

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ataluren til behandling af Duchennes muskeldystrofi

|  |   |
|--|---|
| Handelsnavn  | Translarna  |
| Generisk navn  | Ataluren  |
| Firma  | PTC Therapeutics  |
| ATC-kode   | M09AX03   |
| Virkningsmekanisme   | Ataluren promoverer ribosomal gennemlæsning af mRNA indeholdende indeholdende præmature stopcodons, hvilket faciliterer produktionen af fuldlængdeprotein |
| Administration/dosis                                       | Indgives oralt hver dag i 3 doser. Total daglig dosis på 40 mg/kg legemsvægt  |
| EMA-indikation   | Behandling af Duchennes muskeldystrofi, der er forårsaget af en nonsensmutation i dystrofinogenet hos ambulante patienter i alderen 5 år og derover       |
| Godkendelsesdato   | 30. januar 2018   |
| Offentliggørelsesdato                                      | 5. februar 2018   |
| Dokumentnummer   | 14275   |
| Versionsnummer   | 1.0   |
| Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe | Bilag 1   |

## Indhold

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | Formål.....   | 4  |
| 2   | Baggrund.....   | 4  |
| 2.1 | Nuværende behandling.....   | 4  |
| 2.2 | Ataluren.....   | 4  |
| 3   | Kliniske spørgsmål.....   | 5  |
| 3.1 | Klinisk spørgsmål 1.....  | 5  |
| 3.2 | Valg af effektmål.....  | 6  |
|     | Kritiske effektmål.....   | 7  |
|     | Vigtige effektmål.....  | 7  |
|     | Mindre vigtige effektmål.....   | 8  |
| 4   | Litteratursøgning.....  | 9  |
| 5   | Databehandling/analyse.....   | 10 |
| 6   | Referencer.....   | 12 |
| 7   | Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 13 |

## Forkortelser

|         |   |
|---------|---|
| 6MWT:   | 6 minutters gangtest  |
| CI:     | Konfidensinterval   |
| DMD:    | Duchennes muskeldystrofi  |
| EMA:    | European Medicines Agency   |
| EPAR:   | European public assessment report   |
| FVC:    | Forceret vital kapacitet  |
| GRADE:  | System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System) |
| HR:     | Hazard Ratio  |
| KRIS:   | Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin   |
| nmDMD:  | Duchennes muskeldystrofi forårsaget af nonsensmutation  |
| NSAA:   | North Star Ambulatory Assessment  |
| OR:     | Odds Ratio  |
| PedsQL: | Pediatric Quality of Life Inventory   |
| PODCI:  | Pediatric Outcomes Data Collection Instrument   |
| RR:     | Relativ Risiko  |

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ataluren med henblik på generel ibrugtagning til patienter med Duchennes muskeldystrofi. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende ataluren modtaget den 23. oktober 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af ataluren sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ataluren og placebo af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

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

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

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

### 2.1 Nuværende behandling

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

### 2.2 Ataluren

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

Ataluren doseres som oral suspension tre gange daglig efter legemsvægt: Morgen: 10 mg/kg, middag: 10 mg/kg og aften: 20 mg/kg. Den totale døgndosis er 40 mg/kg legemsvægt. Et svar på molekylærgenetisk analyse med påvisning af nonsensmutation i dystrofingenet skal foreligge forud for behandlingsstart [5]. Ataluren gives sammen med steroidbehandling.

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

### 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

#### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

###### *Population*

Gående patienter med nmDMD i alderen 5 år og derover, hvor en gående patient er defineret ved en selvstændig gangfunktion uden brug af ganghjælpemidler.

Fagudvalget ønsker desuden behandlingseffekten belyst i de prædefinerede subpopulationer baseret på patienternes 6-minutters gangtest ved baseline:

- Patienter med en gangdistance under 300 m\*
- Patienter med en gangdistance mellem 300-400 m
- Patienter med en gangdistance over 400 m

\*for denne patientgruppe ønskes desuden en yderligere opdeling for visse effektmål, som angivet i afsnit 5.

###### *Intervention*

Ataluren (som beskrevet under 2.2) + nuværende behandling (som beskrevet under 2.1)

###### *Komparator*

Placebo + nuværende behandling (som beskrevet under 2.1)

###### *Effektmål*

Se tabel 1.

## 3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

| Effektmål*                       | Vigtighed | Kategori                       | Måleenhed   | Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)                                   |
|----------------------------------|-----------|--------------------------------|---|---|
| Motorisk funktion                | Kritisk   | Alvorlige symptomer            | Ændring i gangdistance fra baseline målt ved 6MWT   | En forskel på 30 meter  |
|                                  |           |                                | Andel af patienter undgår en forværring på $\geq 8\%$ fra baseline  | <i>Anvendes kun til bestemmelse af den relative effektforskel</i>                         |
|                                  |           |                                | Ændring i NSAA totalscore fra baseline  | En forskel på 2 point   |
| Livskvalitet                     | Kritisk   | Helbredsrelateret livskvalitet | Gennemsnitlig ændring over tid på værktøjets totalscore<br>- fra baseline til efter endt behandling<br>- fra baseline til efter endt opfølgning | Forskel på 0,5 SD   |
| Lungefunktion                    | Vigtigt   | Alvorlige symptomer            | Ændring fra baseline i FVC (udtrykt som % af normalværdien)   | En forskel på 2%-point  |
| Tab af gangfunktion              | Vigtigt   | Alvorlige symptomer            | Andel patienter der fortsat er gående efter 48 uger   | En forskel på 5 %-point   |
| Bivirkninger/ uønskede hændelser | Vigtigt   | Alvorlige bivirkninger         | Andel patienter som får en eller flere alvorlige hændelser  | En forskel på 5%-point  |
|                                  |           |                                | Kendte bivirkninger til ataluren som angivet i produktresumé  | Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget |

Alle effektmål, der er opgivet i tabel 1, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ataluren og placebo af både absolutte og relative værdier og vurderes i henhold til de mindste klinisk relevante forskelle og væsentlighedskriterierne som angivet i Medicinrådets metodehåndbog.

På baggrund af den indsendte foreløbige ansøgning formodes det at den samlede kliniske merværdi af ataluren baseres på en tidshorisont på 48 uger. Med mindre andet er angivet nedenfor er de mindste klinisk relevante forskelle fastsat ud fra den forventede tidshorisont på 48 uger.

### Kritiske effektmål

**Motorisk funktion** vurderes i forhold til den aktuelle population at være helt centralt for patienternes generelle funktionsniveau og livskvalitet og er derfor valgt som kritisk effektmål. Gående patienter er oftest karakteriseret ved velfungerende lunge- og hjertefunktion men aftagende motorisk funktion. Fagudvalget ønsker motorisk funktion vurderet ved henholdsvis 6 minutters gangtest (6MWT) og North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

6MWT er en simpel test, der vurderer patienternes funktionstilstand. Målet med testen er, at patienten skal gå så langt som muligt på 6 minutter uden at løbe. Testen er valideret til brug hos børn fra omkring 5-års alderen. Testen har vist sig at være et mere følsomt klinisk endepunkt sammenlignet med andre simple funktions- og kvantitative muskelstyrkeundersøgelser. Foruden standardiseret beskrivelse af gangdistance, har 6MWT vist at korrelere med sygdomsprogression, skeletmuskelstyrke, grovmotoriske færdigheder, tidspunkt for tab af gangfunktion og livskvalitet. Mindste klinisk relevante forskel i 6MWT er vanskelig at angive eksakt. På baggrund af en række studier vedrørende effektmål ved DMD angiver internationalt anerkendte eksperter, at en forskel på omkring 28-30 meter i 6MWT over en kort periode (<1år) er markant og betydende [6]. Fagudvalget har derfor fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 30 meter mellem grupperne.

For at fastsætte den relative effektforskel ønsker fagudvalget desuden 6MWT opgjort som andelen af patienter som i opfølgningstiden undgår en forværring på  $\geq 8\%$  fra baseline til endt opfølgning i de to behandlingsarme.

NSAA er et valideret værktøj specielt udviklet til at vurdere gående drenge med DMD [7]. NSAA er opbygget af en skala med 17 elementer. Hvert element scores med enten 2, 1 eller 0, hvor scoren 2 er den bedst opnåelige score. Summen af de 17 elementer er udtryk for den totale motoriske funktionsevne og kan give anledning til en total score mellem 0-34. Den årlige forværring og dermed tab af funktionsevne er aldersafhængig. Fagudvalget vurderer, baseret på deres erfaring med brugen af NSAA, at en forskel på 2 point mellem grupperne er den mindste klinisk relevante forskel over en periode på 48 uger.

**Livskvalitet** er centralt for patienterne og betragtes af fagudvalget som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker som udgangspunkt at basere vurderingen af livskvalitet på *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)* som et instrument til vurdering af børns funktion og livskvalitet. Instrumentet omfatter syv dimensioner: Funktioner i overekstremiteter, mobilitet, fysisk funktion og sport, komfort (mangel på smerte), lykke, tilfredshed og forventninger. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer (SD), da det historisk set har vist sig at være en relevant forskel på tværs af adskillige kroniske sygdomme og instrumenter [8]. Fagudvalget har derfor valgt at anvende en ændring på 0,5 SD mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel. Den mindste klinisk relevante forskel udregnes ved brug af SD for hele studiepopulationen ved baseline. Såfremt der i alle studier ikke foreligger data på PODCI foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med nmDMD, eksempelvis *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*. Den mindste klinisk relevante forskel er også gældende for dette værktøj.

### Vigtige effektmål

**Lungefunktion** vurderes i denne sammenhæng som et vigtigt effektmål, da nedsat lungefunktion hos DMD patienter er forbundet med morbiditet og nedsat levetid. Patienterne i populationen forventes at være på et stadie i deres sygdomsforløb hvor lungefunktionen fortsat er nærmormal, selvom der kan være individuel variation. Overordnet for patienterne med DMD er lungefunktion og bevarelse af denne meget afgørende. Lungefunktionen tabes i takt med nedsættelse af den generelle muskelfunktion. Fald i lungefunktion ses

oftest efter 13-14-årsalderen, og kan medføre øget forekomst af lungeinfektioner grundet nedsat hoste kraft, ændret vejrtrækningsmønster under søvn med deraf nedsat ventilation under søvn, og gør at patienten får brug for respirationsstøttende foranstaltninger. Fagudvalget ønsker lungefunktionen vurderet ved brug af *Forceret vital kapacitet (FVC)*. FVC er defineret som mængden af luft, der udåndes fra lungerne efter at have taget den dybest mulige indånding. Sygdommens naturhistorie viser et tab af FVC på 4-5 %-point per år [9,10]. Fagudvalget har på baggrund af dette fastsat den mindste klinisk relevante forskel til en ændring på 2 %-point mellem grupperne over 48 uger.

**Tab af gangfunktion** er udtryk for, hvor længe patienterne opretholder deres gangfunktion. Tab af gangfunktion uden behandling med steroid indtræder før det fyldte 13. år (gennemsnit: 9 år); med steroidbehandling kan ophør af gangfunktion udskydes minimum 2 år [2]. Det har stor betydning for patientens overordnede funktionsniveau, hvis tidspunktet for tab af gangfunktion udskydes. Tab af gangfunktion er centralt for målpopulationens sygdomsforløb og samtidig prædiktivt for senere komplikationer. Fagudvalget vurderer, at tab af gangfunktion supplerer de andre effektmål for motorisk funktion, da tab af gangfunktion er et mere objektive mål med mindre variation end de motoriske funktionstests. Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 5 %-point mellem grupperne.

**Bivirkninger/uønskede hændelser** har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Det er vigtigt, at bivirkningsprofilen belyses og er acceptabel, særligt i denne patientpopulation hvor behandlingen forventes at være langsigtet. Fagudvalget vurderer dette effektmål som vigtigt og ønsker bivirkningerne belyst ved nedenstående tre parametre.

#### *Alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events)*

Andelen af patienter som oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser. Den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er fastsat af fagudvalget til 5 %-point. Fagudvalget lægger vægt på, at patienten er alvorligt syg, men at der er lav tolerance for alvorlige hændelser, der kræver hospitalisering eller i værste tilfælde er fatale.

#### *Kendte bivirkninger*

Fagudvalget ønsker desuden en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméet for lægemidlet.

#### *Mindre vigtige effektmål*

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

**10 meters gangtest og trappetest** (4-stair climb/4-stair descend) er relevante mål for motorisk funktion. Fagudvalget har vurderet, at 6MWT og NSAA er bedre mål for populationens funktionsniveau.

**Hverdagsaktiviteter (activities of daily living)** er helt centrale for patienten. Fagudvalget vurderer imidlertid, at en patientpopulation der fortsat er gående, evner at udføre hverdagsaktiviteter og samtidig i dette stadie har sammenhæng til patienternes motoriske funktion.

**Hjertefunktion** er ligeledes et relevant effektmål. I klinisk praksis fokuseres der mere på hjertet nu end tidligere hos patienter med DMD, da det er vigtigt at behandle kardiomyopati så tidligt som muligt. Det er fagudvalgets vurdering af effektmålet for den givne population og i den forventede tidshorisont er mindre egnet sammenlignet med de effektmål som fremgår i tabel 1.



**Tid til assisteret ventilation og mortalitet** anses for at være kritiske effektmål, om end ikke for at være effektive effektmål i vurderingen af ataluren i den pågældende population som kun omfatter gående. En effektiv sygdomsmodificerende behandling vil givetvis have effekt på disse effektmål, men indenfor den angivne tidshorisont og i den pågældende population må det forventes, at død og behovet for assisteret ventilation sjældent indtræder, og det anslås derfor ikke, at disse effektmål kan give nogen relevant information til vurderingen. Fagudvalget ønsker i stedet at basere vurdering på andre effektmål som motorisk funktion, lungefunktion og tab af gangfunktion som forventes at være prædiktive for de senere komplikationer.

## 4 Litteratursøgning

### Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekst søgning skal anvendes.

| Lægemiddel/komparator(er)  | Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b> | Indikation  |
|--|---|---|
| <b>Ataluren, Translarna</b><br><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>.</i> |   | Muscular Dystrophy, Duchenne<br><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i> |

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier inkluderes, der opfylder det kliniske spørgsmål, som er specificeret i protokollen. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier med andre populationer end de her beskrevne ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMA's EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette. Subgruppeanalyserne, baseret på 6MWT, ønskes udført for effektmålene: motorisk funktion, livskvalitet, tab af gangfunktion og lungefunktion.

For effektmålene tab af gangfunktion og lungefunktion ønsker fagudvalget en subgruppeanalyse i gruppen af patienter med dårligst gangfunktion (6MWT < 300 m ved baseline), hvor patienterne er opdelt i to grupper baseret på median 6MWT. Fagudvalget ønsker dette for at belyse behandlingseffekten i gruppen af patienter med mest fremskreden sygdom. Vurderingen af lægemidlets effekt på gangfunktion i denne gruppe af patienter er muligvis udfordret af, at patienterne forventeligt har en høj risiko for at miste gangfunktionen.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop på grund af bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med

hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Referencer

1. RehabiliteringsCenter for Muskelsvind. Duchennes muskeldystrofi [internet]. 2017 [citeret 26. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://rcfm.dk/diagnoser/duchennes-muskeldystrofi-dmd/duchennes-muskeldystrofi/>
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77–93.
3. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, et al. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther.* 2011;19(5):830–40.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Translarna: EPAR - Public assessment report. 2014.
5. PTC Therapeutics International Limited. Summary of Product Characteristics - Translarna. 2017.
6. Lynn S, Aartsma-Rus A, Bushby K, Furlong P, Goemans N, De Luca A, et al. Measuring clinical effectiveness of medicinal products for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(1):96–105.
7. Scott E, Eagle M, Mayhew A, Freeman J, Main M, Sheehan J, et al. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiother Res Int.* 2012;17(2):101–9.
8. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.
9. Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V, et al. Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(5):473–81.
10. Fauroux B, Quijano-Roy S, Desguerre I, Khirani S. The value of respiratory muscle testing in children with neuromuscular disease. *Chest.* 2015;147(2):552–9.

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

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende Duchennes muskeldystrofi

| <i>Formand</i>  | <i>Indstillet af</i>                    |
|---|---|
| Charlotte Olesen<br><i>Overlæge</i>                   | LVS                                     |
| <i>Medlemmer</i>                                      | <i>Udpeget af</i>                       |
| Lise Lotte Bjerregaard<br><i>Overlæge</i>             | Region Nordjylland                      |
| Karen Markussen Linnet<br><i>Overlæge, ph.d.</i>      | Region Midtjylland                      |
| Niels Illum<br><i>Specialeansvarlig overlæge</i>      | Region Syddanmark                       |
| Jens Erik Klint Nielsen<br><i>Overlæge</i>            | Region Sjælland                         |
| Henrik Simonsen<br><i>Overlæge</i>                    | Region Hovedstaden                      |
| Søren Bisgård Johansen<br><i>Farmaceut</i>            | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Espen Jimenez Solem<br><i>Overlæge, lektor, ph.d.</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi   |
| Suzanne Lindquist<br><i>Overlæge</i>                  | Dansk Selskab for Medicinsk Genetik     |
| Nanna Witting<br><i>Overlæge, ph.d.</i>               | Dansk Neurologisk Selskab               |
| Anne Helene Spannow<br><i>Afdelingslæge, ph.d.</i>    | Dansk Pædiatrisk Selskab                |
| Bjarne Møller-Madsen<br><i>Overlæge, professor</i>    | Dansk Ortopædisk Selskab                |
| Ulla Werlauff<br><i>Fysioterapeut, ph.d.</i>          | Rehabiliteringscenter for Muskelsvind   |
| Heidi Aagaard<br><i>Direktør, cheflæge</i>            | Rehabiliteringscenter for Muskelsvind   |
| 2 patientrepræsentanter                               | Danske Patienter                        |

### Medicinrådets sekretariat

|  |
|--|
| Medicinrådet<br>Dampfærgevej 27-29, 3.<br>2100 København Ø<br><br>+ 45 70 10 36 00<br><br><a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a> |
|--|

*Sekretariatets arbejdsgruppe:*

Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)

Thomas Linemann (sundhedsvidenskabelig konsulent)