nego što se sintetizira protein pune dužine. Ataluren omogućuje ribosomalnu translaciju mRNK preko preuranjenog stop-kodona, što rezultira sintezom proteina pune dužine.
<b>Terapijske indikacije</b>	Za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu u pokretnih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih. Djelotvornost nije dokazana u nepokretnih bolesnika. Prisutnost besmislene mutacije u distrofin genu treba utvrditi genetskim testiranjem.
<b>Kontraindikacije</b>	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Istovremena primjena intravenskih aminoglikozida.
<b>Doziranje i način primjene</b>	Liječenje lijekom Translarna treba započeti specijalist iskusan u liječenju Duchenneove/Beckerove mišićne distrofije. Ataluren treba primjenjivati peroralno svaki dan u 3 doze. Prvu dozu treba uzeti ujutro, drugu u podne, a treću navečer. Preporučeni su intervali doziranja od 6 sati između jutarnje i podnevne doze, te 6 sati između podnevne i večernje doze, kao i 12-satni interval između večernje i prve doze narednoga dana. Preporučena je doza od 10 mg/kg tjelesne težine ujutro, 10 mg/kg tjelesne težine u podne, i 20 mg/kg tjelesne težine navečer (kako bi se dobila ukupna dnevna doza od 40 mg/kg tjelesne težine).

**Smjernice za primjenu lijeka kao i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te Interakcije s lijekovima i drugi oblici interakcija nalaze se u SmPC dokumentu.**

### **Sigurnost**

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil atalurena temelji se na objedinjenim podacima iz dva randomizirana, dvostruko slijepa, 48-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja, provedena na ukupno 232 muška bolesnika oboljela od Duchenneove mišićne distrofije (DMD) uzrokovane besmislenom mutacijom, liječena preporučenom dozom od 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg; n=172) ili u dozi od 80 mg/kg/dan (20, 20, 40 mg/kg; n=60), u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebo (n=172). Najčešće nuspojave u dva placebo kontrolirana ispitivanja bile su povraćanje, proljev, mučnina, glavobolja, bolovi u gornjem abdomenu i flatulencija i sve su se pojavile kod  $\geq 5\%$  svih bolesnika liječenih atalurenom. U oba ispitivanja, 1/232 (0,43%) bolesnika liječenih atalurenom je prestao primati terapiju zbog nuspojave konstipacije, a 1/172 (0,58%) bolesnika liječenih placebo je prestao primati terapiju zbog nuspojave u vidu progresije bolesti (gubitak pokretljivosti). Za procjenu farmakokinetike i sigurnosti atalurena provedeno je otvoreno ispitivanje koje je uključivalo bolesnike u dobi 2-5 godina (n=14). U bolesnika u dobi 2-5 godina zabilježena je veća učestalost malaksalosti (7,1%), pireksije (42,9%), infekcije uha (28,6%) i osipa (21,4%) u usporedbi s bolesnicima u dobi od 5 godina i starijima. Međutim, ta su stanja općenito češće zabilježena u mlađe djece. Sigurnosni podaci prikupljeni tijekom 28 tjedana liječenja pokazali su sličan sigurnosni profil atalurena u bolesnika u dobi 2-5 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od 5 godina i starijima. Nuspojave su bile općenito blagog ili umjerenog intenziteta te u ta 2 ispitivanja za bolesnike liječene atalurenom nisu prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem.

### **3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija**

#### **3.1. Duchennova mišićna distrofija (DMD)**

Duchennova mišićna distrofija je genetski uvjetovana rijetka i progresivna bolest (X-vezana recesivna mutacija distrofinskog gena) obilježena progresivnom slabošću proksimalnih mišića uslijed degeneracije mišićnih vlakana.

Distrofinski gen se nalazi na kratkom kraku X kromosoma u blizini lokusa p21 i kodira za veliki protein Dp427, koji sadrži 3685 aminokiselina. Distrofin čini samo približno 0,002% proteina u poprečnoprugastim mišićima, ali je značajan u održavanju integriteta mišićne membrane. Distrofin se nakuplja kao homotetramer u kostamerama skeletnih mišića, te povezuje s aktinom na njegovom N-završetku, i DAG kompleksom - glikoproteini povezani s distrofinom (dystrophin-associated glycoproteins, DAG complex) na C-završetku, stvarajući stabilan kompleks koji ulazi u interakciju s lamininom u ekstracelularnom matriksu. Nedostatak distrofina dovodi do stanične nestabilnosti tih veza, uz progresivno propuštanje unutarstaničnih komponenti, što rezultira visokom razinom kreatin fosfokinaze (engl. Creatine phosphokinase, CPK) pri rutinskoj obradi krvi bolesnika s Duchennovom mišićnom distrofijom. Kako je mutacija vezana uz X kromosom, pogađa muški spol. Distrofin se može naći i u glatkoj muskulaturi srca i u mozgu. Iako se mišićna distrofija (MD) ne smatra imunološki posredovanom, na membrani distrofičnih mišića nađena je klasa I humanog leukocitnog antigena (engl. Human leukocyte antigens, HLA) što te mišiće čini osjetljivijim na napade posredovane T-stanicama.

DMD mogu uzrokovati delecija, duplikacija i besmislene mutacije. **Bolesnici koji imaju besmislenu mutaciju u distrofin genu čine oko 10%-15% DMD populacije.**

## Znakovi i simptomi

Pri rođenju bolesnika nema abnormalnosti. Bolest se u pravilu očituje između 2. i 3. godine života. Slabost zahvaća proksimalne mišiće, u početku tipično na donjim udovima. Djeca često pokazuju gegajući hod, hodanje na prstima i lordozu. Često padaju i imaju poteškoća prilikom trčanja, skakanja, penjanja po stubama i podizanja s poda. Napredovanje bolesti je ustaljeno te se razvijaju fleksijske kontrakture udova i skolioza. Razvija se čvrsta pseudohipertrofija (zamjena određenih skupina povećanih mišića, poglavito na potkoljenicama, masnim i vezivnim tkivom). Do 12. godine života, većina bolesnika je vezana za invalidska kolica a do 20. god. umire zbog respiratornih komplikacija. Zahvaćanje mišića srca je obično bez simptoma, premda 90% bolesnika ima abnormalnosti na EKG-u. Trećina bolesnika ima blago, neprogresivno intelektualno oštećenje koje pogađa sposobnost govora više nego ostale funkcije.

## Faze Duchennove mišićne distrofije

Dječji motorni razvoj (prekretne ciljne točke motornog razvoja) može se nalaziti na gornjim granicama normale ili može neznatno kasniti. Neka od kašnjenja mogu biti uzrokovana inherentnom slabošću mišića, ali dijelom može proizaći od mozga. Povezanost intelektualnog oštećenja u MD već odavno prepoznata. U početku se je mislilo da je ono rezultat ograničenih obrazovnih mogućnosti, no psihometrijske studije su pokazale niži kvocijent inteligencije u bolesnika s DMD unatoč izjednačavanju obrazovnih mogućnosti. Prosječni IQ u bolesnika s DMD iznosi 85 bodova na Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS, u usporedbi sa 105 bodova u zdravoj populaciji).

Djeca s DMD obično ne počinju hodati sve do dobi od 18 mjeseci ili kasnije. U studiji Dubowitz-a (1995.), 74% djece s DMD pokazalo je bolest u dobi od 4 godine. U dobi od 5 godina, povećava se svjesnost o bolesti jer se bolest očituje kod sve zahvaćene djece kada se suočavaju s poteškoćama povezanim s aktivnostima vezanim uz školu (npr. ulazak u autobus, penjanje stepenicama, recipročne kretnje tijekom aktivnosti).

Druga rana obilježja uključuju abnormalnost hodanja, koje je nesigurno, široki hod s hiperlordozom lumbalne kralježnice i hod na prstima. Geganje nastaje zbog slabosti mišića stražnjice i nesposobnosti bolesnika da se podupre u poziciju na jednoj nozi. Dijete naslanja tijelo prema drugoj strani kako bi postiglo ravnotežu, a pokreti se ponavljaju sa svakim korakom. Slabost ekstenzora kuka rezultira nagibom zdjelice prema naprijed, što se prenosi u hiperlordozu kralježnice radi održavanje posture. Dijete hoda na vrhovima prstiju jer je lakše održati uspravan položaj s uvrnutim stopaloma (tzv. Equinus foot) nego li s položajem stopala u ravnini, iako nema stvarne kontrakture Ahilove tetive.

Postupno se opaža da dijete ima sve veće, vidljive poteškoće s koraćanjem. Padovi bez povoda ili spoticanja često se javljaju i opisani su kao da se noge „izmiču“ ispod djeteta. Kod djeteta tada započinju poteškoće kod ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, a on ili ona se mogu uspraviti samo manifestirajući Gowersov znak. Gowersov znak je rezultat slabosti proksimalnih mišića kuka. Da bi ustalo iz sjedećeg položaja ili ležećeg položaja, dijete se najprije mora osloniti na laktove i koljena. Zatim se koljena i laktovi izdužuju kako bi podigli tijelo. Potom se ruke i noge postupno spajaju kako bi pomaknuli središte gravitacije tijela iznad nogu. U jednom trenutku dijete otpušta jednu ruku i podupire je na koljenu kako bi se uspravilo. Premda je Gowersov znak klasičan nalaz u Duchenne MD, nipošto nije patognomoničan;



druge vrste MD i poremećaji s proksimalnom slabošću mogu također prouzrokovati ovaj znak. Dok je još pokretno, dijete može imati minimalne deformitete, uključujući stezanje bočnoslabinskog mišića (lat. musculus iliopsoas) ili Ahilove tetive. Ukoliko dijete ima asimetričan stav, može biti prisutna blaga skolioza. Bolest u početku rijetko pogađa gornje ekstremitete, premda proksimalna slabost mišića ruku može biti vidljiva kod ispitivanja jakosti ruke. Kada se uključivanje gornjeg ekstremiteta manifestira u kasnijim fazama bolesti, to se zbiva simetrično, i uz distalnu slabost, obično slijedi brzo pogoršanje djetetovog stanja prema vezanosti za invalidska kolica.

Druga važna faza u DMD je gubitak kretanja. To se najčešće javlja u dobi između 7 i 13 godina, premda neki bolesnici postaju vezani za invalidska kolica u dobi od 6 godina. Uz rano započinjanje glukokortikosteroidnog liječenja, potencijala za kretanje se produljuje. Međutim, ako su djeca s MD još uvijek dobro pokretna nakon dobi od 13 godina, treba preispitati dijagnozu DMD, jer ovi bolesnici mogu imati Becker MD, blaži oblik MD-a. Prema literaturnim podacima 50-ta percentila za gubitak kretanja u bolesnika s DMD je u dobi od 8,5 godina, 95-ta percentila je u dobi od 11,9 godina i 99-ta percentila je u dobi 13,2 godina. S gubitkom kretanja obično slijede brzo progresivne kontrakture mišića ili tetiva i skolioza. Većina autora preporučuje stražnju spinalnu fuziju kod 20° kada je vitalni kapacitet disanja najbolji. Međutim, neka su izvješća pokazala da respiratorna funkcija nakon spinalne fuzije nije značajno drukčija. Istražitelji su zaključili da slabost respiracije proizlazi iz mišićne slabosti, a ne iz mehanizma ispod prsnoga koša, kao što se je ranije pretpostavljalo.

DMD je terminalna bolest u kojoj se smrt obično pojavljuje do trećeg desetljeća života (uglavnom zbog kompromitacije kardiopulmonalnog sustava) unatoč glukokortikosteroidnom liječenju. Najčešći događaj koji uzrokuje smrt je respiratorna infekcija koja napreduje vrlo brzo unatoč početnom benignom tijeku. Respiratorno zatajenje se lako može pojaviti iz progresivne noćne hipoventilacije i hipoksije ili akutne srčane insuficijencije u podlozi.

Ostali klinički nalazi u DMD uključuju odsutnost dubokih tetivnih refleksa u gornjim ekstremitetima i pateli (iako refleks Ahilove tetive ostaje intaktan i u kasnijim stadijima bolesti), bol u listovima kod aktivnosti (<30% bolesnika), pseudohipertrofiju listova (60%), i makroglosiju (30%). Kardiopulmonarna uključenost je prisutna od početka bolesti, no simptomi nisu klinički očit. Elektrokardiografski znakovi pokazuju desnu ventrikularnu hipertrofiju, visoke R valove, duboke Q valove i obrnute T valove.

### Najčešće opaženi rani znakovi i simptomi u bolesnika s DMD

Motorni	Nemotorni
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nenormalan hod</li> <li>• pseudohipertrofija nožnog lista</li> <li>• nemogućnost skakanja</li> <li>• smanjena izdržljivost</li> <li>• smanjena kontrole glave kod povlačenja djeteta u sjedeći položaj</li> <li>• otežano penjanje stepenicama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ponašanje</li> <li>• kognitivno zaostajanje</li> <li>• nemogućnost napredovanja ili loše dobivanje na težini</li> <li>• pitanja učenja i pažnje</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• izravnana stopala</li> <li>• često padanje ili nespretnost</li> <li>• Gowersov znak kod ustajanja s poda</li> <li>• Grossovo motorno zaostajanje</li> <li>• hipotonija</li> <li>• nemogućnost praćenja prijatelja</li> <li>• mišićna bol ili grč</li> <li>• hod na prstima</li> <li>• otežano trčanje ili penjanje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaostajanje u govoru ili proteškoće s artikulacijom</li> </ul>
--	---

### 3.2. Epidemiologija

Premda su za mišićne distrofije objavljene procjene prevalencije temeljene na populaciji, skupne procjene (engl. pooled estimates) podataka nisu dostupne. Mah i sur. (2014.) napravili su sustavni pregled svjetskih studija temeljenih na populaciji koje su navodile prevalenciju i/ili incidenciju mišićne distrofije korištenjem MEDLINE i EMBASE baza podataka. Trideset i jedna studija ispunila je sve kriterije prihvatljivosti i uključena u konačnu analizu. Studije su se uvelike razlikovale u pristupima utvrđivanju slučajeva, što je rezultiralo značajnom metodološkom heterogenošću i raznovrsnom kvalitetom podataka. Kombinirana prevalencija Duchenne MD i Becker MD bila je 4,78 (95% CI 1,94-11,81) i 1,53 (95% CI 0,26-8,94) na 100 000 muškaraca. Učestalost Duchenne MD kretala se od 10,71 do 27,78 na 100 000. Ovo je prva meta-analiza prevalencije mišićne distrofije širom svijeta. Postoji potreba za epidemiološkim studijama globalnih procjena incidencije i prevalencije mišićne distrofije, korištenjem standardiziranih dijagnostičkih kriterija kao i višestrukih izvora utvrđivanja slučaja.

Point prevalence (prevalencija u jednoj vremenskoj točki) na 100 000 muškaraca u Francuskoj, SAD, Velikoj Britaniji i Kanadi bila je 10,9; 1,9; 2,2 i 6,1. Procjenjena prevalencija MD Duchenne i Becker MD (Becker muscular dystrophy, BMD) u SAD je bila 1 na svakih 7250 muškaraca u dobi 5 – 24 godine. Prevalencija Duchenne MD bila je 3 puta veća od prevalencije BMD.

Procjenjuje se da danas u svijetu 250 000 bolesnika pati od Duchenneove mišićne distrofije, a u Hrvatskoj ih je stotinjak. Bolesnici koji imaju besmisleni mutaciju u distrofin genu čine oko 10%-15% DMD populacije.

### 3.3. Liječenje

Liječenje bolesnika s DMD provodi multidisciplinarni tim stručnjaka kako bi se osigurala optimalna skrb i kvaliteta života. Postojeće mogućnosti uključuju sljedeće: funkcionalno ispitivanje; fizikalnu terapiju; upotrebu ortoza; upravljanje frakturama; operacije mekog tkiva, kostiju i kralježnice; korištenje invalidska kolica kada je potrebno; genetsko i/ili psihološko ispitivanje.

#### Farmakološko liječenje

Do odobrenja lijeka atalurena, nije postojalo specifično farmakološko liječenje.

Glukokortikosteroidi

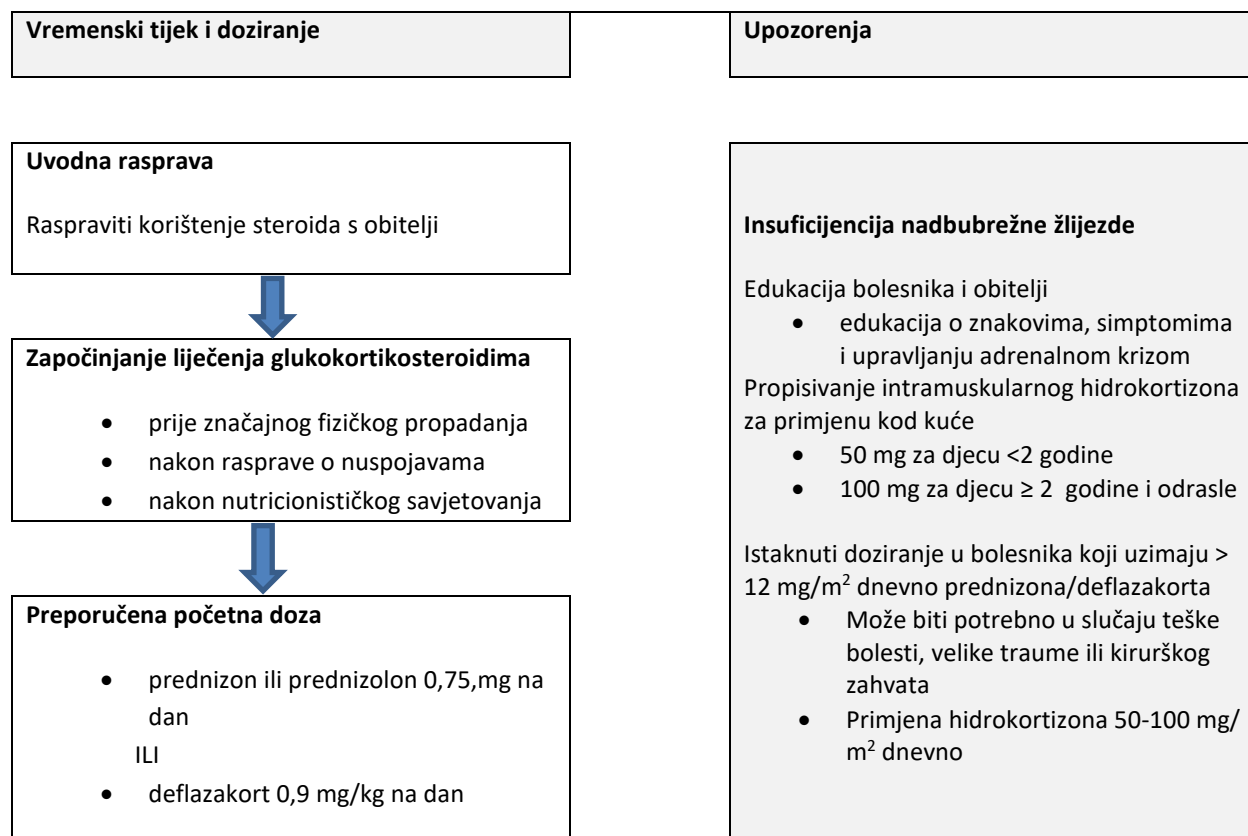
Slabosti mišića pokušavale su se riješiti protokolima s više lijekova. Od njih je jedini s dokazanim prednostima prednizon.

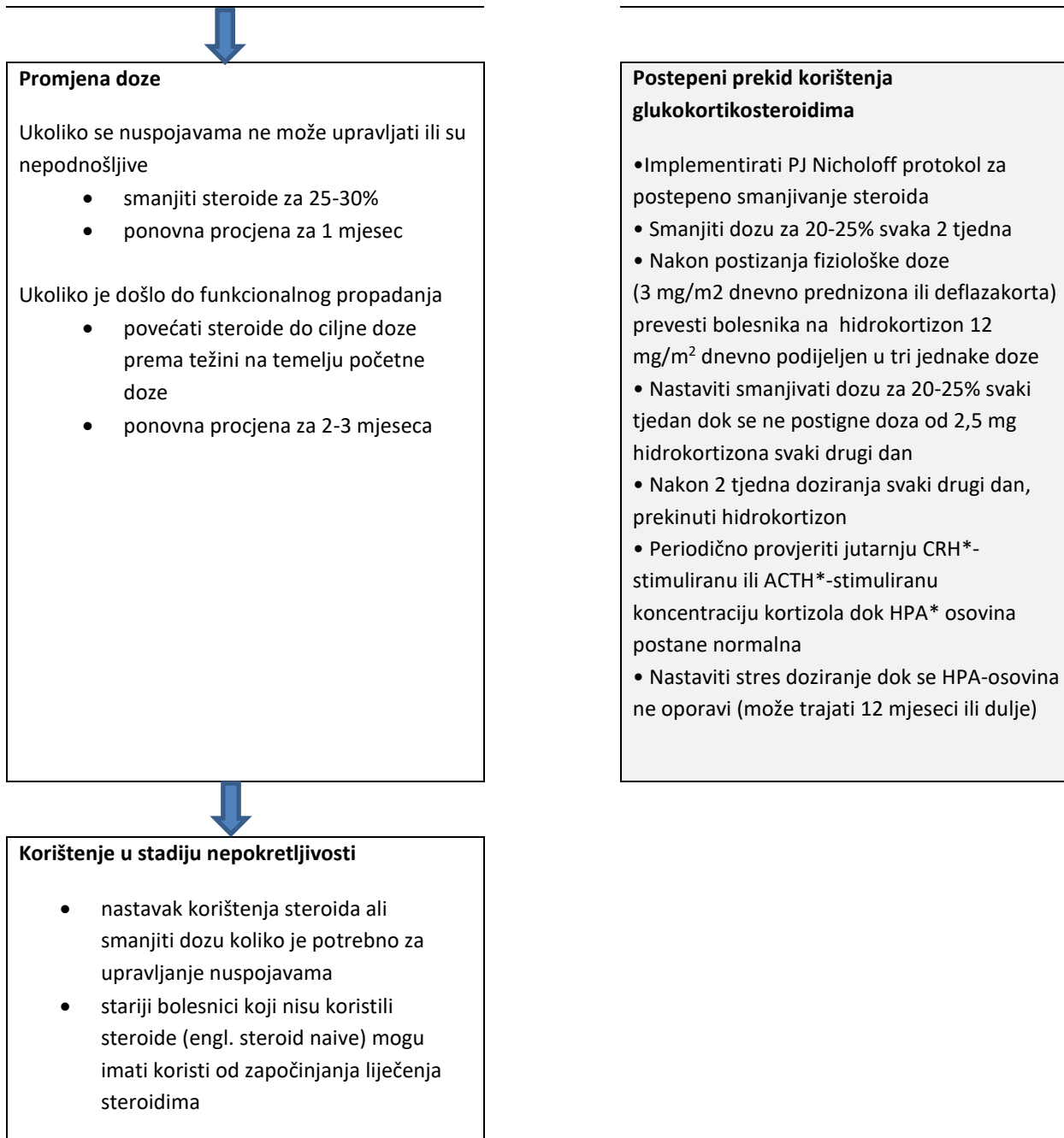
U početku se smatralo da su korisni učinci posredovani supresijom citotoksične ekspresije T-stanica iz nekrotičnih mišića. Godine 1989. Mendell i su. proveli su randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično istraživanje na 103 dječaka s Duchenne MD u dobi od 5 do 15 godina. Tijekom razdoblja od 6 mjeseci dobivali su prednizon u dozi od 1,5 mg/kg/dan; u dozi od 0,75 mg/kg/dan ili placebo. Istraživači su zabilježili određeno poboljšanje mišićne snage u dječaka u dobi od 1, 2 i 3 mjeseca u usporedbi s kontrolnim ispitanicima koji su primali placebo. Učinkovitost steroida ovisnih o dozi u ovoj studiji, bila je kratkotrajna. Osim toga, štetni učinci steroida kod viših doza, kao što su brzo povećanje težine, miopatija, osteoporoza i usporavanje rasta, umanjuju učinke privremenih minimalnih povećanja snage mišića.

Deflazakort, oksazolinski derivat prednizolona, noviji je lijek izbora. U odnosu na druge glukokortikosteroide prouzrokuje manje nuspojave, više je pošten prema kostima, ima manji učinak na povećanje tjelesne težine, povećava snagu i funkciju mišića i odgađa progresiju skolioze.

Klinička ispitivanja istraživala su i druge imunosupresivne lijekove kao što su azatioprin i ciklosporin koji su pokazali korisne učinke u trajanju < 18 mjeseci.

Razmatranja započinjanja i nastavka liječenja glukokortikosteroidima u bolesnika s Duchenne MD





ACTH=adrenokortikotropni hormon, CRH=kortikotropin oslobađajući hormon, HPA=hipotalamo-hipofizna-adrenalna osovina.

Izvor: Birnkrant et al. Lancet Neurol. 2018.

## Kirurško liječenje

Ortopedski problemi u djece s MD su sljedeći:

- progresivna slabost s gubitkom statusa pokretljivosti
- kontrakture mekih tkiva
- deformacije kralježnice

Uloga ortopedskog kirurga je ispraviti deformacije i pomoći u održavanju djetetovog statusa pokretljivosti što je duže moguće, obično 1-3,5 godina.

## Smjernice i preporuke međunarodnih profesionalnih stručnih društava

European Reference Network for rare or low prevalence complex disease, Network neuromuscular disease (ERN EURO-NMD), <https://ern-euro-nmd.eu/publication/updated-care-guidelines-for-dmd-part-1/>

**Pregled procjena i intervencija kroz 11 ključnih elemenata skrbi o Duchene MD prema stadijima bolesti** (prema DMD Care Considerations Working Group (CCWG) steering committee potpomognut od US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) i TREAT-NMD network\*

	<b>Stadij 1:</b> <b>Kod dijagnoze</b>	<b>Stadij 2:</b> <b>Rana pokretljivost</b>	<b>Stadij 3:</b> <b>Kasna pokretljivost</b>	<b>Stadij 4:</b> <b>Rana nepokretljivost</b>	<b>Stadij 5:</b> <b>Kasna nepokretljivost</b>
<b>Upravljanje neuromuskularnim poremećajima</b>	Neurolog je voditelj multidisciplinarnog kliničkog tima; savjeti o novim terapijama; pružanje potpore bolesniku i porodici, edukacija i genetičko testiranje				
	Osigurati da je imunizacijska shema kompletna	Razmotriti funkciju, snagu i raspon pokretljivosti najmanje svakih 6 mjeseci zbog definiranja stadija bolesti			
	Razmotriti korištenje glukokortikoida	Početak primjene i upravljanje korištenjem glukokortikoida			
	Obavijestiti kardiologa o ženskim nositeljima				Pomoć u upravljanju sa skrbi na kraju života
<b>Upravljanje rehabilitacijom</b>	Pružanje sveobuhvatne multidisciplinarnе procjene, uključujući standardiziranje procjene najmanje svakih 6 mjeseci				
	Pružanje liječenja od strane fizikalnog i radnog terapeuta, govorno-jezičnog patologa, na temelju procjena i individualizirano prema bolesniku				
	Pomoć u prevenciji kontaktura ili deformiteta, preoterećenju i padovima; promocija čuvanja energije i odgovarajućeg		Nastavak svih prethodnih mjera; pružanje uređaja za mobilnost, sjedenje, uređaja za potporu stajanju i pomoćne tehnologije; pomoć kod boli i prevenciji		

	vježbanja ili aktivnosti; pružanje ortoza, opreme i pomoć pri učenju	prijeloma ili upravljanju njima; savjetovanje kod financiranja, pristupa, participacije i samoostvarivanja u punoljetnosti	
<b>Upravljanje endokrinim sustavom</b>	Mjerenje visine u stajanju svakih 6 mjeseci		
	Procjena rasta (ne u stajanju) svakih 6 mjeseci		
		Procjena statusa puberteta svakih 6 mjeseci počevši od 9-te godine	
		Pružanje obiteljske edukacije i naglašavanje doze propisanog steroida ukoliko je na glukokortikosteroidima	
<b>Gastrointestinalno i nutritivno zbrinjavanje</b>	Uključuje procjenu registriranog dijetetskog nutricionista u kliničkim posjetama svakih 6 mjeseci; započinjanje strategija prevencije debljine, praćenje prekomjerne težine i premale težine, posebno tijekom prijelaznih razdoblja		
	Pružanje godišnje procjene serumskog 25-hidroksi vtamina D i unosa kalcija		
		Procjena disfunkcija gutanja, konstipacije, bolesti ezofagealne refluksne bolesti i gastropareze svakih 6 mjeseci	
			Započinjanje godišnje rasprave o gastrostomskoj cijevi kao dijelu uobičajene skrbi
<b>Upravljanje respiracijom</b>		Pružanje učenja o spirometriji i studijama spavanja, ukoliko je potrebno (nizak rizik problema)	Procjena respiratorne funkcije najmanje svakih 6 mjeseci
	Osigurati da je imunizacija aktualna: pneumokokalna cjepiva i godišnje inaktivirano cjepivo protiv gripe		
			Započinjanje korištenja jačanja (pasivnog povećanja) plućnog volumena
			Započinjanje asistiranog kašljanja i noćne ventilacije
			Dodati dnevnu ventilaciju
<b>Kardijalno zbrinjavanje</b>	Konzultirati kardiologa; procjena s elektrokardiogramom	Godišnja procjena kardijalne funkcije; uvesti	Procjeniti kardijalnu funkciju najmanje jednom godišnje, češće ukoliko su prisutni simptomi ili nepravilnost u slikovnom prikazu; pratiti nepravilnosti ritma

	i ehokardiogramom ili kardijalnim MR	ACE inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora u dobi od 10 godina	S pogoršanjem funkcije koristiti standardne intervencije za srčanu grešku
<b>Upravljanje zdravljem kostiju</b>		Procjena lateralnim spinalnim X zrakama (bolesnici na glukokortikosteoridima); svake 1-2 godine; bolesnici koji nisu na glukokortikosteoridima; svake 2-3 godine	
		Prikaz stručnjaku za zdravlje kostiju kod najranijih znakova frakture (Genant grade 1 ili viši, vertebralna faktura ili prva fraktura duge kosti)	
<b>Ortopedsko zbrinjavanje</b>	Procjeniti raspon pokretljivost svakih 6 mjeseci		
		Godišnje motrenje skolioze	Motrenje skolioze svakih 6 mjeseci
	Prikaz ortopedskom kirurgu ukoliko je potrebno (rijetko potrebno)	Prikaz kirurgu za stopalo i Ahilovu tetivu radi poboljšanja hoda u odabranim situacijama	Razmisliti o intervenciji za smještaj stopala za pozicioniranje u invalidska kolica, započeti intervencije za stražnju spinalnu fuziju u određenim situacijama
<b>Psihosocijalno zbrinjavanje</b>	Procjena mentalnog zdravlja bolesnika i obitelji kod svake kliničke posjete i pružanje stalne potpore		
	Pružanje neuropsihološke evaluacije/intervencija za učenje, emocionalne i probleme u ponašanju		
		Razmatranje potreba za edukacijom i dostupnim resursima (individualizirani edukativni programi); procjena glede potrebe strukovne potpore odraslih	
		Promocija neovisnosti ovisne o dobi i socijalnom razvoju	
<b>Prijelaz iz djetinjstva u odraslu dob</b>	Ulazak u optimističnu diskusiju o budućnosti, očekujući život u punoljetnosti	Poticati postavljanje cilja i buduća očekivanja u životu u odrasloj dobi; razmotriti spremnost za prijelaz u odraslu dob (u dobi od 12 godina)	Započeti planiranje za brigu o zdravlju, edukaciji, zaposlenju, za život u odrasloj dobi (u dobi od 13-14 godina); praćenje napretka najmanje jednom godišnje; uključiti koordinatora skrbi ili socijalnog radnika za vođenje i praćenje
			Pružiti potporu u prijelaznom razdoblju i anticipirati smjernice o promjeni zdravlja

\*TREAT-NMD je uspostavljena kao "mreža izvrsnosti" financirana od strane EU s mandatom "preoblikovanja istraživačkog okruženja" u neuromuskularnom području. Mreža se razvila iz europskih korijena i postala globalna organizacija koja okuplja vodeće stručnjake, grupe pacijenata i predstavnike industrije kako bi osigurala pripremljenost za klinička ispitivanja i terapije budućnosti, a istovremeno promovirala najbolju praksu.

**Američka akademija za pedijatriju (American Academy of Pediatrics, AAP)** je u 2013. godini objavila kliničko izvješće multidisciplinarnog ekspertnog panela koji je razvio **algoritam za probir djece** s motoričkim zaostajanjem s uputama za početnu obradu i daljnje upućivanje. Vidi Sliku 3. Identifikacija motornog zaostajanja uključuje stalni nadzor sljedećih miljojaka(krajnjih ciljnih točaka):

- sjedenje
- stajanje
- hodanje
- trčanje
- uspinjanje stubama.

Izvješće preporučuje da se razvojni probir odvija u provjeri zdravlja djeteta u dobi od 9, 18, 30 i 48 mjeseci. Sljedeće motoričke vještine obično se stječu u ranijim godinama, a njihova odsutnost u ovim godinama označava kašnjenje:

- 9-mjesečna provjera – okretanje na obje strane, dobro sjedenje bez potpore i iskazivanje motoričke simetrije bez uspostavljene dominacije korištenja neke od ruku; sposobnost da uhvati i prenese stvari iz ruke u ruku
- 18-mjesečna provjera - samostalno sjedenje, stajanje i hodanje, sposobnost dohvaćanja i manipuliranja malim objektima; sada mogu biti vidljive blaga motorička zaostajanja koja nisu bila otkrivena tijekom 9-mjesečnog pregleda
- 30-mjesečna provjera - većina motornog zaostajanja bit će već prepoznata i mogu se pojaviti suptilnija oštećenja grube motorike, fine motorike, govora i oralna motorna oštećenja; progresivni neuromuskularni poremećaji mogu se očitovati kao gubitak prethodno postignutih sposobnosti grube ili fine motorike
- 48-mjesečna provjera – osnovnoškolske vještine s novonastalom finom motorikom, rukopis, gruba motorikom, komunikacija i hranidbene sposobnosti koje potiču sudjelovanje s vršnjacima u grupnim aktivnostima; gubitak vještina treba upozoriti na mogućnost progresivnog poremećaja

**Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC)** također podržava ranu identifikaciju i procjenu motoričkog zaostajanja kako bi se omogućilo brže prezentiranje djeteta stručnjaku za dijagnozu. U suradnji s Nacionalnom radnom skupinom za rano prepoznavanje dječjih neuromuskularnih poremećaja (engl. National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders), CDC je razvio internetski dijagnostički alat, [www.childmuscleweakness.org](http://www.childmuscleweakness.org), kako bi pružateljima usluga u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, medicinskoj rehabilitaciji i fizikalnoj i radnoj terapiji, pomogao u procjeni djece s motornom retardacijom i ranim manifestacijama neuromuskularnih poremećaja. Sadržaj web stranice potvrđen je od strane **American Academy of Pediatrics (AAP)**.

ChildMuscleWeakness.org pruža smjernice za nadzor motorike i probira i uključuje pomoć pri procjeni razvojnih ciljeva motornog razvoja i preporuke za procjenu sljedećih ciljnih točaka:

- Dojenčad +: Zaostajanje glave pri povlačenju u sjedeći položaj
- Dob 6+ mjeseci: Postizanje i održavanje sjedenja
- Dob 12+ mjeseci: Ustajanje s poda i hod (pješačenje i trčanje)

Ako se korištenjem pomoći probira pronađe zastoj, algoritam za zaostajanje motorike,



[motor delay algorithm](#), pruža smjernice za ispitivanje i prezentaciju stručnjaku. Sljedeći nalazi su „crvene zastave“ koje ukazuju na potrebu hitnog upućivanja neurologu:

- Fascikulacije jezika
- Gubitak motornih ciljnih točaka
- Razina kreatin fosfokinaze (CK) tri puta veća od normalne (ipak, djeca s nekim neuromuskularnim poremećajima imaju normalnu razinu CK).

#### **4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života**

##### **4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize**

Nisu pronađeni.

##### **4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)**

**Djelotvornost i sigurnost lijeka procijenjeni su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja Duchenneove mišićne distrofije s besmislenom mutacijom (McDonald 2017. - NCT01826487 te Bushby 2014.).**

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je promjena u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu.

Ostale mjere ishoda uključene u oba ispitivanja bile su vrijeme do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja rezultata 6-minutnog testa hoda, promjena u trajanju trčanja/hoda na 10 metara u 48. tjednu, promjena u trajanju uspona po 4 stube u 48. tjednu te promjena u trajanju silaska niz 4 stube u 48. tjednu.

Bolesnici su morali imati dokumentiranu potvrdu prisutnosti besmislene mutacije u distrofin genu koja je utvrđena sekvencioniranjem gena.

**McDonald i sur. (2017.) (ClinicalTrials.gov, NCT01826487) (ispitivanje 020)** proveli su multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje treće faze na 54 ispitivačka mjesta u 18 zemalja Sjeverne Amerike, Europe, Azijsko-pacifičke regije i Latinske Amerike. Dječaci u dobi od 7-16 godina s besmislenom mutacijom Duchenne MD i bazalnom prugom u 6-minutnom testu hoda (engl. 6-minute walk distance, 6MWD) od 150 m ili duljom i 80%-tnim ili manjim od predviđenih normalnih vrijednosti za dob i visinu, nasumično su dodijeljeni (1: 1), putem permutirane blok randomizacije (veličina bloka od četiri), korištenjem interaktivnog sustava glasovnog odgovora ili web-odgovora, kako bi primili ataluren oralno tri puta dnevno (40 mg/kg dnevno) ili odgovarajući placebo. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi (<9 godina i ≥9 godina), trajanju prethodne primjene kortikosteroida (6 mjeseci do <12 mjeseci naprema ≥12 mjeseci) i bazalnom 6MWD (<350 m vs ≥350 m). Bolesnici, roditelji i skrbnici, istraživačko osoblje na mjestu, zaposlenici PTC Therapeutics i svi ostali zaposlenici u studiji bili su zaslijepljeni glede raspodjele grupa do zaključavanja baze podataka. Primarni ishod je bila promjena u 6MWD-u od osnovne do 48. tjedna. Dodatno je izvršena unaprijed planirana analiza podskupina primarnog cilja, koja se temeljila na bazalnom 6MWD, odražavajući očekivane stope progresije bolesti tijekom jedne godine. Primarna analiza bila je intention to treat.

U razdoblju između 26. ožujka 2013. i 26. kolovoza 2014. randomizirano je 230 bolesnika za liječenje atalurenom (n = 115) ili placebo (n = 115); 228 bolesnika je činilo tzv. Intention-to-treat populaciju.

Rezultati

Razlika između skupina s atalurenom i placebo u **srednjoj promjeni zabilježenoj 6-minutnim testom hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna** bila je 15,4 metara bolja u skupini s atalurenom u dozi od 40 mg/kg/dan nego u skupini s placebo. U statistički temeljenom modelu, procijenjena srednja razlika bila je 13,0 metara (p=0,213),

Srednja promjena u 6MWD od bazalnog do 48. tjedna iznosila je -47,7 m (SE 9,3) za bolesnike liječene atalurenom i -60,7 m (9,3) za bolesnike koji su primali placebo, dakle 15,4 metara bolja u skupini s atalurenom u dozi od 40 mg/kg/dan nego u skupini s placebo. U statistički temeljenom modelu, procijenjena srednja razlika bila je 13,0 metara [SE 10, 4], 95% CI -7,4 do 33,4, p = 0,213/.

Srednja vrijednost promjene za ataluren u odnosu na placebo u predefiniranim podskupinama bila je: -7,7 m (SE 24,1, 95% CI -54,9-39,5, p = 0,449) u podskupini 6MWD s manje od 300 m;

**42,9 m (15,9, 11,8-74,0; p = 0,007) u podskupini 6MWD 300 m do 400 m;** te

-9,5 m (17,2, -43,2 do 24,2, p = 0,580) u podskupini 6MWD od 400 m ili više.

Tijekom 48 tjedana, bolesnici liječeni atalurenom pokazali su manje pogoršanje mišićne funkcije prema pokazanom manjem povećanju trajanja trčanja/hoda na 10 metara, uspona po 4 stube i silaska niz 4 stube u skupini liječenoj atalurenom u odnosu na placebo. Razlike u korist atalurena u odnosu na placebo u srednjim promjenama rezultata vremenski mjerenih testova funkcije u 48. tjednu kod ITT populacije dostigle su prag za klinički značajne razlike (promjene ~1 do 1,5 sekundi).

Srednja promjena rezultata vremenski mjerenih testova funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je veća u skupini s atalurenom u dozi od 40 mg/kg/dan nego kod placeba u zabilježenom trajanju trčanja/hoda na 10 metara (bolje za 1,2 sekunde, p=0,117), trajanju uspona po 4 stube (bolje za 1,8 sekundi, p=0,058) i **trajanja silaska niz 4 stube (bolje za 1,8 sekundi, p=0,012).**

Vrijeme do 10%-tnog pogoršanja u rezultatu 6-minutnog testa hoda definirano je kao zadnje vrijeme kad 6-minutni test hoda nije bio 10% lošiji od početne vrijednosti. Kod ITT populacije, omjer rizika za ataluren naspram placeba bio je 0,75 (p=0,160), što predstavlja 25% smanjenje rizika od 10%-tnog pogoršanja rezultata 6-minutnog testa hoda.

Lijek je općenito bio dobro podnošljiv i većina štetnih događaja koji su zahtjevali hitno zbrinjavanje bili su blagi do umjereni. Osam (3%) bolesnika (n = 4 po skupini) prijavilo je ozbiljne nuspojave; svi osim jednog događaja u placebo skupini (nenormalna funkcija jetre smatrala se povezanom s liječenjem) smatrani su nepovezani s liječenjem.

Dakle, promjena u 6MWD nije se statistički značajno razlikovala između bolesnika u skupini liječenoj atalurenom i onih u placebo skupini, niti u intention-to-treat populaciji niti u prespecificiranim podskupinama s bazalnom vrijednosti 6MWD manjom od 300 m ili  $\geq$  400 m.

Zabilježen je statistički značajan učinak atalurena u predefiniranoj podskupini bolesnika s bazalnom vrijednošću 6MWD 300 m do 400 m.

**U kliničkom ispitivanju Bushby i sur. 2014. (ispitivanje 007)** procijenjeno je 174 muških bolesnika u dobi od 5 do 20 godina. Svi bolesnici morali su imati sposobnost hodanja  $\geq$  75 metara bez potrebe pomagala tijekom 6-minutnog testa hoda na probiru. Većina bolesnika u svim liječenim skupinama bili su bijelci (90%). Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1:1 i primali su ataluren ili placebo 3 puta dnevno (ujutro, u

podne i navečer) pri čemu je 57 bolesnika primalo ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg), 60 ataluren u dozi od 80 mg/kg/dan (20, 20, 40 mg/kg;), a 57 je primalo placebo.

#### Rezultati

Post hoc analiza mjere primarnog ishoda je pokazala da su bolesnici koji su primali ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan imali srednje smanjenje od 12,9 m u udaljenosti prijeđenoj tijekom 6- minutnog testa hoda, a bolesnici koji su primali placebo imali su srednje smanjenje od 44,1 metra u udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna. Stoga, srednja **promjena u uočenoj udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna** bila je 31,3 metra u korist skupine koja je primala ataluren od 40 mg/kg/dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo (p=0,056).

U procjeni po statističkom modelu, srednja razlika je bila 31,7 metara (prilagođeni **p=0,0367**).

Nije bilo razlike između atalurena 80 mg/kg/dan i placeba.

Ovi rezultati ukazuju da ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan usporava gubitak sposobnosti hodanja u bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom s besmislenom mutacijom. Post-hoc analiza vremena do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja u udaljenosti prijeđenoj u 6 minuta pokazala je da je u 26% bolesnika u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan došlo do progresije u 48. tjednu u usporedbi sa 44% u skupini koja je primala placebo (p=0,0652). Nije bilo razlike između atalurena 80 mg/kg/dan i placeba. Ovi rezultati ukazuju da je manje bolesnika koji su primali ataluren 40 mg/kg/dan imalo pogoršanje udaljenosti prijeđene u 6 minuta u 48 tjedana. U vremenski mjerenim testovima funkcije, testovima vremena trčanja/hodanja na 10 metara, vremena potrebnog za uspinjanje uz 4 stepenice i vremena za silaženje niz 4 stepenice, bolesnici liječeni atalurenom pokazali su manje povećanje vremena koje je potrebno za trčanje/hodanje na 10 metara, uspinjanje uz 4 stepenice i silazak niz 4 stepenice, ukazujući na usporavanje progresije DMD-a s besmislenom mutacijom u odnosu na placebo.

Srednja promjena u vremenski mjerenim testovima funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je bolja u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan nego u skupini koja je primila placebo u vremenu za trčanje/hodanje na 10 metara (bolje za 1,5 sekunde), za uspinjanje uz 4 stube (bolje za 2,4 sekunde) i silazak niz 4 stube (bolje za 1,6 sekunde).

**U predefiniciranoj podskupini bolesnika s početnom vrijednosti udaljenosti prijeđene u 6 minuta <350 metara, srednja promjena zabilježene udaljenosti prijeđene u 6 minuta od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je 68 metara bolja u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan nego u skupini koja je primala placebo (p=0,0053).**

U ovih bolesnika, srednja promjena u vremenski mjerenim testovima funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je bolja u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan nego u skupini koja je primala placebo u vremenu trčanja/hodanja na 10 metara (bolje za 3,5 sekundi), vremenu uspinjanja uz 4 stepenice (bolje za 6,4 sekunde) i vremenu silaska niz 4 stepenice (bolje za 5,0 sekundi).

Rezultati randomiziranih kliničkih ispitivanja, Bushby i sur. 2014. i McDonald i sur. 2017.

Kliničko ispitivanje	Rezultati u 48. tjednu
<p><b>Bushby i sur. 2014.</b></p> <p><b>Ispitivanje 007</b></p> <p><b>N=174</b></p> <p><b>Dob ≥5 godina</b></p>	<p><b>Mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p>placebo = -44.1 m  ataluren 40 mg/kg = -12.9 m  ataluren 80 mg/kg = -44.8 m</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p>ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 31.3 m; p = 0.056</p> <p>U procjeni po statističkom modelu  ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 31.7 m; p=0.0367</p> <p>ataluren 80 mg/kg vs. placebo = -0.7 m; p = NS</p> <p><b>Subgroup with 6MWD &lt;350 m</b>  ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 68 m; p=0.0053</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in timed function tests:</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/kg vs. placebo (95% CI)</b>  time to climb 4 stairs = -2.4 s (-4.8 to 0)  time to descend 4 stairs = -1.6 s (-4.2 to 1.0)  run/walk 10 m = -1.4 s (-3.7 to 0.9)  supine to stand = -0.0 s (-2.5 to 2.4)</p> <p><b>ataluren 80 mg/kg vs. placebo (95% CI)</b>  time to climb 4 stairs = -1.3 s (-4.0 to 1.4)  time to descend 4 stairs = -1.1 s (-3.9 to 1.7)  run/walk 10 m = -0.7s (-3.0 to 1.7)  supine to stand = -0.2 s (-2.6 to 2.2)</p>
<p><b>McDonald i sur. 2017.</b></p> <p><b>NCT01826487</b></p> <p><b>Ispitivanje 020</b></p> <p><b>N=230</b></p> <p><b>Dob 7-14 godina</b></p>	<p><b>Mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p>placebo = -60.7 m  ataluren 40 mg/kg = -47.7 m</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in 6MWD:</b></p> <p>ataluren 40 mg/day vs. placebo = 15.4 m (p = NR)  (observed difference)</p> <p>Mixed statistical model  ataluren 40 mg/day vs. placebo = 13.0 m (p = 0.213)</p> <p><b>Subgroup with 6MWD &lt;300 m</b>  -7.7 m (SE 24.1, 95% CI -54.9 to 39.5; p=0.749)</p>

	<p><b>Subgroup with 6MWD 300-400 m</b> 42.9 m (15.9, 11.8–74.0; p=0.007)</p> <p><b>Subgroup with 6MWD ≥400 m</b> -9.5 m (17.2, -43.2 to 2.2; p=0.580)</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in timed function tests:</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/day vs. placebo:</b> time to climb 4 stairs = -1.4 s (p = 0.058) <b>time to descend 4 stairs = -2.0 s (p = 0.012)</b> run/walk 10 m: -1.1 s (p = 0.117)</p> <p><b>NSAA-observed mean score:</b> ataluren 40 mg/day = -7.0 placebo = -8.5</p> <p><b>Difference in NSAA-observed mean score:</b> ataluren 40 mg/day vs. placebo = 1.5 (p = 0.268)</p>
--	---

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost, farmakokinetika i eksploratorna učinkovitost lijeka bila je procijenjena u otvorenom ispitivanju **u djece u dobi između 2 i 5 godina oboljele od DMD-a s besmislenom mutacijom (NCT02819557)**. Djelotvornost lijeka u djece u dobi 2-5 godina ustanovljena je ekstrapolacijom iz podataka o bolesnicima u dobi > 5 godina.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja atalurena u dvije podskupine pedijatrijske populacije, od rođenja do manje od 28 dana i u dojenčadi od 28 dana do manje od 6 mjeseci s DMD-om s besmislenom mutacijom, sukladno uvjetima zadanim u planu pedijatrijskog ispitivanja (PIP-u), u odobrenoj indikaciji.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja atalurena u jednoj podskupini pedijatrijske populacije u dobi od 6 mjeseci do manje od 5 godina starosti s DMD-om s besmislenom mutacijom, sukladno uvjetima zadanim u planu pedijatrijskog ispitivanja (PIP-u), u odobrenoj indikaciji.

#### Sigurnost

Sigurnosni profil atalurena temelji se na združenim podacima iz dva randomizirana, dvostruko slijepa, 48-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja, provedena na ukupno 232 muška bolesnika oboljela od Duchenneove mišićne distrofije (DMD) uzrokovane besmislenom mutacijom, liječena preporučenom

dozom od 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg; n=172) ili u dozi od 80 mg/kg/dan (20, 20, 40 mg/kg; n=60), u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom (n=172).

Najčešće nuspojave u dva placebom kontrolirana ispitivanja bile su povraćanje, proljev, mučnina, glavobolja, bolovi u gornjem abdomenu i flatulencija i sve su se pojavile kod  $\geq 5\%$  svih bolesnika liječenih atalurenom. U oba ispitivanja, 1/232 (0,43%) bolesnika liječenih atalurenom je prestao primati terapiju zbog nuspojave konstipacije, a 1/172 (0,58%) bolesnika liječenih placebom je prestao primati terapiju zbog nuspojave u vidu progresije bolesti (gubitak pokretljivosti).

Za procjenu farmakokinetike i sigurnosti atalurena provedeno je otvoreno ispitivanje koje je uključivalo bolesnike u dobi 2-5 godina (n=14). U bolesnika u dobi 2-5 godina zabilježena je veća učestalost malaksalosti (7,1 %), pireksije (42,9 %), infekcije uha (28,6 %) i osipa (21,4 %) u usporedbi s bolesnicima u dobi od 5 godina i starijima. Međutim, ta su stanja općenito češće zabilježena u mlađe djece. Sigurnosni podaci prikupljeni tijekom 28 tjedana liječenja pokazali su sličan sigurnosni profil atalurena u bolesnika u dobi 2-5 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od 5 godina i starijima.

Nuspojave su bile općenito blagog ili umjerenog intenziteta te u ta dva ispitivanja za bolesnike liječene atalurenom nisu prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem.

### 4.3. Studije u tijeku

Kliničke studije s atalurenom, u tijeku, registrirane u ClinicalTrials.gov javno dostupnom registru, nalaze se u nastavku.

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
<b>NCT01557400</b>	An Open-Label Study for Previously Treated <b>Ataluren (PTC124)</b> Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy	PTC Therapeutics	95	Intervencijsko, otvoreno, faza 3	Svibanj, 2012.	Ožujak, 2018.
<b>NCT02090959</b>	A Phase 3 Extension Study of <b>Ataluren (PTC124)</b> in Patients With Nonsense Mutation Dystrophinopathy	PTC Therapeutics	219	Intervencijsko, otvoreno, faza 3	Ožujak, 2014.	Lipanj, 2018.
<b>NCT03179631</b>	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and	PTC Therapeutics	250	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, faza 3	6. ožujak, 2017.	31. ožujak, 2020.

	Safety Study of <b>Ataluren</b> in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy and Open-Label Extension					
<b>NCT02369731</b>	Long-Term Observational Study of <b>Translarna</b> Safety and Effectiveness in Usual Care	PTC Therapeutics	200	Prospektivno, kohortno	Travanj, 2015.	Travanj, 2022.

## 5. Troškovi i ekonomske analize

### 5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina. U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)*

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje CEA odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

$$\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA koriste tzv. granicu isplativosti. ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

$$\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}$$

gdje  $v$  označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

#### *Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{QALY 1} - \text{QALY 2}} < v$$

$$\text{QALY 1} - \text{QALY 2}$$



## **5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza**

U dostupnim analizama troškovne učinkovitosti lijek se nije pokazao troškovno učinkovitim.

## **5.3. Hrvatska**

Nema objavljenih podataka.

## **6. Organizacijski, legalni i etički aspekti**

Smjernice i preporuke profesionalnih stručnih društava - Vidjeti gore navedeno.

Organizacijski, legalni i etički aspekti

Lijek se izdaje samo na liječnički recept, a liječenje treba započeti liječnik specijalist s iskustvom u liječenju Duchenneove mišićne distrofije. Prije početka liječenja lijekom potrebno je provesti genetsko testiranje bolesnika kako bi se potvrdilo da je njihovu bolest uzrokovala besmislena mutacija te da je stoga terapija lijekom za njih prihvatljiva.

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

Bolesnici s Duchenneovom mišićnom distrofijom imaju nezadovoljenu potrebu za liječenjem ove ozbiljne progresivne bolesti. Lijek ima uvjetno odobrenje i proizvođač mora dostaviti rezultate novog ispitivanja u kojem će se lijek usporediti s placeboom kako bi se potvrdila njegova učinkovitost i sigurnost primjene (NCT03179631).

## **7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije**

### **NICE, UK, 2016.**

Procjena zdravstvene tehnologije izvršena je u prvotno odobrenoj indikaciji, za bolesnike od 5. godina života i starije.

Preporuča se za liječenje bolesnika s DMD samo ako proizvođač snizi cijenu lijeka dogovoreni unutar tzv. Patient access scheme, a uvjeti su dogovoreni i opisani u tzv. Managed access agreement, kojim se omogućava da lijek postane dostupan u ograničenom vremenskom razdoblju po sniženoj cijeni. To bolesnicima omogućava pristup lijeku dok se prikupljaju daljnji dokazi o njegovoj kliničkoj učinkovitosti.

## **SMC, 2016.**

Procjena zdravstvene tehnologije izvršena je u prvotno odobrenoj indikaciji, za bolesnike od 5. godina života i starije. Ne preporuča se primjena unutar NHS Scotland, lijek nije troškovno učinkovit (ICER > 1,000,000 GBP).

## **HAS, 2015.**

Procjena zdravstvene tehnologije izvršena je u prvotno odobrenoj indikaciji, za bolesnike od 5. godina života i starije.

Dostupni podaci ukazuju na potencijalnu korist, slabo dokazanu i skromnu u smislu usporavanja gubitka kretanja kod neke djece s Duchenneovom mišićnom distrofijom, uz prihvatljivu sigurnost. U bolesnika koji su izgubili kretanje nije dokazana učinkovitost. Lijek pruža manju kliničku dodanu vrijednost (engl. Clinical added value, **CAV\* IV**) u liječenju /\* stupanj CAV na skali od I (major) do IV (minor)/.

## **8. Zaključak i preporuke**

### **Klinička učinkovitost i sigurnost**

Djelotvornost i sigurnost lijeka procijenjeni su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja Duchenneove mišićne distrofije s besmislenom mutacijom (McDonald 2017. - NCT01826487 - ispitivanje 020 te Bushby 2014. - ispitivanje 007).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je promjena u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu.

Ostale mjere ishoda uključene u oba ispitivanja bile su vrijeme do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja rezultata 6-minutnog testa hoda, promjena u trajanju trčanja/hoda na 10 metara u 48. tjednu, promjena u trajanju uspona po 4 stube u 48. tjednu te promjena u trajanju silaska niz 4 stube u 48. tjednu.

Bolesnici su morali imati dokumentiranu potvrdu prisutnosti besmislene mutacije u distrofin genu koja je utvrđena sekvencioniranjem gena.

Rezultati McDonald i sur. (2017.) vezani uz primarni ishod - promjenu u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu, ukazuju da se promjena u 6MWD nije statistički značajno razlikovala između bolesnika u skupini liječenoj atalurenom i onih u placebo skupini, niti u intention-to-treat populaciji niti u predefiniranim podskupinama s bazalnom vrijednosti 6MWD manjom od 300 m ili  $\geq 400$  m.

Zabilježen je statistički značajan učinak atalurena u predefiniranoj podskupini bolesnika s bazalnom vrijednošću 6MWD 300 m do 400 m /42,9 m (15,9, 11,8-74,0;  $p=0,007$ )/.

Srednja promjena rezultata vremenski mjerenih testova funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je veća (ali ne statistički značajno) u skupini s atalurenom u dozi od 40 mg/kg/dan nego kod placeba u zabilježenom trajanju trčanja/hoda na 10 metara (bolje za 1,2 sekunde,  $p=0,117$ ) te trajanju uspona po 4 stube (bolje za 1,8 sekundi,  $p=0,058$ ). Statistički značajna razlika u korist atalurena bila je u trajanju silaska niz 4 stube (bolje za 1,8 sekundi,  $p=0,012$ ).

Rezultati Bushby i sur. 2014. (ispitivanje 007) vezani uz primarni ishod - promjenu u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu, ukazali su da je srednja promjena u uočenoj udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna bila 31,3 metra u korist skupine koja je primala ataluren od 40 mg/kg/dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo (p=0,056). U procjeni po statističkom modelu, srednja razlika bila je statistički značajna: 31,7 metara (prilagođeni p=0,0367). U predefiniranoj podskupini bolesnika s početnom vrijednosti udaljenosti prijeđene u 6 minuta <350 metara, srednja promjena zabilježene udaljenosti prijeđene u 6 minuta od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je statistički značajno bolja u korist atalurena: 68 metara bolja u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan nego u skupini koja je primala placebo (p=0,0053).

Rezultati randomiziranih kliničkih ispitivanja, Bushby i sur. 2014. i McDonald i sur. 2017.

Kliničko ispitivanje	Rezultati u 48. tjednu
<p><b>Bushby i sur. 2014.</b></p> <p><b>Ispitivanje 007</b></p> <p><b>N=174</b></p> <p><b>Dob ≥5 godina</b></p>	<p><b>Mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p><b>placebo = -44.1 m</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/kg = -12.9 m</b></p> <p><b>ataluren 80 mg/kg = -44.8 m</b></p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 31.3 m; p = 0.056</b></p> <p>U procjeni po statističkom modelu</p> <p><b>ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 31.7 m; p=0.0367</b></p> <p><b>ataluren 80 mg/kg vs. placebo = -0.7 m; p = NS</b></p> <p><b>Subgroup with 6MWD &lt;350 m</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/kg vs. placebo = 68 m; p=0.0053</b></p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in timed function tests:</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/kg vs. placebo (95% CI)</b></p> <p>time to climb 4 stairs = -2.4 s (-4.8 to 0)</p> <p>time to descend 4 stairs = -1.6 s (-4.2 to 1.0)</p> <p>run/walk 10 m = -1.4 s (-3.7 to 0.9)</p> <p>supine to stand = -0.0 s (-2.5 to 2.4)</p> <p><b>ataluren 80 mg/kg vs. placebo (95% CI)</b></p> <p>time to climb 4 stairs = -1.3 s (-4.0 to 1.4)</p> <p>time to descend 4 stairs = -1.1 s (-3.9 to 1.7)</p> <p>run/walk 10 m = -0.7s (-3.0 to 1.7)</p> <p>supine to stand = -0.2 s (-2.6 to 2.2)</p>
<p><b>McDonald i sur. 2017.</b></p> <p><b>NCT01826487</b></p> <p><b>Ispitivanje 020</b></p>	<p><b>Mean change from baseline in 6MWT:</b></p> <p><b>placebo = -60.7 m</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/kg = -47.7 m</b></p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in 6MWD:</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/day vs. placebo = 15.4 m (p = NR)</b></p>

<p><b>N=230</b></p> <p><b>Dob 7-14 godina</b></p>	<p>(observed difference)</p> <p>Mixed statistical model</p> <p><b>ataluren 40 mg/day vs. placebo = 13.0 m (p = 0.213)</b></p> <p><b>Subgroup with 6MWD &lt;300 m</b> -7.7 m (SE 24.1, 95% CI -54.9 to 39.5; p=0.749)</p> <p><b>Subgroup with 6MWD 300-400 m</b> <b>42.9 m (15.9, 11.8-74.0; p=0.007)</b></p> <p><b>Subgroup with 6MWD ≥400 m</b> -9.5 m (17.2, -43.2 to 2.2; p=0.580)</p> <p><b>Difference in the mean change from baseline in timed function tests:</b></p> <p><b>ataluren 40 mg/day vs. placebo:</b> time to climb 4 stairs = -1.4 s (p = 0.058) <b>time to descend 4 stairs = -2.0 s (p = 0.012)</b> run/walk 10 m: -1.1 s (p = 0.117)</p> <p><b>NSAA-observed mean score:</b> ataluren 40 mg/day = -7.0 placebo = -8.5</p> <p><b>Difference in NSAA-observed mean score:</b> ataluren 40 mg/day vs. placebo = 1.5 (p = 0.268)</p>
---	---

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost, farmakokinetika i eksploratorna učinkovitost lijeka bila je procijenjena u otvorenom ispitivanju **u djece u dobi između 2 i 5 godina oboljele od DMD-a s besmislenom mutacijom (NCT02819557)**. Djelotvornost lijeka u djece u dobi 2-5 godina ustanovljena je ekstrapolacijom iz podataka o bolesnicima u dobi > 5 godina.

#### Sigurnost

Sigurnosni profil atalurena temelji se na objedinjenim podacima iz dva randomizirana, dvostruko slijepa, 48-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja, provedena na ukupno 232 muška bolesnika oboljela od Duchenneove mišićne distrofije (DMD) uzrokovane besmislenom mutacijom, liječena preporučenom dozom od 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg; n=172) ili u dozi od 80 mg/kg/dan (20, 20, 40 mg/kg; n=60), u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebo (n=172).

Najčešće nuspojave u dva placebo kontrolirana ispitivanja bile su povraćanje, proljev, mučnina, glavobolja, bolovi u gornjem abdomenu i flatulencija i sve su se pojavile kod ≥ 5% svih bolesnika liječenih atalurenom. U oba ispitivanja, 1/232 (0,43%) bolesnika liječenih atalurenom je prestao primati terapiju zbog nuspojave konstipacije, a 1/172 (0,58%) bolesnika liječenih placebo je prestao primati terapiju zbog nuspojave u vidu progresije bolesti (gubitak pokretljivosti).

Za procjenu farmakokinetike i sigurnosti atalurena provedeno je otvoreno ispitivanje koje je uključivalo bolesnike u dobi 2-5 godina (n=14). U bolesnika u dobi 2-5 godina zabilježena je veća učestalost malaksalosti (7,1 %), pireksije (42,9 %), infekcije uha (28,6 %) i osipa (21,4 %) u usporedbi s bolesnicima u dobi od 5 godina i starijima. Međutim, ta su stanja općenito češće zabilježena u mlađe djece. Sigurnosni podaci prikupljeni tijekom 28 tjedana liječenja pokazali su sličan sigurnosni profil atalurena u bolesnika u dobi 2-5 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od 5 godina i starijima.

Nuspojave su bile općenito blagog ili umjerenog intenziteta te u ta dva ispitivanja za bolesnike liječene atalurenom nisu prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem.

### **Troškovna učinkovitost**

Rezultati objavljenih studija ukazuju da lijek nije troškovno učinkovit. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provede se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države.

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

**Ataluren je dobio od Europske agencije za lijekove (EMA) „uvjetno odobrenje“ za stavljanje lijeka u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od od 31. srpnja 2014., što znači da se očekuju dodatni podatci o lijeku iz multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, 18-mjesečnog, placebo kontroliranog ispitivanja, nakon kojeg slijedi 18-mjesečni otvoreni nastavak ispitivanja, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja (NCT03179631). Bolesnici s Duchenneovom mišićnom distrofijom imaju nezadovoljenu potrebu za liječenjem ove ozbiljne progresivne bolesti.**

**Rezultati jednog od ukupno dva provedena randomizirana placebo kontrolirana klinička ispitivanja, provedenom na većem broju bolesnika (n=230), vezani uz primarni ishod - promjenu u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu, ukazuju da se promjena u 6MWD nije statistički značajno razlikovala između bolesnika u skupini liječenoj atalurenom i onih u placebo skupini, niti u tzv. intention-to-treat populaciji niti u predefiniranim podskupinama s bazalnom vrijednosti 6MWD manjom od 300 m ili  $\geq 400$  m. Zabilježen je statistički značajan učinak atalurena u predefiniranoj podskupini bolesnika s bazalnom vrijednošću 6MWD 300 m do 400 m /42,9 m (15,9, 11,8-74,0; p=0,007)/. Srednja promjena rezultata vremenski mjerenih testova funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je statistički značajna u korist atalurena samo u trajanju silaska niz 4 stube (bolje za 1,8 sekundi, p=0,012).**

**Za konačnu trajnu odluku za stavljanjem lijeka na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova potrebno je pričekati rezultate gore navedenog kliničkog ispitivanja koji se očekuju do rujna 2021.**

godine. Ukoliko je moguće donošenje uvjetne, privremene odluke za stavljanjem lijeka na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova, regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek. Tada ga je potrebno primijeniti prema odobrenoj indikaciji - za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofin genu u pokretnih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih. Djelotvornost nije dokazana u nepokretnih bolesnika. Prisutnost besmislene mutacije u distrofin genu treba utvrditi genetskim testiranjem.

## 9. Literatura

1. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1820&sectionid=127560395>
2. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-mozga-i-zivcanog-sustava/misicna-distrofija-i-srodni-poremecaji/duchenneova-i-beckerova-misicna-distrofija>
3. <https://emedicine.medscape.com/article/1259041-overview>
4. Dubowitz V. *Muscle Disorders in Childhood*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. 34-132.
5. Emery AEH, Muntoni F, Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy (Oxford Monographs on Medical Genetics)*. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
6. <https://emedicine.medscape.com/article/1259041-clinical>
7. Bushby K. Genetics and the muscular dystrophies. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Nov. 42(11):780-4. [Medline].
8. 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.
9. Ryder et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:79 DOI 10.1186/s13023-017-0631-3
10. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, James KA, Nabukera SK, Zamba GK, Ciafaloni E, Cunniff C, Druschel CM, Mathews KD, Matthews DJ, Meaney FJ, Andrews JG, Conway KM, Fox DJ, Street N, Adams MM, Bolen J; MD STARnet. [Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States](#). *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):513-21.
11. <https://zivim.hr/rastem/zive-normalno-u-nenormalnim-uvjetima-obitelj-cabraja-ima-tri-sina-s-najtezim-oblikom-misicne-distrofije/>
12. Birnkrant et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018.
13. Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16. 2:CD004760.
14. Rando TA. Non-viral gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: Progress and challenges. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Feb. 1772(2):263-71. [Medline].
15. Wells DJ. Therapeutic restoration of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy. *J Muscle Res Cell Motil*. 2006. 27(5-7):387-98. [Medline].
16. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology*. 1989 Apr. 39(4):475-81. [Medline].
17. Heckmatt JZ, Dubowitz V, Hyde SA, et al. Prolongation of walking in Duchenne muscular dystrophy with lightweight orthoses: review of 57 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1985 Apr. 27(2):149-54. [Medline].
18. Drennan J. Neuromuscular disorders. Lowell WW, Morrissy RT, Winter RB, eds. *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1990. 381.
19. <https://emedicine.medscape.com/article/1259041-treatment#d9>
20. <https://ern-euro-nmd.eu/publication/updated-care-guidelines-for-dmd-part-1/>

21. Birnkrant et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018.
22. Birnkrant et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018.
23. Noritz GH, Murphy NA, Neuromotor Screening Expert P. Motor delays: early identification and evaluation. *Pediatrics*. 2013;131(6):e2016-27.
24. European Medicines Agency for medicinal product. Translarna(ataluren). Sažetak opisa svojstava lijeka. 2018.
25. McDonald CM et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1489–98.
26. Bushby et al. PTC124-GD-007\_DMD Study Group. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014;50:477-87.
27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557400?term=ataluren&recrs=ad&rank=2>
28. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-publishes-final-guidance-recommending-ataluren-for-children-with-duchenne-muscular-dystrophy>
29. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. Final evaluation determination. 2016.
30. Scottish Medicines Consortium. Ataluren\_Translarna\_FINAL\_March\_2016\_for\_website.pdf>. 2016.
31. Haute Autorite de Sante. Translarna. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. 2015.
32. FDA. NDA 200896 Ataluren. FDA Briefing Document. 2017.