



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2017050075

Datum 23 november 2017
Betreft GVS beoordeling ataluren (Translarna)

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2017050075

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 15 mei 2017 (CIBG-17-04426) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of ataluren (Translarna®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Ataluren is een weesgeneesmiddel en geïndiceerd voor "Spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van vijf jaar en ouder. De werkzaamheid is niet aangetoond bij niet-ambulante patiënten. De aanwezigheid van een nonsense mutatie in het dystrofine-gen moet worden vastgesteld door middel van genetisch onderzoek."

Ataluren is in mei 2014 door de EMA voorlopig geregistreerd voor ambulante patiënten van vijf jaar en ouder onder de voorwaarde van een aanvullende studie. In januari 2017 is op basis van deze studie, waarin de veronderstelde werkzaamheid niet werd bevestigd, opnieuw een conditionele registratie afgegeven door de EMA onder voorwaarde van nader onderzoek.

Ataluren is beschikbaar als orale suspensie in sachet à 125 mg, sachet à 250 mg, sachet à 1000 mg. De aanbevolen dosering is oraal: 40 mg/kg lichaamsgewicht/dag verdeeld over 3 doses.

Therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van Spierdystrofie van Duchenne door een nonsense mutatie in het dystrofinegen (nmDMD) bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder ataluren een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg vanwege onvoldoende bewijs. Een gunstig effect van ataluren op uitstel van verlies van het loopvermogen is nog onvoldoende aangetoond. Daarnaast is er bij patiënten met DMD nog geen farmacodynamische bevestiging gekomen van de aanname, dat ataluren het ribosoom over het nonsense stopcodon in het mRNA molecuul laat heenlezen.

Voorwaardelijke toelating

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.¹

Wij zijn aan de hand van de knock-outcriteria en prioriteringscriteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – nagegaan of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor de top-down procedure voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.²

Onze conclusie is dat deze interventie geen mogelijke kandidaat is voor de top-down procedure en wel om de volgende redenen:

- Alhoewel het gaat om een aandoening waarvoor geen andere behandeloptie is en de aandoening een relatief hoge ziektelast kent, is het aantal patiënten in Nederland zeer beperkt. Hierdoor is de score op het prioriteringscriterium 'maatschappelijke relevantie' relatief laag;
- Aan een paar knock-outcriteria wordt niet voldaan, namelijk deelname van een niet-academische behandelcentrum aan het hoofdonderzoek en mogelijkheid tot het aanbieden van de zorg op landelijke schaal;
- De mechanistische onderbouwing voor de werking van ataluren ontbreekt;
- Op basis van de beschikbare effectiviteitsdata lijkt de behandeling niet veelbelovend. De EMA stemde niet unaniem voor een nieuwe (tweede) voorwaardelijke markttoelating en de FDA heeft op basis van de beschikbare studieresultaten het middel niet geregistreerd.
- Naast onduidelijkheid over de opzet van de studie die door de EMA is gevraagd in het kader van de conditionele registratie (o.a. de vooraf gedefinieerde subgroepen, definitie van klinisch relevante grenswaarden) zijn er twijfels of de follow-up van studie 041 wel voldoende lang is om de pakketvraag te kunnen beantwoorden.

¹ De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut www.zorginstituut.nl

² Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

Advies

Omdat sprake is van een therapeutische minderwaarde adviseren wij u om ataluren niet op te nemen op bijlage 1B. Ataluren is op basis van de gehanteerde criteria geen kandidaat voor voorwaardelijke toelating.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Datum

23 november 2017

Onze referentie

2017050075



Farmacotherapeutisch rapport ataluren
(Translarna®) bij de behandeling van
Spierdystrofie van Duchenne (nmDMD) door
een nonsense mutatie in het dystrofinegen
bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 23 november 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016005643
Volgnummer	2016107199
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris WAR CG +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15

2.1 Zoekstrategie 15

2.2 Databases & websites 15

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken van de geïncludeerde studies 17

3.3 *Risk of bias* van de geïncludeerde studies 19

3.4 Gunstige effecten 19

3.5 Ongunstige effecten 27

3.6 Ervaring 31

3.7 Toepasbaarheid 31

3.8 Eindconclusie therapeutische waarde 32

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

4.1 Nieuw advies 33

5 Literatuur 35

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 1a: Studie die de voorwaarde was voor de EMA om voorwaardelijke registratie te verlengen. 38

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 39

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 40

Bijlage 4a: Baselinekarakteristieken van de studies 41

Bijlage 4b: Gunstige effecten van ataluren vergeleken met placebo 43

Bijlage 5: Kwaliteit van de studies 46

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van ataluren bij de behandeling van Spierdystrofie van Duchenne door een nonsense mutatie in het dystrofinegen bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder. Ataluren is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van Spierdystrofie van Duchenne door een nonsense mutatie in het dystrofinegen (nmDMD) bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder ataluren een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg vanwege onvoldoende bewijs.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van ataluren.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 30 oktober 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Afkortingen

6-MWD	Six Minutes Walking Distance
6-MWT	Six Minutes Walking Test
ADL	Activities of Daily Living
CHMP	Committee Human Medicinal Products
DDD	Dutch Dystrophinopathy Database
DMD	Duchenne Muscular Dystrophy
EMA	European Medicines Agency
HHD	Hand Held Dynamometry
HRQL	Health-Related Quality of Life
ITT	Intention To Treat
LDL	Low Density Lipoproteins
MMFS	Motor Function Measure Scale
MMT	Manual Muscle Testing
nmDMD	DMD door een nonsense mutatie in het dystrofinegen
NSAA	Northstar Ambulatory Assessment
OAT	Organic Anion Transporter
PedsQL	Pediatrics Quality of Life
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
QMT	Quantitative Muscle Testing
Sd	Standaarddeviatie
SE	Standard Error
TFT	Time Function Test
UGT	Uridine Diphosphate Glucuronosyl-tansferase

1 Inleiding

1.1 **Achtergrond^{I, II, III, IV}**

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Spierdystrofie van Duchenne is een X-gebonden snel progressieve, dodelijke, zeldzame, genetische neuromusculaire ziekte en komt met name voor bij jongens. De oorzaak vormen mutaties in het dystrofinegen (het grootste gen bij mensen, bestaat uit 79 exonen), waardoor geen of niet genoeg dystrofine wordt gemaakt. Bij de meeste mutaties veroorzaken grote deleties of inserties van het dystrofinegen de spierzwakte: bij ongeveer 62-72% ontbreken delen van het dystrofine-gen, en bij 8-13% zijn delen van het gen verdubbeld^V. Bij de overige 20% van de patiënten zijn er kleine mutaties (< 1 exon); bij de helft hiervan betreft het puntmutaties (mutatie van slechts één nucleotide) en nonsense mutaties. Bij een nonsense mutatie is het nieuwe codon een stopcodon (TGA, TAG en TAA), waardoor geen dystrofine eiwit wordt gemaakt.

Dystrofine is een eiwit dat zorgt voor bescherming van en de stabiliteit in spiervezels van skelet-, diafragma- en hartspieren. Dystrofine heeft ook een rol in het centrale zenuwstelsel en bij gladde spieren. Als dystrofine ontbreekt is er een verhoogde spierafbraak en vervetting van de spier.

Patiënten met de ziekte van Duchenne ontwikkelen vanaf de leeftijd van ongeveer 2 jaar een steeds erger wordende spierzwakte. Deze progressieve spierziekte wordt meestal voor het 5^e levensjaar ontdekt. De meeste patiënten zitten voor het 13^e jaar in een rolstoel. Tot een leeftijd van ongeveer 7 jaar kunnen door normale motorische ontwikkeling ook bij kinderen met Duchenne motorische functies nog toenemen.

Becker Spierdystrofie, is een mildere vorm van Spierdystrofie van Duchenne, waarbij de genetische informatie nog wel wordt gelezen, maar slechts deels functioneel is: het dystrofine kan langer of korter zijn dan normaal, of de hoeveelheid verminderd. Bij de ziekte van Becker is ook de snelheid van achteruitgang van de ziekte veel geringer. Op 5 jarige leeftijd is –vanwege de heterogeniteit in fenotype- niet met 100% zekerheid te voorspellen of het bij kinderen met een nonsense mutatie zal gaan om het ernstige fenotype (Duchenne) of het milde fenotype (Becker). Wel hebben bij nonsense mutaties de kinderen geen dystrofine in spierbiopten en gaat het in de meeste gevallen om het ernstige fenotype. Dit betekent dat Beckerpatiënten met nonsense mutaties zeldzaam zijn.

1.1.2 *Symptomen*

In het ambulante stadium: op 1-3 jarige leeftijd: ontwikkelingsachterstand (later met lopen), vertraagde spraakontwikkeling; typische Gowers manoeuvre om op te staan (door zwakte in heupen en bovenbeenspieren); vaak vallen, moeite met rennen, springen en traplopen.

Vanaf 7- jarige leeftijd: steeds meer moeite met lopen tot het stadium van de rolstoel. Bij 30% van de patiënten is ook sprake van verminderd cognitief functioneren en gedragsstoornissen.

Op 8-14 jarige leeftijd^{VI}: verlies van lopen en in een rolstoel. In de niet-ambulante fase: verzwakking van de ademhalingsspieren met luchtweginfecties. De volgende mijlpaal na de rolstoel is beademing.

Na het 18^e levensjaar hebben veel patiënten cardiomyopathie.

Door goede revalidatiezorg, beademing en prednison therapie is de overleving verlengd tot rond de 30 jaar. De meeste patiënten overlijden door respiratoire complicaties en hartfalen (door cardiomyopathie).

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Spierdystrofie van Duchenne komt voor bij 1 op 3500-5500 mannelijke geborenen.^{VII,VI}

Bij slechts 10% is sprake van een nonsense mutatie. De ziekte van Becker (een mildere spierdystrofie) komt voorbij 1 op de 20.000 mannen; er zijn ongeveer 200 patiënten met Becker in Nederland.

In Nederland zijn er 2 databases met gegevens van patiënten met Duchenne en Becker. Beide databases zijn ondergebracht bij het LUMC:

- de Dutch Dystrophinopathy Database (DDD), een patiëntenregistratie met ongeveer 70% van de patiënten met Duchenne (vanaf 2008 is deze database onderdeel van de wereldwijde TREAT-NMD patiëntenregistratie) en
- een klinisch genetische database met alle patiënten met Duchenne (486 in 2006).

Uit de klinisch genetische database blijkt dat er in Nederland 11 ambulante patiënten van vijf jaar en ouder zijn met een nonsense mutatie (peildatum van 1 oktober 2015).

1.1.4 *Ernst*

Spierdystrofie van Duchenne (DMD) betreft een heterogeen ziektebeeld. Er is grote heterogeniteit in fenotype, zelfs bij kinderen met dezelfde mutaties. Verschillen in mutaties zijn niet uitsluitend verantwoordelijk voor de verschillen in fenotype. Er zijn ook andere factoren; onduidelijk is echter welke. Daardoor is het niet mogelijk om bij kinderen van 5 jaar het exacte beloop van het fenotype te voorspellen. De ernst van de ziekte én het effect op de kwaliteit van leven kan dus per patiënt verschillen.

Sommige patiënten komen vroeger in de rolstoel dan anderen; sommigen hebben minder last van cardiomyopathie.

In een onderzoek^{VIII} onder 336 DMD-patiënten geboren tussen 1980-2006 in de Nederlandse Dystrophinopathie-database met Duchenne en Becker patiënten schat men de mediane leeftijd van rolstoelafhankelijkheid op 10,0 jaar ($\pm 0,16$ jaar), de gemiddelde leeftijd waarop cardiomyopathie optreedt 16,4 jaar ($\pm 0,16$ jaar) en de gemiddelde overleving 27 jaar ($\pm 0,49$ jaar). Vergelijking met een cohort van Nederlandse patiënten geboren tussen 1961-1974 leert dat in de tussenliggende periode de overleving met ongeveer 10 jaar is toegenomen; dit wordt met name toegeschreven aan de introductie van beademing in de late jaren '80.

In een Franse studie^{VI} schat men de mediane overleving van DMD patiënten geboren tussen 1970 en 1994 op 41 jaar vergeleken met 26 jaar voor de DMD patiënten geboren tussen 1955 en 1969. Vóór 1987 kon echter de diagnose DMD niet met zekerheid worden gesteld.

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Er is geen genezende behandeling voor spierdystrofie van Duchenne. De standaardbehandeling is beste symptomatische, ondersteunende zorg en is gericht op primaire symptomen en (voorkomen van) secundaire complicaties. Gestreefd wordt o.a. naar behoud van spierlengte en gewrichtsmobiliteit en voorkomen van deconditionering door inactiviteit in deze fase van de aandoening.

Onderdelen in de ambulante fase van de aandoening zijn: off label gebruik van corticosteroïden (hier is een Cochrane review van); hulpmiddelen (rolstoel, onderbeens (nacht)spalken (voor behoud van spierlengte), inlays in aangepaste of confectieschoenen), fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, psychologie en maatschappelijk werk.

Off label gebruik van predniso(lo)n kan tijdelijk de afname in motorische functie tegengaan. Internationaal worden verschillende schema's met corticosteroïden gebruikt. In Nederland gebruikt men een doseringsregime van 10 dagen on en 10 dagen off prednison om corticosteroïd-bijwerkingen te minimaliseren. Ook wordt nu in de niet-ambulante fase doorbehandeld (bron: scopingsbijeenkomst). In België gebruikt men deflazacort.

1.1.6 *Ataluren (Translarna®) Sachet met granulaat voor orale suspensie 125 mg.*
Ataluren wordt oraal ingenomen.

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie
Ataluren is geregistreerd voor "Spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van vijf jaar en ouder. De werkzaamheid is niet aangetoond bij niet-ambulante patiënten. De aanwezigheid van een nonsense mutatie in het dystrofine-gen moet worden vastgesteld door middel van genetisch onderzoek."

1.1.6.2 Dosering
De aanbevolen dosering is oraal: 40 mg/kg lichaamsgewicht/dag verdeeld over 3 doses.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme
Men veronderstelt dat door interactie van ataluren met het ribosoom deze over het nonsense stopcodon in het mRNA molecuul heen leest, waardoor de aanmaak van een volledig dystrofine-eiwit weer mogelijk is.
Tot nu toe ontbreekt een farmacodynamische bevestiging van deze aanname bij patiënten met nmDMD; in de fase 2b studie (007) zijn wel spierbiopten genomen maar deze bleken door fouten niet bruikbaar.

1.1.6.4 Bijzonderheden
Ataluren is de eerste van een klasse middelen die door interactie met het ribosoom zorgt voor een ribosomale 'read-through' van een nonsense stop codon in mRNA. Ataluren heeft de status weesgeneesmiddel en is verder onderworpen aan aanvullende monitoring. In januari 2014 heeft de EMA de volledige registratie voor een bredere indicatie (nl zowel voor ambulante als niet ambulante patiënten met spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense mutatie) afgewezen. Ataluren is vervolgens in mei 2014 door de EMA voorlopig geregistreerd voor alleen ambulante patiënten van vijf jaar en ouder onder de voorwaarde van een aanvullende studie (studie 020). In januari 2017 oordeelde De EMA dat in de uitgevoerde, aanvullende studie (studie 020) de veronderstelde werkzaamheid niet is bevestigd en dat geen volledige registratie kan worden gegeven. Wel werd voldaan aan de criteria voor voorwaardelijke registratie:

- 1 De verwachting van een positieve 'benefit-risk' balans.
- 2 In een goed opgezette postregistratie studie kunnen de benodigde, uitgebreide klinische data voor de positieve 'benefit-risk' balans geleverd worden.

De EMA stelde als voorwaarde om de voorwaardelijke registratie van ataluren te

verlengen dat de fabrikant een nieuwe studie (studie 041) met ataluren uitvoert gericht op een brede populatie met nmDMD; zie bijlage 1a voor de studieopzet en de inclusiecriteria van de 041 studie. De verwachting en hoop is dat bij een goede selectie van een patiëntengroep in de overgangsfase (> 7 j.; als uitgangswaarden een 6MWT van tenminste 300 m en een sta-op-tijd van minimaal 5 sec). het in een enigszins langerdurende RCT van 72 weken mogelijk is een effect op uitstel van verlies van het loopvermogen aan te tonen.

Als expertopinie meent het Duchenne Centrum Nederland dat het aannemelijk is dat enig effect van ataluren met name te verwachten is van lange termijnbehandeling bij jonge kinderen met relatief nog gespaard spierweefsel; dit mogelijke effect is echter op korte termijn moeilijk meetbaar ten opzichte van placebo. Het Centrum acht het middel niet krachtig genoeg dat het oudere kinderen die bijna niet meer kunnen lopen kan behoeden voor permanent gebruik van de rolstoel.

De verlenging van de voorwaardelijke registratie was echter geen unaniem besluit, want er waren 8 tegenstemmers in de CHMP, die meenden dat niet aan ten minste 2 van de voorwaarden voor voorwaardelijke registratie was voldaan: er zou geen positieve 'benefit-risk' balans zijn en de fabrikant kan niet garanderen dat aanvullende gegevens in een acceptabele tijdspanne vergaard kunnen worden.

Zoals opgenomen in het rapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' beoordelen we de effectiviteit van interventies met behulp van de GRADE-methodiek. GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. In 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' hebben we ook opgenomen dat we ons bij beoordelingen van weesgeneesmiddelen in principe alleen richten op de gunstige en ongunstige effecten. De paragrafen ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak nemen wij daarom alleen mee indien deze relevant zijn voor onze eindconclusie. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van ataluren (Translarna®) bij Spierdystrofie van Duchenne door een nonsense mutatie in het dystrofinegen (nmDMD) bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder vergeleken met best ondersteunende zorg?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Ataluren is geïndiceerd voor ambulante patiënten van vijf jaar en ouder met nmDMD (al dan niet toegevoegd aan een stabiele dosering corticosteroiden). De diagnose moet door een genetische test bevestigd zijn.

1.2.3 Interventie

De interventie is ataluren toegevoegd aan de standaardbehandeling. De aanbevolen dosering is 40 mg/kg lichaamsgewicht/dag verdeeld over 3 doses. De behandeling is continu vanaf moment van diagnose totdat de patiënt niet meer ambulant is.

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Er zijn geen eerdere beoordelingen bij de indicatie ziekte van Duchenne; evenmin zijn er andere middelen geregistreerd voor de ziekte van Duchenne. De

standaardbehandeling voor de ambulante fase is best ondersteunende zorg (zie onder 1.1.5 standaardbehandeling).

1.2.5

Relevante uitkomstmaten

De EMA heeft een richtlijn gepubliceerd waarin staat welke uitkomstmaten belangrijk zijn bij het bepalen van de effectiviteit van een geneesmiddel bij patiënten met de ziekte van Duchenne en Becker. Hierin is aangegeven dat het stadium van de ziekte van belang is voor de keuze van de uitkomstmaten. In de ambulante fase betreft dit: behoud van loopvermogen en dagelijks functioneren. In de niet-ambulante fase: gebruik van de bovenste ledematen, tijd tot kunstmatige beademing en overleving. Vanwege de heterogeniteit van de ziekte gaat de voorkeur uit naar ziekte specifieke schalen en schalen die een bredere range in ernst van de ziekte meten. Op de korte termijn in de ambulante fase zegt een effect op de spierfunctie iets over de ziekteprogressie. Voor een eventueel effect op andere relevante aspecten van de ziekteprogressie als hartfunctie, longfunctie en overleving/mortaliteit is bij de populatie in de ambulante fase een langere onderzoekstermijn nodig. De EMA noemt tijd tot een mijlpaalgebeurtenis (bv. de rolstoel) een geschikte primaire uitkomstmaat, met ADL-activiteiten als een secundair eindpunt.

De EMA signaleert tekortkomingen van de diverse gebruikte uitkomstmaten die worden gebruikt om een effect op behoud van het loopvermogen te meten. Daarom is het nodig dat voor het bepalen van de effectiviteit in klinisch onderzoek bij de ziekte van Duchenne de op de spierfunctie gerichte^a uitkomstmaten (bv van de domeinen motoriek en spierkracht) elkaar ondersteunen. Indien als een primaire uitkomstmaat voor het loopvermogen de 6MWD is gekozen dan moet een gunstig effect op deze primaire uitkomstmaat ondersteund worden door een consistent gunstig effect op complementaire secundaire eindpunten als tijdfunctietesten, spierfunctie, spierkracht. Als secundaire eindpunten moeten daarnaast ook een effect op de ADL (gebruik van computer/telefoon, communicatie, eten, aankleden, toiletbezoek) longfunctie, hartfunctie, en kwaliteit van leven meegenomen worden.

Een recente systematische review (Ryder, 2017)^{VI} geeft aan dat ziekteprogressie gemeten kan worden in loopvermogen (incl. 6MWD) en in longfunctie. De review noemt 3 studies waarin ambulante patiënten zijn vervolgd. In een studie verloor na 1 jaar follow-up 3% van de patiënten het loopvermogen. In een andere studie had na een vervolgduur van 3 jaar 5% van de patiënten in de subgroep ≤ 7 jaar en $6MWD \geq 350$ m het loopvermogen verloren, vergeleken met 64% in de subgroep patiënten ≥ 7 jaar en $6MWD < 350$ m; in de gecombineerde subgroepen had 29% het loopvermogen verloren.

Tijdens een door ZIN georganiseerde scopingsbijeenkomst (15 september 2016) hebben partijen aangegeven welke uitkomstmaat zij als cruciaal zien.

^a Spierfunctie uit zich in:

- Functionele mobiliteit (wordt gemeten bv. met tijd tot de rolstoel, de gemiddelde tijd in de rolstoel of de tijd tot onafhankelijk lopen zonder (schoen)beenbeugel (=brace) ADL).
- Motoriek (wordt gemeten bv. met testen als MFMS; NSAA; 6MWD; timed function tests);
- Spierkracht (wordt gemeten met kwantitatieve testen als HHD; MMT of andere gevalideerde testen);

MFMS=Motor Function Measure Scale= een voor Duchenne gevalideerde schaal voor zowel ambulante als niet-ambulante kinderen vanaf 6 jaar. Een verkorte test de MFM-20 kan worden gebruikt voor jongere kinderen vanaf 2 jaar. (EMA)

6MWD=6 minuten looptest.

Timed function tests bv voor traplopen, opstaan, gaan zitten.

HHD= hand-held-dynamometry

MMT =manual muscle testing

- De patiëntenverenigingen en de expert-behandelaren hebben aangegeven dat de 6MWD een geschikte uitkomstmaat is om ziekteprogressie te meten in de ambulante fase. De 6MWD is tevens een maat die in Nederland in alle centra wordt toegepast en waarvan koppeling met het fysieke domein van de kwaliteit van leven is vastgesteld. Wel geven diverse expert-behandelaren aan dat de 6MWD in de praktijk geen ideale uitkomstmaat is. Er is met name bij jonge kinderen veel variatie. Tot 7 jaar ziet men bij kinderen met Duchenne een toename in loopafstand (gemidd. 18,5 m/jaar). Kinderen boven de 7 jaar die > 350 meter lopen zitten in de stabiele fase^{IX}. Patiënten kunnen gedurende 6-8 jaar in deze plateau fase zitten; pas op het einde van de ambulante fase zijn verschillen te zien. Kinderen < 7 jaar die minder dan 350 m lopen verliezen 41,3 m in 1 jaar. Kinderen met aandacht/gedragsproblemen zijn extra moeilijk te motiveren tot de 6MWD test; dit betreft 40% van de kinderen.

Minimaal klinisch relevant verschil (MID)

In de literatuur^{X,XIII} wordt bij DMD een verschil van 30 m op de 6MWD ten opzichte van placebo beschouwd als een minimaal klinisch relevant verschil (MID). Hierover is veel discussie. Het gaat om een gemiddeld verschil over 1 jaar; geadviseerd wordt om ook naar het procentuele verschil ten opzichte van de uitgangswaarde te kijken. Tijdens de scopingsbijeenkomst gaven diverse vertegenwoordigers, zowel van patiëntenvereniging als van de expert-behandelaren, aan dat een verandering van 10-20 m voor veel patiënten al een klinisch relevant verschil kan betekenen. Dit is bv het verschil of men wel of niet naar de wc kan lopen.

Uit de scopingsbijeenkomst kwamen onder verwijzing naar Mc Donald, 2013 voor de tijdfunctietesten de volgende MID's naar voren:

- 4 traptreden een verschil van 2,1-2,2 sec;
- 4 traptreden neer 2,1-2,2 sec.
- 10 meter lopen/rennen (in NSAA) 1,4-2,3 sec.;
- Opstaan van de vloer (in NSAA) 3,6-3,7 sec.;

De patiëntenverenigingen en de expert-behandelaren wezen bij de scopingsbijeenkomst erop dat de kwaliteit van leven moeilijk te meten is. Er zijn specifieke problemen, waardoor er bij een progressieve ziekte niet altijd een goede relatie met generieke schalen is. Wel is er een relatie met het fysieke domein van de kwaliteit van leven. Men geeft de voorkeur aan kwaliteit van leven vragenlijsten specifiek gericht op Duchenne. Ook in de recente systematische review van Ryder, 2017^{VI} komt naar voren dat de generieke PedsQL niet goed correleert met ziekte progressie in DMD. De door de patiënt zelf gemelde QoL houdt weinig verband met het ziektestadium (mogelijk door adaptatie).

Henricson, 2013^X noemt als MID's voor PedsQL fysiek, het Transfers/basic mobility domein en het Sports/Physical function domein van PODCI resp.: 6,7; 4,5 en 7,1.

Voor meetinstrumenten zoals spierkracht aan armen en benen (gemeten in 007 op spierflexie, -extensie, elleboogflexie, -extensie en schouderabductie) waar in de literatuur of bij expert-behandelaren geen consensus over een MID is, houden wij als grenswaarden voor klinische relevantie aan:

Voor RR: <0,75 en > 1,25.

Voor SMD: <-0,5 en >0,5.

Conclusie ZIN: Voor de ambulante fase van de ziekte beschouwt het Zorginstituut de volgende uitkomstmaten als cruciaal en belangrijk:

Cruciaal:

- Spierfunctie (gemeten met 6MWD)
- Staken vanwege ongunstige effecten;
- Ernstige ongunstige effecten die aan de behandeling toegeschreven konden worden

Vanwege de tijdens de scopingbijeenkomst naar voren gebrachte bezwaren tegen de kwaliteit van leven als cruciale uitkomstmaat nemen we ziekte specifieke kwaliteit van leven mee als een belangrijke uitkomstmaat. Ook de andere als meetinstrument voor de spierfunctie gebruikte secundaire uitkomstmaten, als tijdfunctietesten, nemen we mee als belangrijke uitkomstmaten:

Belangrijk:

- Ziekte specifieke kwaliteit van leven
- Spierfunctie gemeten met andere meetinstrumenten dan 6 MWD

Wij verwachten dat een effect op de korte termijn op met name de spierfunctie een vertragend effect heeft op de progressie op de lange termijn; dus dat de korte termijneffecten een beeld geven van de lange termijneffecten. De belangrijke uitkomstmaten kunnen een belangrijke (doorslaggevende) rol spelen als de uitkomsten op de 6MWD niet overtuigend zijn.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Wij volgen de EMA in de eis van minimaal 6 maanden omdat wij verwachten dat deze termijn voldoende is om een effect op de invaliditeit aan te tonen.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Het aantal ambulante patiënten met de ziekte van Duchenne en een nonsense mutatie in Nederland op peildatum 1 oktober 2015 bedroeg 11. Als je wereldwijd kijkt naar het aantal patiënten is een direct vergelijkende gerandomiseerde studie met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling haalbaar. Omdat er verder geen andere behandeling beschikbaar is voor deze patiëntengroep, is er door randomisatie geen sprake is van het onthouden van de enige, mogelijk effectieve behandeling aan de controlegroep. Daarom is randomiseren wenselijk en haalbaar.

Omdat het een zeldzame aandoening betreft kiezen we ervoor breed te zoeken (nl. ook naar niet-gerandomiseerde studies met ataluren) om te voorkomen dat we relevante klinische studies, die ter ondersteuning van de onderbouwing van de effectiviteit kunnen dienen, bij voorbaat uitsluiten.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Er is een literatuursearch verricht met de zoekstring ("ataluren"[Supplementary Concept] OR "ataluren"[All Fields]) AND ("muscular dystrophy, duchenne"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "duchenne"[All Fields]) OR "duchenne muscular dystrophy"[All Fields] OR ("duchenne"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields]))", met de filters "Clinical trial" op 1 mei 2017.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent Spierdystrofie van Duchenne door een nonsense mutatie in het dystrofinegen bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder: NICE.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor Spierdystrofie van Duchenne door een nonsense mutatie in het dystrofinegen bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder: EMA.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Vergelijkende klinische gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van ataluren bij de ziekte van Duchenne. Prospectieve niet vergelijkende onderzoeken zullen indien nodig ter ondersteuning van het bewijs op de gunstige effecten worden meegenomen en worden betrokken bij de beschrijvingen van de ongunstige effecten (bijwerkingen) indien sprake is van een langere follow up dan de vergelijkende studies.
- De behandelduur dient langer te zijn dan 6 maanden, bij voorkeur langer dan 1 jaar voor de cruciale uitkomstmaten. Klinische onderzoeken met kortere follow up periode kunnen ter ondersteuning dienen van het gevonden bewijs en worden om die reden niet geëxcludeerd.

3 Resultaten

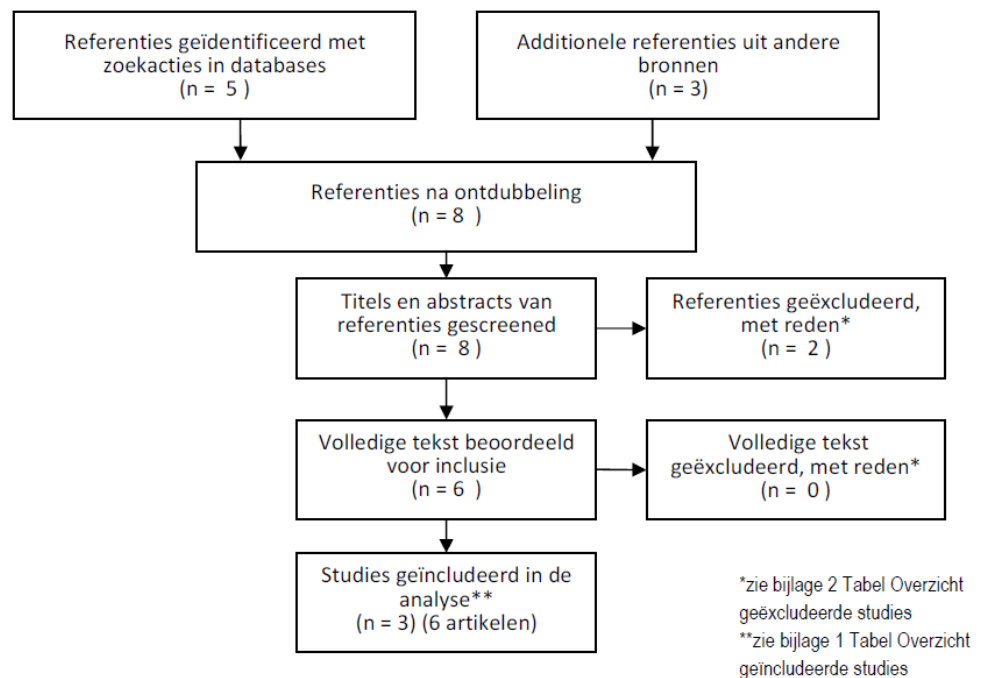
3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde 5 hits op. Additioneel zijn van ataluren uit het dossier van de fabrikant 3 niet gepubliceerde literatuurreferenties geïncludeerd: een manuscript en het studierapport van de fase 3 studie (studie 020) en het studierapport van een open label vervolgstudie 019. Zie fig 1a voor de Prismaflowchart. Tijdens de consultatieronde naar partijen is studie 020 gepubliceerd en kon deze het manuscript vervangen.

Er zijn 3 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch: 2 RCT's en 1 open studie voor langere termijn effecten. De uitkomsten van de twee RCT's zijn indien mogelijk gepoold (forrestplot) en de kwaliteit van de evidence is beoordeeld volgens de GRADE methode (tabel 1).

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde referenties zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen (waaronder de beoordelingsrapporten (EPAR's) van ataluren van EMA) zijn weergegeven in bijlage 3.

Figuur 1a: Prismaflowchart literatuursearch



3.2 Kenmerken van de geïncludeerde studies

Beschrijving van de studies:

2 RCT's (Bushby, 2014; McDonald, 2016):

In de dubbelblinde fase 2b studie van Bushby, 2014 (007-studie) is de werkzaamheid van 2 doseringen ataluren (40mg/kg/dag en 80 mg/kg/dag) vergeleken met placebo bij 174 jongens \geq 5 jaar met de ziekte van Duchenne en

een via een genetische test bevestigde non-sense mutatie (n=57:60:57). Patiënten werden gestratificeerd op leeftijd (< 9 jaar of ≥ 9 jaar), gebruik van corticosteroiden en de uitgangswaarde van de 6 MWT (≥ 350 m of < 350 m) en vervolgens 1:1:1 gerandomiseerd. De lage dosering is de geregistreerde dosering waar deze beoordeling zich op richt. Een van de inclusiecriteria was dat de jongens tenminste 75 m zonder hulp konden lopen tijdens de 6MWD. Indien patiënten corticosteroiden gebruikten moest men daar minstens 6 maanden stabiel op zijn ingesteld; tijdens het onderzoek waren ingrijpende wijzigingen in corticosteroid gebruik niet toegestaan. De primaire uitkomstmaat was de verandering in 6MWD in week 48 vs. uitgangswaarde. Secundaire uitkomstmaten waren tijdfunctietesten (als 4 traptreden op, 4 treden af, opstaan en 10 m rennen/lopen), spierkracht, val-incidenten, kwaliteit van leven (PedsQL), rolstoelgebruik op dagen van rolstoelgebruik.

Naast de ITT analyse is er posthoc een cITT analyse uitgevoerd; zie bijlage 4b. Hierin zijn de uitgangswaarden van 2 patiënten die vanwege beenwonden op baseline een lagere waarde op de 6MWD hadden dan bij latere metingen, vervangen door een gecorrigeerde uitgangswaarde; het gaat om 1 patiënt in de placebo groep en om 1 patiënt in de arm met de hoge dosis ataluren (80 mg/kg/dag). Daarnaast zijn er diverse subgroep analyses uitgevoerd op subgroepen met een snelle achteruitgang van de motorische functie. Een van de analyses betrof de patiënten met een 6MWD-uitgangswaarde < 350 m. 173 van de 174 patiënten voltooiden het onderzoek; slechts bij 2,9% waren er ontbrekende 6MWD-data.

In de fase 3 studie van McDonald, 2016 (studie 020) werd ataluren (40mg/kg/dag) vergeleken met placebo bij 230 ambulante jongens 7-16 jaar met de ziekte van Duchenne met een genetisch bevestigde non-sense mutatie (n=115;115). Inclusiecriteria waren: stabiel gebruik van corticosteroiden en dat de jongens zich bevonden in een fase met een snelle achteruitgang van de motorische functie. Deze fase werd gedefinieerd door een 6MWD uitgangswaarde die op grond van leeftijd en geslacht ≤ 80% van de voorspelde waarde was van gezonde kinderen en ≥ 150 m. Deze omschrijving voor de patiëntenpopulatie is gelijk aan de definitie voor 1 van de posthoc subgroep analyses in de studie van Bushby, 2014: gericht op een subgroep met een snelle achteruitgang van de motorische functie. De primaire uitkomstmaat was de verandering in 6MWD in week 48 vs. uitgangswaarde. Secundaire uitkomstmaten waren tijdfunctietesten (als 4 traptreden op, 4 treden af, opstaan en 10 m rennen/lopen). Verkennende uitkomstmaten waren: fysieke functie (gemeten met verlies van loopvermogen en op de North Star Ambulatory Assessment (NSAA), kwaliteit van leven (parent-reported health-related quality of life (HRQoL) gemeten met de Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI). 4% van de patiënten staakte de studie voortijdig, 5 van de 115 behandelde patiënten in de atalurenarm en 4 van de 115 in de placeboarm.

Voor de baselinekarakteristieken van beide RCT's zie bijlage 4. In studie 007 zijn jongens geïncludeerd ≥ 5 jaar met een 6MWD van ten minste 75 m; in studie 020 was de inclusie gericht op een subpopulatie van deze studie nl jongens ≥ 7 jaar met een 6MWD ≥150 m en die minder dan 80% van die van gezonde jongens van dezelfde leeftijd bedroeg.

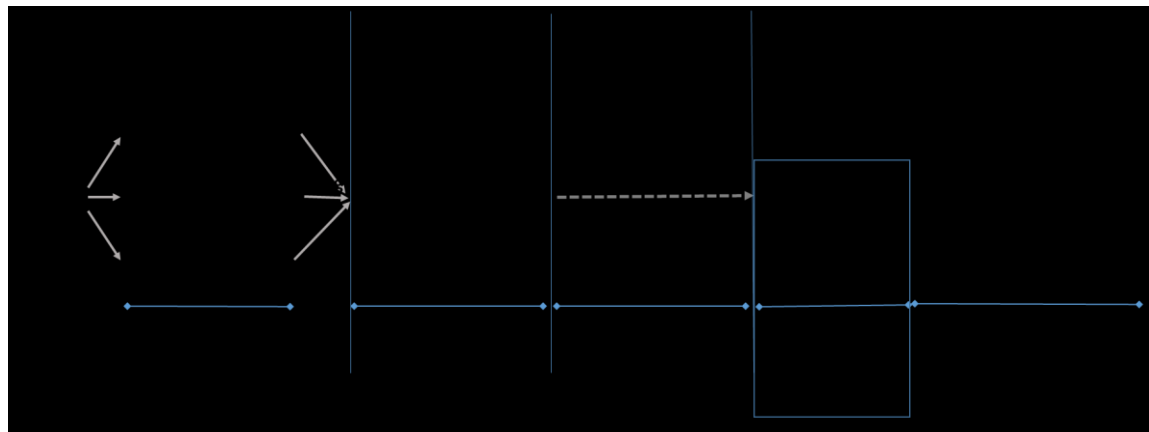
Resultaten van de RCT's

Voor een overzicht van de uitkomsten van de RCT's zie bijlage 4b.

Aanvullend is in de beoordeling voor langere termijndata over ongunstige effecten een niet gepubliceerde, niet-vergelijkende extensie studie (studie 019) meegenomen. Dit is een extensiestudie van een subgroep van de 007 studie

(Bushby, 2014) met patiënten van buiten de VS, die na een onderbreking tussen de studies van 114-266 weken zonder behandeling zijn vervolgd. PTC geeft de volgende patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd bij start van de behandeling was 12,8 jaar; 44 patiënten waren niet-ambulant en 50 waren ambulant. Het interim clinical study rapport (CSR) gaat alleen over de eerste 48 weken na het interval zonder behandeling. Van de 94 patiënten maakten 85 de studie af; 1 van de niet-ambulante patiënten staakte de behandeling vanwege bijwerkingen. Het primaire eindpunt is de lange termijnveiligheid. Verkenning van de werkzaamheid vs. de placebo arm van de 020 studie was een secundair eindpunt.

Figuur 1.b: The History of Ataluren Treatment for Patients Enrolled in Study 019 (uit studierapport)



^a Ninety-six patients were enrolled in Study 007e at sites outside the United States; 93/96 patients subsequently enrolled in Study 019 ^b One patient did not have previous exposure to ataluren and entered Study 019 through a special exemption

3.3 **Risk of bias van de geïncludeerde studies**

De kwaliteitsbeoordeling van de studies is beschreven in tabel 1.

3.4 **Gunstige effecten**

3.4.1 *Evidentie*

De resultaten uit de 2 RCTs zijn waar mogelijk gepoold (forestplots); de kwaliteit per uitkomstmaat staat weergegeven in tabel 1. Uit bijlage 4 blijkt dat ondanks de verschillende inclusiecriteria de relevante baseline karakteristieken (met name de 6MWD) van beide RCT's in grote lijnen vergelijkbaar zijn. Daarom zijn de hele studies gepoold en niet een subgroep. Beide studies zijn subpopulaties van de geregistreerde indicatie.

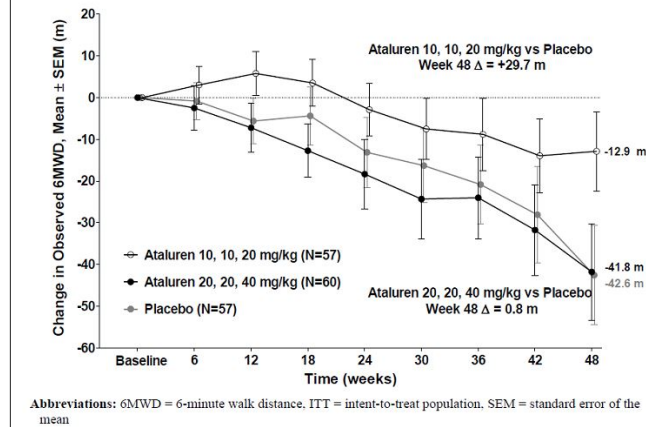
Cruciale uitkomstmaat

Effect op de gemiddelde achteruitgang in 6MWD na 48 weken behandeling

De resultaten van de 2 RCT's voor het effect op de gemiddelde achteruitgang in 6MWD zijn gepoold. Voor de ingevoerde data is afgegaan op de in de studies

waargenomen gemiddelde verschillen in 6MWD in de ITT-populatie. Voor de benodigde data voor de 007 studie van Bushby, 2014 (gemiddeld verschil, sd) is de EPAR, 2014 (o.a. figuur 2) over ataluren gebruikt.

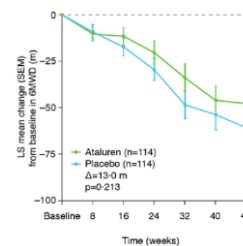
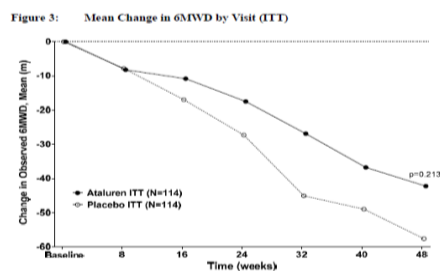
Figuur 2: Gemiddelde verandering in gemeten 6MWD per visite (ITT) in studie 007



Bron: EPAR, 2014 over studie 007 met ataluren.

Voor de studie 020 (McDonald, 2016) is als bron voor het gemiddeld geobserveerde verschil in 6MWD het rapport van de fabrikant gebruikt; zie figuur 3a.: een gemiddelde achteruitgang van 42 m (t.o.v. de uitgangswaarde) in de atalurenarm en van 58 m in de arm met placebo. Omdat van deze gemiddelde verschillen geen waarde voor de standaarddeviatie (of standard error) is gegeven, is als benadering de SE van het LS gemiddeld verschil (SE 8,7 resp. 9,5) gebruikt. (figuur 3b)

Figuur 3a: Gemiddelde verandering in gemeten 6MWD per visite (ITT) in studie 020
Figuur 3b: Gemiddelde LS verandering in gemeten 6MWD per visite (ITT) in studie 020

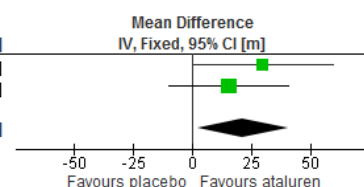


Figuur 3b: LS gemiddeld verschil in studie 020

Bron fig. 3a en 3b: studierapport studie 020.

Figuur 4: Gepoolde resultaten gemiddelde geobserveerde verandering in 6MWD na 48 weken behandeling

Study or Subgroup	Ataluren		Total	Placebo		Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI [m]
	Mean [m]	SD [m]		Mean [m]	SD [m]			
Bushby 2014	-12.9	72	57	-42.6	90.1	57	41.6%	29.70 [-0.24, 59.64]
McDonald 2017	-42.2	92.9	114	-57.6	101.4	114	58.4%	15.40 [-9.84, 40.64]
Total (95% CI)			171			171	100.0%	21.34 [2.04, 40.64]
Heterogeneity: Chi ² = 0.51, df = 1 (P = 0.47); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.17 (P = 0.03)								



Er is bewijs van lage kwaliteit dat na 48 weken behandelen de achteruitgang in 6MWD in de groep behandeld met ataluren kleiner is vergeleken met placebo (verschil van 21,34 m (95%BI 2,04;40,64)). De aangehouden grenswaarde voor klinische relevantie (MID) van de 6MWD is in de literatuur in het algemeen 30 m. Op de scopingsbijeenkomst werd een verschil van 10-20 m op de 6MWD ook al relevant geacht. In GRADE (tabel1) is daarom downgrading gedaan voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval -in beide gevallen of nu de grenswaarde vanuit de literatuur of die van de scopingsbijeenkomst werd aangehouden- zowel een niet klinisch relevant verschil als een klinisch relevant verschil bevat. Daarnaast was er downgrading voor indirect bewijs omdat de 6MWD een intermediaire uitkomstmaat is voor een effect op de achteruitgang van het loopvermogen op de lange termijn, welke in een tijdsbestek van 48 weken niet te bepalen is. De puntschatter van 21 m is -uitgaande van een MID van 30 m- kleiner dan de MID; indien we echter van een MID van 15-20 m uitgaan, is de puntschatter groter dan de MID.

Voor de cruciale uitkomstmaten 'staken vanwege ongewenste effecten' en 'ernstige ongunstige effecten die aan de behandeling konden worden toegeschreven' zie onder 3.5 (Ongunstige effecten)

Belangrijke uitkomstmaten

Ziektespecifieke kwaliteit van leven

In studie 007 (Bushby, 2014) en in studie 020 (McDonald, 2016) is de kwaliteit van leven gemeten met verschillende meetinstrumenten; resp. de PedsQL fysiek en 2 domeinen van de PODCI (bereik 0-100; hogere scores geven een betere kwaliteit van leven aan). Mede vanwege het ontbreken van voldoende gegevens in de RCT's en EPAR over deze uitkomstmaat was pooling van de resultaten van beide studies niet mogelijk.

Het verschil van ataluren t.o.v. placebo op de verschillende kwaliteit van leven schalen is niet statistisch significant. Wel scoorde ataluren numeriek gunstiger met een verschil van resp. 3,4 op PedsQL fysiek, 2,3 op het Transfers/basic mobility domein van PODCI en 2,6 punten op het Sports/Physical function domein van PODCI (als puntschatter); Henricson, 2013^x noemt als resp. MID's: 6,7; 4,5 en 7,1. De puntschatters voor ataluren vs. placebo zijn in alle 3 HRQL testen kleiner dan de MID. Betrouwbaarheidsintervallen (of sd of SE) rondom deze puntschatters ontbreken echter.

Spierfunctie gemeten met andere meetinstrumenten dan de 6MWD

Vanwege het ontbreken van voldoende gegevens in de RCT's en EPAR over deze uitkomstmaten was pooling van de resultaten van beide studies niet mogelijk. In studie 007 (Bushby, 2014) was er tussen ataluren 40 mg/kg/dag en placebo geen statistisch significant verschil op andere (secundaire) uitkomstmaten gericht op de spierfunctie dan de 6MWD. Het betreft de tijdfunctietesten (TFT), spierfunctietesten, aantal malen vallen per dag, gemiddeld % dagen met gebruik van de rolstoel. Wel scoorde ataluren numeriek gunstiger op alle meetinstrumenten gericht op de spierfunctie, behalve op de tijdfunctie test 'opstaan van de vloer' (daar was geen numeriek verschil tussen ataluren en placebo).

De verschillen t.o.v. placebo waren voor 3 andere tijdfunctietesten numeriek in het voordeel van ataluren en bedroegen 2,4 sec voor '4 traptreden op'; 1,6 sec voor '4 traptreden neer', en 1,5 sec. voor '10 meter lopen/rennen'. De puntschatters zijn daarmee voor ataluren vs. placebo voor '4 traptreden op' groter, voor '4 traptreden neer' kleiner en voor '10 meter lopen/rennen' gelijk aan de MID's van resp. 2,1; 2,1 en 1,4-2,3 sec. Betrouwbaarheidsintervallen (of sd of SE) rondom deze

puntschatters zijn niet weergegeven.

Spierfunctietesten: kleine niet-significante effecten, waarvan het effect op de knie-extensie, elleboogflexie en -extensie en schouderabductie in het numerieke voordeel was van ataluren en die op de knieflexie in het voordeel van placebo. Voor de resultaten van de andere meetinstrumenten zie bijlage 4b.

Ook in studie 020 (McDonald et al, 2016) waren er tussen ataluren en placebo geen statistisch significante verschillen op andere secundaire uitkomstmaten gericht op de spierfunctie dan de 6MWD (TFT, NSAA, verlies van functies) behalve op de tijdfunctietest '4 traptreden neer', de enige uitkomstmaat met een positief statistisch significant verschil in deze studie. De 'LS mean' verschillen tov placebo waren voor de andere 2 tijdfunctietesten alleen numeriek in het voordeel van ataluren en bedroegen 1,4 sec voor '4 traptreden op'; 2,0 sec voor '4 traptreden neer', en 1,1 sec. voor '10 meter lopen/rennen'. De puntschatters voor ataluren vs. placebo lijken daarmee in deze studie voor alle tijdfunctietesten kleiner dan de MID's van resp. 2,1; 2,1 en 1,4-2,3 sec. Betrouwbaarheidsintervallen (of sd of SE) rondom deze puntschatters zijn niet weergegeven. Verlies van loopvermogen werd gezien in 8% van de atalurengroep (13/171) en in 12% (20/171) van de placebogroep.

Tabel 1: GRADE evidence profile ataluren 40 mg/kg/dag versus placebo bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder met nmDMD na 48 weken behandeling op gunstige en ongunstige effecten

Quality assessment							No of patients		Effect	Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ataluren 40 mg/kg/dag	Control	Absolute		
Gemiddelde verandering in 6MWD (Better indicated by lower values)											
2	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³ .	none	171	171	De gemiddelde achteruitgang in 6MWD in de placebo groepen varieerde van 43-58 m . De gemiddelde achteruitgang in 6mwd in de ataluren groepen was 21.58 m minder (1.7 tot 41.48 m minder)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Ziektespecifieke kwaliteit van leven (follow-up 48 weeks; PedsQL fysiek in 1 studie en de Sports/Physical function en Transfers/basic mobility domeinen van PODC in de andere studie)											
2	Effecten waren niet te poolen. Kwaliteit van leven is in beide studies gemeten met verschillende ziektespecifieke meetinstrumenten. Op geen van de meetinstrumenten waren er statistisch significante verschillen tussen ataluren en placebo na 48 weken. Wel scoorde ataluren numeriek gunstiger met een verschil van 3,4 op PedsQL fysiek, 2,3 op het Transfers/basic mobility domein van PODCI en 2,6 punten op het Sports/Physical function domein van PODCI (als puntschatter); de waarden van deze puntschatters waren echter kleiner dan de resp. MID-waarden van 6,7; 4,5 en 7,1 (niet of nauwelijks klinisch relevant). Betrouwbaarheidsintervallen (of sd of SE) rondom deze puntschatters zijn niet weergegeven. (N ataluren:placebo=171: 171)									niet te schatten	IMPORTANT
Spierfunctie gemeten met andere uitkomstmaten dan de 6MWD											
2	Effecten waren niet te poolen. Betrouwbaarheidsintervallen (of sd of SE) rondom de gemelde puntschatters zijn niet weergegeven. De verschillen tussen ataluren en placebo na 48 weken waren op bijna alle meetschalen niet statistisch significant ⁴ , maar meestal wel numeriek in het voordeel van ataluren. Zie voor specifieke gegevens: 3.4.1. (N ataluren:placebo=171: 171)									Niet te schatten	IMPORTANT

Incidentie patiënten met ernstige ongunstige effecten die aan de behandeling konden worden toegeschreven (follow-up 48 weeks)												
2	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	0/171 (0%)	1/171 (0.58%)	-		⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Incidentie patiënten die de behandeling staken als gevolg van ongunstige effecten (follow-up 48 weeks)												
2	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	1/171 (0.58%)	1/171 (0.58%)	-		⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

¹ Zie bijlage 5.

² 6MWD is een intermediaire uitkomstmaat voor verlies van loopvermogen; het is niet duidelijk hoe deze uitkomst zich vertaalt naar een effect op het loopvermogen op de langere termijn. Om deze reden downgraden we met 1 stap voor indirect bewijs

³ Het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel een klinisch als een niet klinisch relevant verschil. We downgraden daarom met 1 stap.

⁴ Het verschil tussen ataluren en placebo is in beide studies in bijna alle testen niet statistisch significant: dit geldt voor de TFT's 4 treden klimmen 10 m lopen en gaan staan; en voor de 4 treden dalen in de 007 studie. Ook het effect op het % dagen met rolstoelgebruik en verlies van loopvermogen was niet statistisch significant.

⁵ Het betrouwbaarheidsinterval is zeer breed en overschrijdt beide grenswaarden voor klinische relevantie, zowel de grens van 0,75 als de grens van 1,25. Normaliter downgraden we dan met 2 stappen. Dit is hier beperkt tot 1 punt omdat (1) de imprecisie van de RR is vertekend door het kleine aantal events in dit geval; (2) Overige gegevens uit open studies bevestigen het geringe aantal events.

3.4.2

Discussie

Algemeen:

Hoewel in beide RCT's met ataluren 40 mg/kg/dag verschillen in effect op de achteruitgang in de 6MWD volgens de vooraf gespecificeerde ITT-analyses van het primaire eindpunt niet statistisch significant bleken, zijn de verschillen wel numeriek in het voordeel van ataluren 40 mg/kg/dag. Ook op de meeste secundaire uitkomstmaten zijn er geen consistente statistisch significante effecten, maar in de meeste gevallen wel numerieke verschillen in het voordeel van ataluren. Zo hadden patiënten die met ataluren werden behandeld vergeleken met placebo numeriek een kleinere toename van de tijd die nodig is om tien meter te rennen/lopen, vier traptreden omhoog te gaan en vier traptreden omlaag te gaan, behalve bij de tijd om te gaan staan. Ook nam in studie 007 het gemiddeld aantal dagen met rolstoelgebruik in de placebo-arm meer toe dan in de ataluren-arm en meldden de patiënten minder valincidenten.

In subgroepanalyses komen in beide RCT's wel klinisch relevante verschillen in verandering van 6MWD naar voren. Het betreft in beide RCT's subgroepen van patiënten die in een minder stabiele, verder gevorderde, fase zitten, van verlies van loopvermogen. Dit betreft in studie 007 een niet-vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten > 7 jaar en met een 6MWD uitgangswaarde die op grond van leeftijd en geslacht $\leq 80\%$ van de voorspelde waarde was van die van gezonde kinderen en ≥ 150 m bedroeg. In deze subgroep werd wel een statistisch significant en klinisch relevant verschil in 6MWD ten opzichte van placebo gevonden, nl 49,9 m ($p=0,0096$).

In studie 020, opgezet en gericht op deze subgroep, lukte het niet om dit resultaat te herhalen: het verschil in 6MWD ten opzichte van placebo was niet statistisch significant en evenmin klinisch relevant en bedroeg 13 m ($p=0,213$); het geobserveerde verschil 15,4 m. Alleen in de vooraf gespecificeerde strata (dit zijn strikt genomen niet vooraf gespecificeerde subgroepen) met een 6MWD uitgangswaarde van ≥ 250 -400m, ≥ 300 -<450 m en van ≥ 300 -<400 m werd er een statistisch significant verschil op de 6MWD gemeten in het voordeel van ataluren. Het grootste verschil zag men in de subgroep met een 6MWD uitgangswaarde van 300-400 m: met een LS mean change (SEM) van 42,9(15,9) m ($p=0,007$) in 6MWD tussen ataluren en placebo.

De verklaring die de auteurs geven is de lage gevoeligheid van de 6MWD bij patiënten met hogere uitgangswaarden dan 400 m aan de ene kant. En aan de andere kant een grotere variabiliteit tussen patiënten bij uitgangswaarden < 300m.

De extensie studie 019 legt geen verband met de uitgangswaarden in de oorspronkelijke 007 studie. Hierdoor kan de studie geen extra informatie geven over een effect op de langere termijn dan 48 weken, dat al in de RCT's wordt geven. Omdat het gaat om een open eenarmige studie, kan deze studie voor ambulante patiënten slechts bewijs van lagere kwaliteit geven dan de RCT's. Studie 019 is daarom niet meegenomen bij de gunstige effecten.

Over de pooling:

Er is in figuur 1 een onverwacht groot verschil in geobserveerde achteruitgang in 6MWD tussen beide RCT's voor de atalurenarmen (t.o.v. de uitgangswaarden); nl een achteruitgang van 12,9 m in studie 007 en van 42,2 m in 020. Dit roept achteraf opnieuw de vraag op of een pooling wel valide is, omdat het mogelijk wijst op verschillende populaties. Zoals eerder opgemerkt zijn de baseline karakteristieken (bijlage 4a) van de 2 studiepopulaties in grote lijnen vergelijkbaar o.a. wat betreft de relatieve verdeling van de 6MWD-strata <300 m; 300-400 m en > 400 m. Ook het verschil dat men ziet in achteruitgang in 6MWD in de placebo-

armen t.o.v. de uitgangswaarde, nl een daling van 42,6 m in studie 007 en van 57,6 m in studie 020, is tussen beide RCT's geringer dan men op grond van de inclusie zou verwachten, maar ligt wel in de verwachte richting. Met de inclusie van patiënten gericht op een snelle achteruitgang van het loopvermogen in studie 020 verwachtte men immers in studie 020 een veel grotere achteruitgang in de placebo-arm t.o.v. de uitgangswaarde dan men nu ziet. Ook verwachtte men grotere en meer consistente gunstige verschillen in 6MWD over een periode van 48 weken van ataluren t.o.v. placebo te bereiken dan in de 007 studie naar voren was gekomen. De uitkomst in studie 020 voor ataluren voldoet niet aan de verwachting van een groter effect: ataluren heeft in de populatie met een iets snellere achteruitgang in 6MWT (studie 020) een veel geringer effect dan in studie 007: Ataluren weet de iets grotere achteruitgang in 6MWD veel minder goed tegen te gaan dan in studie 007. De grote verschillen in spreiding van de 6MWD, de grote standaarddeviatie kan een deel van de verklaring zijn voor het onverwacht grote verschil in daling in 6MWD tussen beide RCT's voor ataluren. Een andere verklaring is dat het effect in studie 007 voor de lage dosering ataluren een toevalsbevinding is, en het werkelijke effect meer in de buurt van die van de hoge dosering (nl geen effect) ligt; zie figuur 2.

Uit de gepoolde 6MWD van beide RCT's is er bewijs van lage kwaliteit dat na 48 weken behandelen ataluren de kans op achteruitgang in 6MWD verlaagt vergeleken met placebo. Het verschil in effect op deze cruciale uitkomstmaat tussen ataluren en placebo is statistisch significant, maar dit verschil is niet voor alle patiënten klinisch relevant (verschil van 21,34 m (95% BI 2,04;40,64)). Vertaald naar de gestandaardiseerde bewoordingen van ZIN betekent dit:

- Als we van een minimaal klinisch relevant verschil (MID) van 30 m uitgaan (de puntschatter is kleiner dan de MID) verlaagt ataluren de kans op achteruitgang van de 6MWD mogelijk niet of nauwelijks;
- Als we van een MID 15-20 m uitgaan (de puntschatter is dan groter dan de MID) verlaagt ataluren de kans op achteruitgang van de 6MWD mogelijk.

In de 020 studie van McDonald waren alleen jongens van 7 jaar en ouder ingesloten. Verder is van belang is dat de uitgangswaarde van de 6MWD mee moet wegen bij de vaststelling van een MID anders dan de in de literatuur vastgestelde MID van 30 m. Omdat de gemiddelde uitgangswaarde op de 6MWD in de studies ongeveer 350 m bedroeg, is er in dit rapport geen reden om af te wijken van de 30 m als MID. De kans dat ataluren de achteruitgang van de 6MWD mogelijk verlaagt, wordt verder verzwakt door het feit dat de hoge dosering ataluren van 80 mg/kg/dag in de 007 studie zelfs geen numeriek verschil op de verandering in 6MWD ten opzichte van placebo liet zien (zie figuur 2). Een mogelijke verklaring in de vorm van een klokvormige dosiswerkingscurve is onvoldoende onderbouwd.

Zoals onder 1.2.5 is aangekondigd nemen we -nu de uitkomst op de 6MWD niet duidelijk is- ook de belangrijke uitkomsten mee in de conclusie. Dit betreft de ziektespecifieke kwaliteit van leven en andere meetinstrumenten dan 6MWD voor een effect op de spierfunctie.

De resultaten van deze belangrijke uitkomstmaten geven het volgende beeld voor ataluren:

- over het algemeen geen statistisch significante effecten t.o.v. placebo
- op de meeste belangrijke uitkomstmaten ziet men wel een numeriek verschil t.o.v. placebo in het voordeel van ataluren
- in veel gevallen is de puntschatter van het effect echter kleiner dan de MID

De belangrijke uitkomstmaten te samen vormen een onderbouwing voor het beeld dat ook de cruciale uitkomstmaat liet zien: maximaal niet meer dan een mogelijke vertraging van de ziekteprogressie van nmDMD ten opzichte van placebo, waarbij niet kan worden uitgesloten dat er geen of nauwelijks een effect is.

De verwachting is dat de door de EMA geëiste 041 studie (zie ook 1.1.6.4) de nodige duidelijkheid zal geven.

3.4.3

Conclusie

Uit de cruciale uitkomstmaat, de gepoolde 6MWD, blijkt, uitgaande van een minimaal klinisch relevant verschil (MID) van 30 m (de puntschatter is kleiner dan de MID), dat ataluren de kans op achteruitgang van de 6MWD mogelijk niet of nauwelijks verlaagt.

Op de belangrijke uitkomstmaten had ataluren over het algemeen geen statistisch significant effect t.o.v. placebo, maar was het meestal wel numeriek van voordeel. De puntschatter was echter veelal kleiner dan de MID.

Dit alles betekent dat ataluren 40 mg/kg/dag op zijn hoogst niet meer dan een mogelijke achteruitgang van het loopvermogen en de spierfunctie bij nmDMD ten opzichte van placebo kan bewerkstelligen, maar niet kan worden uitgesloten dat er geen of nauwelijks een effect is. Een nieuwe studie in een nieuwe geselecteerde subgroep kan alleen de nodige duidelijkheid geven.

3.5

Ongunstige effecten

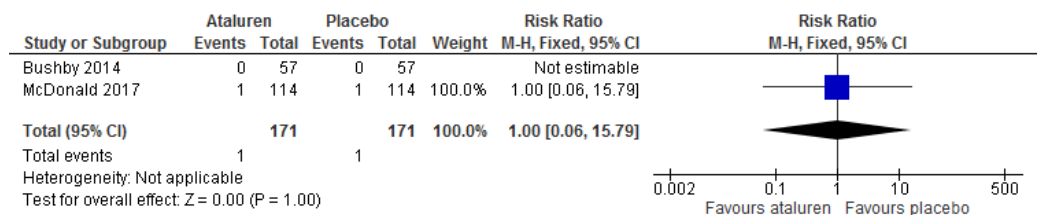
3.5.1

Evidentie

De resultaten uit de 2 RCTs zijn waar mogelijk gepoold (forestplots); de kwaliteit per uitkomstmaat staat weergegeven in tabel 1.

Cruciale uitkomstmaten

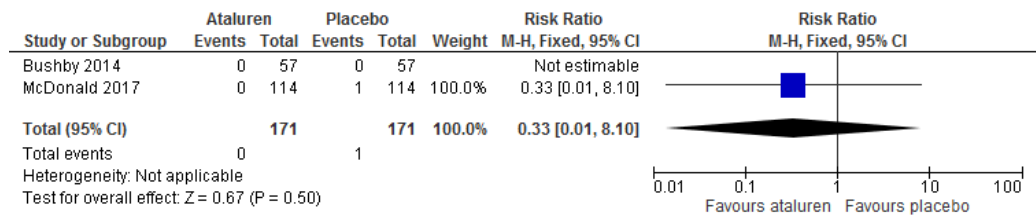
Figuur 5: Gepoolde resultaten incidentie patiënten die de behandeling staken vanwege ongunstige effecten.



Ataluren kan mogelijk de kans dat meer of minder patiënten na 48 weken de behandeling staken vanwege ongunstige effecten in vergelijking met placebo zowel verhogen als verlagen (RR 1,00 (0,06,15,79)).

De imprecisie van de RR is vertekend door het geringe aantal events in beide onderzoeksarmen^{XI}. Daarom is in GRADE (tabel1) aangepaste downgrading gedaan.

Figuur 6: Gepoolde resultaten incidentie patiënten ernstige ongunstige effecten die aan de behandeling konden worden toegeschreven gedurende een vervolgduur van 48 weken.



Ataluren kan mogelijk de kans dat meer of minder patiënten ernstige ongunstige effecten ondervinden in vergelijking met placebo zowel verhogen als verlagen (RR 0,33 (0,01,8,10)).

De imprecisie van de RR is vertekend door het geringe aantal events in beide onderzoeksarmen^{XI}. Daarom is in GRADE (tabel1) aangepaste downgrading gedaan.

Ongunstige effecten algemeen:

De meest voorkomende en ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan een behandeling met ataluren zijn opgenomen in tabel 2.

Ataluren werd in de RCT's goed verdragen.

In studie 007 staakte geen van de patiënten het gebruik vanwege ongunstige effecten. In studie 007 traden ernstige bijwerkingen op bij 3/57 (5,3%) in de arm met 40 mg/kg/dag ataluren vs. 2/57 (3,5%) in de placebo-arm. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld die aan ataluren konden worden toegeschreven. Geneesmiddel gerelateerde ongunstige effecten kwamen even vaak voor bij ataluren als bij placebo.

In studie 020 staakte in elke arm 1 patiënt het gebruik vanwege ongunstige effecten. In studie 020 hadden 89,6% van de patiënten in de arm met ataluren ten minste 1 ongunstig effect vs. 87,8% op placebo. Ongunstige effecten die mogelijk of waarschijnlijk aan de behandeling kunnen worden toegeschreven, traden vaker op bij ataluren dan placebo (33,9% vs. 20,9%). 4 patiënten in elke arm meldden een of meer ernstige ongunstige effecten; hiervan werd slechts 1 (abnormale leverfunctie aan de behandeling (i.c. placebo)) toegeschreven.

De open extensie studie 019 meldt bij 1 patiënt 2 fatale ernstige ongunstige effecten, nl hartalen en pneumonie, die beide echter niet aan ataluren werden toegeschreven. Een ander ernstig, ongunstig effect is een niet fataal myocard infarct, die door de onderzoeker aanvankelijk als mogelijk geneesmiddelgerelateerd is aangemerkt. Verdere worden geringe verhogingen van lipiden en van bloeddruk gemeld.

De EPAR, 2014 geeft aan dat in lopende open onderzoeken bij nmDMD 3 doden zijn gemeld (patiënten waren 22, 21 en 10 jaar oud en hadden ataluren gedurende resp. 9, 14 en 19 maanden gebruikt). Er is echter geen oorzakelijk verband met ataluren vastgesteld. Van de 21 gemelde ernstige bijwerkingen zou alleen 1 geval van hypertensie aan ataluren toegeschreven kunnen worden.

De EPAR, 2016 geeft aan dat meer dan 1000 patiënten zijn blootgesteld aan ataluren, waarvan meer dan 400 patiënten met nmDMD. Als ernstige ongunstige effecten worden verder genoemd: infecties en myocard infarct. Of een oorzakelijk verband met ataluren is vastgesteld is onduidelijk. Mogelijke risicofactoren die de EMA aangemerkt bij ataluren: meer risico op infecties, botbreuken, cardiovasculaire events, lever-, niertoxiciteit, bruinvet tumoren en een verhoogd risico op veranderingen in lipide profiel.

Tabel 2: Ongunstige effecten van ataluren bij patiënten met Spierdystrofie van Duchenne door een nonsense mutatie in het dystrofinegen bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder

	<i>ataluren</i>
meest frequent	<i>Bij > 10%: braken. Bij 1-10%: hoofdpijn, hypertensie, hoest, neusbloeding, misselijkheid, verminderde eetlust, buikpijn, flatulentie, maagklachten, obstipatie, erytheem, pijn in de ledematen, skeletspierpijn op de borst, hematurie, enuresis, koorts, gewichtsafname.</i>
ernstig	Hypertensie, infecties, myocard infarct

3.5.2

Conclusie

Ataluren wordt in een vervolgduur van 48 weken goed verdragen: het percentage staken vanwege bijwerkingen is zeer gering en ten opzichte van placebo verwaarloosbaar. Hetzelfde geldt voor de kans op ernstige bijwerkingen. Dit is bewijs van redelijke kwaliteit. Over bijwerkingen die op de langere termijn en die bij langdurig gebruik kunnen optreden is meer onzekerheid.

3.6

Ervaring

De ervaring met ataluren is weergegeven in tabel 3, het gebruiksgemak in tabel 3.
Tabel 3: Ervaring met ataluren

	<i>ataluren</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2014)
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

Tabel 4: Gebruiksgemak van ataluren

	<i>ataluren</i>
Toedieningswijze	Oraal na dat het in dik of dun vloeibaar voedsel tot een suspensie is gemengd.
Toedieningsfrequentie	3 dd tot verlies van loopvermogen
Controles	-elke 6-12 maanden creatinine, BUN en cystatine C bepalen. -ten minste jaarlijks de LDL-, HDL- en triglyceridenconcentratie bepalen.

3.7

Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Gelijktijdig gebruik van aminoglycosiden is gecontra-indiceerd.

Specifieke groepen

Bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie en bij kinderen van 6 maanden tot 5 jaar is de veiligheid en werkzaamheid niet vastgesteld.

Interacties

Bij gelijktijdig gebruik van aminoglycosiden kan nefrotoxiciteit optreden. Als behandeling met aminoglycosiden nodig is, moet men ataluren tijdelijk stoppen.

Twee dagen na de laatste inname van het aminoglycoside kan men met ataluren weer verder gaan.

Bij gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroiden is er meer kans op hypertensie; daarom ten minste elke 6 maanden de bloeddruk controleren. Ataluren is een substraat voor UGT1A9; en mogelijk remt ataluren OAT1, OAT3 of OATP1B3. In combinatie met inductoren van UGT1A9 (bijv. rifampicine) of substraten van OAT1, OAT3 of OATP1B3 (bijv. oseltamivir, aciclovir, ciprofloxacine, captopril, furosemide, bumetanide, valsartan, pravastatine, rosuvastatine, atorvastatine) is voorzichtigheid geboden.

3.8 Eindconclusie therapeutische waarde

Ataluren heeft bij de behandeling van ambulante patiënten vanaf 5 jaar met nmDMD [in vergelijking met placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg] een therapeutische minderwaarde vanwege onvoldoende bewijs.

Uit de cruciale uitkomstmaat, de gepoolde 6MWD, blijkt, uitgaande van een minimaal klinisch relevant verschil (MID) van 30 m (de puntschatter is kleiner dan de MID), dat ataluren de kans op achteruitgang van de 6MWD mogelijk niet of nauwelijks verlaagt.

Op de belangrijke uitkomstmaten had ataluren over het algemeen geen statistisch significant effect t.o.v. placebo, maar was het meestal wel numeriek van voordeel. De puntschatter was echter veelal kleiner dan de MID.

Daarnaast is er bij patiënten met DMD nog geen farmacodynamische bevestiging gekomen van de aanname, dat ataluren het ribosoom over het nonsense stopcodon in het mRNA molecuul laat heenlezen.

Dit alles betekent dat ataluren 40 mg/kg/dag op zijn hoogst niet meer dan een mogelijke achteruitgang van het loopvermogen en de spierfunctie bij nmDMD ten opzichte van placebo kan bewerkstelligen, maar niet kan worden uitgesloten dat er geen of nauwelijks een effect is. Een nieuwe studie in een nieuwe geselecteerde subgroep kan alleen de nodige duidelijkheid geven.

Ataluren wordt in een vervolgduur van 48 weken goed verdragen: het percentage staken vanwege bijwerkingen is zeer gering en ten opzichte van placebo verwaarloosbaar. Hetzelfde geldt voor de kans op ernstige bijwerkingen. Dit is bewijs van redelijke kwaliteit. Over bijwerkingen die op de langere termijn en die bij langdurig gebruik kunnen optreden is meer onzekerheid.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 **Nieuw advies**

Een gunstig effect van ataluren op uitstel van verlies het loopvermogen is nog onvoldoende aangetoond. In 2 RCT's was er onvoldoende bewijs voor een effect op de 6MWD of op andere secundaire uitkomstmaten. Het gunstige effect in subgroepen moet eerst in een aparte studie bevestigd worden.

5 Literatuur

Zie eindnoten

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Bushby 2014 ^{XII,XIII,XIV} PTC 124-GD- 007 -DMD; NCT00592553	Dubbelblind, RCT fase 2b 48 weken ITT	N=174; (57;60;57)	Non-sense mutatie Duchenne, jongens ≥ 5 jaar met een 6MWD ≥ 75 m zonder hulp.	ataluren 10, 10, 20 mg/kg/dag* ataluren 20, 20, 40 mg/kg/dag* placebo	6MWD; tijdfunctietesten, valincidenten, spierkracht, kwaliteit van leven
McDonald 2016 ^{XV} , ^{XVI} PTC 124-GD- 020 -DMD; NCT01826487	Dubbelblind, RCT fase 3-onderzoek 48 weken ITT	N=228 (114,114) voor ITT	Non-sense mutatie Duchenne, jongens 7-16 jaar die cortico's gebruiken, met een 6MWD ≥ 150 m die $\leq 80\%$ van de voorspelde waarde was**	ataluren 10, 10, 20 mg/kg/dag* placebo	6MWD; tijdfunctietesten, kwaliteit van leven
PTC 2016 ^{XVII} PTC 124-GD- 019	Open extensiestudie van de 007-studie (buiten US) 144 weken	N=95	Non-sense mutatie Duchenne, jongens ≥ 5 jaar met een 6MWD ≥ 75 m zonder hulp.	ataluren 10, 10, 20 mg/kg/dag*	Bijwerkingen, 6MWD

* het betreft resp. de ochtend, middag en avonddosering

**de voorspelde waarde van de 6MWD op grond van leeftijd en gewicht

^ betreft alleen de non-US patiënten; de US patiënten worden vervolgd in studie 016.

Bijlage 2a: Studie die de voorwaarde was voor de EMA om voorwaardelijke registratie te verlengen.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
PTC 124-GD- 041 -DMD; NCT 03179631 ^{XVIII} Start: 6 juli 2017; verwachte studie-einde: maart 2020.	Dubbelblind, RCT fase 3 72 weken**	N=250 [^] ; (125;125)	Non-sense mutatie Duchenne, jongens ≥ 5 jaar met een 6MWD ≥ 150 m; op een stabiele dosering corticosteroid; TFT < 30 sec.	ataluren 10, 10, 20 mg/kg/dag* placebo	Primair: 6MWD; Secundair: tijdfunctietesten, North Star Ambulatory Assessment, Performance of Upper Limb (bij subgroep ≥ 7 j op baseline), Myometry (in subgroep <7 j op baseline), MRI, EQ5D.

* het betreft resp. de ochtend, middag en avondsdosis

**placebogecontroleerde fase van 72 weken gevolgd door een open extensiefase van 72 weken.

[^] het totale aantal van ~250 patiënten bevat een subgroep van ~160 patiënten waarop de primaire analyse zal plaatsvinden. Deze patiënten voldoen aan de volgende criteria: 7-16 j; baseline 6MWD ≥ 300 m; supine to stand ≥ 5 sec. De secundaire analyse vindt plaats in de ITT populatie.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Hirawat, 2007 ^{XIX}	Andere patiëntengroep, andere uitkomstmaten (Fase 1 studies bij gezonde vrijwilligers)
Finkel, 2013 ^{XX}	Andere uitkomstmaten dan in PICO (Dystrofine-expressie vóór en na behandeling d.m.v. spierbiopsie; Open, fase 2a-onderzoek 28 dagen; n=38)

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^{XXI}	2016	Samenvatting van de productkenmerken ataluren
EMA ^{XXII}	2014	European Public Assessment Report (EPAR) ataluren
EMA ^{XXIII}	2016	European Public Assessment Report (EPAR) ataluren
DMD Care Considerations Working Group ^I	2010	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. (te beschouwen als Internationale Richtlijn)
EMA ^{XXIV}	2015	EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy

Bijlage 4a: Baselinekarakteristieken van de studies

	Bushby, 2014*(007)		McDonald, 2016 (020)		Studie 019	
	Ataluren N=57	Placebo n=57	Ataluren N=115	Placebo N=115	Ambulant N=50	Niet ambulant N=48
Leeftijd (range) (jaar)	8 (5-20)	8 (5-15)	9	9	12 (9-18)	13 (9-21)
Leeftijd bij diagnose (range) (jaar)	3,0 (0-9)	4,0 (0-10)	4,0	4,0	3 (0-10)	3 (0-7)
Tijd van diagnose tot randomisatie (jaar)	5,0	5,0	4,8	4,7	8 (5-14)	10 (6-19)
Lengte (cm)	121	122	125,6	126,0	130	133
Gewicht (kg)	27	26	29,3	27,0		
6MWD (range) (m)	362,1 (75-525)	354,0 (159-533)	375,2 (314-421)	370,5 (314-422)	355 (36-554)	nvt
6MWD < 300 m (%)	26	23	22	19		
6MWD 300 - 400 m (%)	39	39	41	45		
6MWD > 400 m (%)	35	39	37	36		
6MWD < 350 m (%)	44	39	-	-		
6MWD > 450 m (%)	56	61	-	-		
Corticosteroïd gebruik (%)	72	70	100	100	94	82
Gemidd 6MWD (m)	350	360	-	-	341	nvt
% met voorspelde gemidd 6MWD	59,6	61,9	-	-		
Climb 4 stairs gemidd (sec)	6,9	6,0	6,1			
Descend 4 stairs gemidd (sec)	6,1	5,5	4,9			
10 m run gemidd (sec)	7,4	6,7	6,5		7,2	nvt

Supine to stand gemidd (sec)	10,8	11,5			11,4	nvt
Falls/day gemidd	0,3	0,5				
knieflexie	12,1	11,1				
knieextensie	12,8	13,0				
elleboogflexie	7,7	8,1				
elleboogextensie	6,2	6,8				
schouderabductie	5,8	5,8				

Data zijn mediaan, tenzij anders aangeven.

*een deel van de data is afkomstig uit de EPAR over ataluren uit 2014.

Afkortingen: zie lijst

Bijlage 4b : Gunstige effecten van ataluren vergeleken met placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg bij ambulante patiënten van 5 jaar en ouder met nmDMD

	<i>studie 007 (Bushby, 2014) na 48 weken</i>			<i>studie 020 (McDonald, 2016) na 48 weken</i>		
	<i>ataluren*</i> <i>(n = 57)</i>	<i>placebo</i> <i>(n = 57)</i>	<i>Vershil</i> <i>p</i>	<i>ataluren*</i> <i>(n =114)</i>	<i>placebo</i> <i>(n =114)</i>	<i>Vershil</i> <i>p</i>
<i>primaire eindpunt</i>						
Uitgangswaarde	350	360	29,7	-	-	13,0 ^c
Δ 6MWD (m)	-12,9	-42,6	P=0,149 ^a	-47,7	-60,7	P=0,213
Vg cITT-analyse:				nvt	nvt	nvt
Uitgangswaarde	350	361	31,3			
Δ 6MWD (m)	-12,8	-44,1	P=0,056 ^b			

subgroep met een 6MWD uitgangswaarde van < 350 m		-39,2	-107,4	68,2 nominale p=0,0053		
<i>secundaire eindpunten</i>			Verskil (95% BI)			
Uitgangswaarde	6,9	6,0	-2,4	3,9	5,3	-1,4
Δ 4 traptreden op (sec) (95% BI)	2,4	4,8	(-4,8;0,0)			P=0,058
Uitgangswaarde	6,1	5,5	-1,6	2,8	4,8	-2,0
Δ 4 traptreden neer (sec)	2,4	4,0	(-4,2;1,0)			P=0,012
Uitgangswaarde	7,4	6,8	-1,5	2,4	3,4	-1,1
Δ 10 m rennen/lopen (sec)	1,7	3,0	(-3,7;0,7)			P=0,117
Opsaan van de vloer (sec)	10,8 3,2	11,4 3,2	-0,01 (-2,3;2,3)	nvt	nvt	nvt
PedsQL fysiek			Δ= 3,4 (n.s)	Transfers/basic mobility domein van PODCI		Δ= -2,2 P=0,391
NSAA	-	-	-			Δ=0,8 ^e p=0,128
vallen	-0,04	0,18	RR 0,38 (0,16;0,94)	Sports/Physical function domein van PODCI		Δ=-1,7 P=0,281
Gemidd. % dagen met rolstoelgebruik	4,0 (95% BI - 2,8;10,7)	11,5(95% BI 4,4;18,5)	n.s	Verlies van loopvermogen		HR 0,69 (0,29, 1,64) 0,4044 ^d

Voor de tijdfunctietesten zijn in studie 007 in de publicatie of in de EPAR, 2014 geen ongecorrigeerde ITT- waardes beschikbaar
ns= niet statistisch significant PODCI=Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (0-100); de Trantfers/basic Mobility en de Sports/Physical Function domains zijn gebruikt in studie 020.

* ataluren 10, 10, 20 mg/kg/dag, resp. de ochtend, middag en avonddosis

^a betreft absoluut verschil en nominale p-waarde (MMRM rank-getransformeerd, bron Bushby, 2014); de nominale p-waarde voor de originele data (het niet-rank-getransformeerde verschil) is 0,0905 vg. de vooraf gespecificeerde MMRM-analyse en in de ANCOVA analyse met LOCF voor de ontbrekende metingen was de p-waarde 0,0445.

MMRM=mixer-model repeated-measures

^b betreft de her-randomisatie MMRM, voor multiplicity aangepaste, (Dunnett) p-waarde (bron: Bushby, 2014). Uit de EPAR blijkt dat het gaat om een niet-getransformeerde 6MWD met een 95% BI van 5,1-58,3; een nominale p-waarde van 0,0197 en een aangepaste p-waarde van 0,0367 (MMRM zonder her-randomisatie).

Vg McDonald, 2016 is het waargenomen gemiddelde verschil in studie 007 in de gecorrigeerde ITT populatie 31,3 m en is de least square mean difference 31,7 m; nominale p-waarde 0,0197; aangepaste p-waarde 0,0367.

^c betreft de vooraf gespecificeerde primaire analyse nl. de 'least square mean difference', met een 'standard error of the mean' (SEM) van 10,4. De ITT populatie is geanalyseerd volgens het ANCOVA model (analysis of covariance; met behandelgroep en stratificatie factoren (leeftijd, duur van corticosteroïdgebruik, de categorie 6MWD uitgangswaarde) als covariantie. Als patiënten door ziekteprogressie de 6MWD niet konden doen is de waarde 0 ingevuld. Het geobserveerde verschil is 15.4 m.

^d uit studierapport p.446/1561.

^e betreft LS mean difference (SEM). Lineair is het verschil 1,5 punten in het voordeel van ataluren (p=0,268).

Bijlage 5: Kwaliteit van de studies.

5a. Kwaliteit van de RCTs voor FT van ataluren (Translarna)

	Bushby, 2014	McDonald , 2016
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Ja
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja. Patiënten werden gestratificeerd op leeftijd (< 9 jaar of ≥ 9 jaar), gebruik van corticosteroïden en de uitgangswaarde van de 6 MWT (≥ 350 m of < 350 m) en vervolgens 1:1:1 gerandomiseerd. Volgens de EPAR, 2014 kreeg de patiënt een randomisatiennr. via een IVR/IWR systeem	Ja, via een interactieve voice/web respons system en via blokrandomisatie
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja, in de studie is dubbelblind aangegeven. Dit is verder niet beschreven en dus onduidelijk. In de EPAR: placebo identiek aan ataluren; patiënten, ouders, onderzoekers, alle studie personeel bleven geblindeerd tot elke patiënt de studie had afgemaakt.	ja
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja, zie 3	Ja.
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja	Ja
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja	Ja, 99% en 100%

7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd? (ITT)	Ja, bij de ITT populatie. Niet bij de: -cITT analyse: hierin zijn de uitgangswaarden van 2 patiënten met beenwonden die op baseline een lagere waarde op de 6MWT hadden dan bij latere metingen, vervangen door een gecorrigeerde uitgangswaarde. -subgroep-analyses.	Ja, er worden geen afwijkingen t.o.v. de ITT populatie beschreven
8 Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld? [Heeft de ataluren groep nog andere zorg ontvangen dan de placebogroep.]	Ja, er worden geen verschillen in zorg tussen ataluren en placebo beschreven. Ook de mediane compliance was >97%	Ja, er worden geen verschillen beschreven. Ook de compliance is in beide groepen vergelijkbaar. 4 patiënten stakten de studie in de placebo-arm en 5 in de ataluren-arm
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja. Uit de EPAR (p.51) blijkt dat er wel Quality of Life-data zijn, terwijl die in de studie niet worden genoemd. Ook geeft de EPAR bij de verschillende analyses de bijbehorende p-waarden.	Onduidelijk. De studie is niet gepubliceerd; er is dus geen peer review geweest. ZIN baseert zich op een manuscript en het studierapport, die door de fabrikant zijn overlegd. Op ClinicalTrials.gov zijn de uitkomsten niet gerapporteerd.
10. Is ongewenste invloed van sponsoren voldoende uitgesloten?	Onduidelijk. Sponsor: PTC	Onduidelijk. Sponsor: PTC Therapeutics INC. Vg manuscript: 'PTC Therapeutics Inc. contributed to the design and conduct of the study; collection and management of the data; and reviewed the manuscript for medical accuracy'. Voor het schrijven van het manuscript heeft de fabrikant een apart bedrijf in gehuurd.

Bron: <http://netherlands.cochrane.org/sites/netherlands.cochrane.org/files/public/uploads/4.4%20Checklist%20Beoordeling%20randomsed%20controlled%20trial%20%28RCT%29.pdf>

5b. Risk of bias tabel

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bushby 2014	+	+	+	+	+	?	?
McDonald 2017	+	+	+	+	?	?	?

Eindnoten

- ^I Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9:77-93.
- ^{II} Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010;9:177-89.
- ^{III} Duchenne Parents Project. De diagnose en behandeling van Duchenne Spierdystrofie. Een richtlijn voor families. <http://www.duchenne.nl/assets/Uploads/PDF/Diagnose-en-behandeling-van-Duchenne-Spierdystrofie-een-richtlijn-voor-families.pdf>. Geraadpleegd op 29 augustus 2016.
- ^{IV} Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8th edition. 2016.
- ^V Bladen CL, Salgado D, Monges S et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat.* 2015;36:395-402. doi: 10.1002/humu.22758.
- ^{VI} Ryder S, Leadley RM, Armstron N et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J of Rare Diseases* 2017; 12: 79.
- ^{VII} Mah JK, Korngut L, Dykeman J et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014 Jun;24(6):482-91.
- ^{VIII} Bergen van den JC, Ginjaar HB, van Essen AJ et al. Forty-Five Years of Duchenne Muscular Dystrophy in The Netherlands. *J Neuromusc Dis* 2014; 1: 99-109
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):77-93. Pangalila RF, van den Bos GA, Bartels B et al. Quality of life of adult men with Duchenne muscular dystrophy in the Netherlands: implications for care. *J Rehabil Med.* 2015 Feb;47(2):161-6. doi: 10.2340/16501977-1898.
- ^{IX} Pane M, Mazzone ES, Sivo S et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One* 2014; 9: e108205.
- ^X Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, McDonald CM. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLOS Currents Muscular Dystrophy.* 2013 Jul 8 . Edition 1. doi: 10.1371/currents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.
- ^{XI} Friedrich JO, Adhikari NKJ, Beyene J. Inclusion of zero total event trials in meta-analyses maintains analytic consistency and incorporates all available data. *BMC Medical Research Methodology* 2007, 7:5 doi:10.1186/1471-2288-7-5.
- ^{XII} Bushby K, Finkel R, Wong B et al. PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 2014;50(4):477-87.
- ^{XIII} McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013;48(3):357-68. doi: 10.1002/mus.23905. Epub 2013 Jul 17.
- ^{XIV} McDonald CM(1), Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013;48(3):343-56.
- ^{XV} McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE 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; Jul 17 DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-2).

-
- ^{xvi} PTC Therapeutics. Ataluren clinical study report PTC124-GD-020-DMD. Ataluren (PTC124) PTC124-GD-020-DMD. A phase 3 efficacy and safety study of ataluren in patients with nonsense mutation dystrophinopathy. December 2015.
- ^{xvii} PTC Therapeutics. Clinical study report PTC 124-GD-019-DMD. Ataluren (PTC124) PTC 124-GD-019-DMD. An open-label study for previously treated ataluren (PTC124) patients with nonsense mutation dystrophinopathy, 48-week data report. June 2016.
- ^{xviii} Clinicaltrials.gov. Long-Term Outcomes of Ataluren in Duchenne Muscular Dystrophy. PTC July 2017.
- ^{xix} Hirawat S, Welch EM, Elfring GL, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTC124, a nonaminoglycoside nonsense mutation suppressor, following single- and multiple-dose administration to healthy male and female adult volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:430-44.
- ^{xx} Finkel RS, Flanigan KM, Wong B et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013;8(12):e81302.
- ^{xxi} EMA. Summary of Product Characteristics ataluren (Translarna). 17/12/2015 Translarna -EMA/H/C/002720 -IB/0015; 4/09/2014. Last updated: 14/01/2016. Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2014. Datum van laatste verlening: 28 juli 2015.
- ^{xxii} EMA. EPAR-Public Assessment report Translarna (ataluren). 04/09/2014. Procedure No. EMA/H/C/002720. EMA/369266/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22 May 2014.
- ^{xxiii} EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Translarna. Procedure No. EMA/H/C/002720/R/0022. EMA/CHMP/738638/2016. 23 November 2016.
- ^{xxiv} EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. 17 December 2015. EMA/CHMP/236981/2011, Corr. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). First published: 21/12/2015. Last updated: 05/01/2016.