

## KORT-HTA – Ataluren vid Duchennes muskeldystrofi

Ola Samuelsson, Petteri Sjögren, Therese Svanberg.

HTA-centrum.

### Förslag/ställd fråga:

Har ataluren positiv effekt på livskvalitet och kroppsfunction hos patienter med Duchennes muskeldystrofi?

### Frågeställare:

Områdeschef Ian Milsom, Område 1, SU/Sahlgrenska.

### Handläggning på HTA-centrum:

- Bedömning av frågan på HTA-centrum i februari 2017
- Systematisk litteratursökning avseende kontrollerade studier som jämför behandling med ataluren med placebo hos patienter med Duchennes muskeldystrofi på grund av en nonsens mutation
- Granskning av artiklar och konferensabstrakts
- Bedömning av det vetenskapliga underlaget

### PICO

P = Patienter med Duchennes muskeldystrofi på grund av en nonsens mutation (nmDMD)

I = Ataluren

C = Placebo

O = Muskelfunktion

Hälsorelaterad livskvalitet

ADL

Behov av andningshjälpmedel

### HTA-centrums bedömning och sammanfattande utlåtande

- Duchennes muskeldystrofi är en ovanlig ärftlig sjukdom. Hos cirka en av tio patienter orsakas den av en nonsens mutation (nm) i genen som kodar för proteinet dystrofin.
- Effekterna av ataluren hos patienter med nmDMD har studerats i tre kontrollerade studier.
- Ataluren i dosen 40 mg/kg/dygn kan resultera i liten eller ingen skillnad i muskelfunktion hos patienter med nmDMD (GRADE ⊕⊕OO).

## Bakgrund

Duchennes muskeldystrofi (DMD) är en ovanlig ärftlig sjukdom som tillhör gruppen dystrofinopatier. Sjukdomen leder till progredierande muskelsvaghet och orsakas av nedsatt funktion eller brist på proteinet dystrofin, ett protein som normalt finns i skelettmuskulaturen, hjärtmuskulaturen och i glatta muskelceller. Det är inte helt klarlagt varför brist på dystrofin leder till muskeldystrofi men troligen har detta protein en viktig stabiliserande roll för muskelfibrerna. Detta är i sin tur viktigt vid muskelkontraktion. Vid DMD bryts muskelfibrerna successivt ned och över tid ersätts de av bindväv och fett.

Sjukdomen ärvs recessivt och drabbar nästan uteslutande pojkar då den orsakas av en muterad gen på X-kromosomen. Hos ungefär en tredjedel av fallen med DMD orsakas de av en nymutation av dystrofin-genen. Den typ av mutation som är vanligast (60 – 70%) är en deletion av en bit av genen. Duplikation av en del av genen förekommer hos 5 – 10% och mindre förändringar, punktmutationer, hos 25 – 30 % av patienter med DMD.

Hos cirka 10 % av patienterna med DMD orsakas sjukdomen av en så kallad ”nonsense mutation”, nmDMD, som skapar ett stopp för translationen av mRNA. Om man kan gå förbi detta stopp, så kallat ”read-through of the premature stop codon” kan produktionen av dystrofin ändå ske, vilket då skulle kunna förbättra patienternas prognos.

Diagnosen ställs oftast först i 3-års åldern då symtom på muskelsvaghet blir alltmer uppenbara. De flesta patienter med DMD blir rullstolsbundna vid 10 – 12 års ålder. Även andningsmuskulaturen påverkas med risk för lunginflammation och senare även behov av andningshjälp med ventilator. Hälften av patienterna drabbas också av kardiomyopati med olika grad av hjärtsvikt. Överlevnaden varierar från cirka 20 till drygt 40 år. De vanligaste dödsorsakerna är lunginflammation, andnings- och hjärtsvikt.

Vid misstänkt DMD bekräftas diagnosen med DNA-analys. Muskelbiopsi kan påvisa att dystrofin saknas i muskelfibrerna och att det finns bindväv och fettväv i muskulaturen.

## Incidens

Enligt Socialstyrelsen insjuknar cirka 10 pojkar i Sverige varje år i DMD. (Socialstyrelsen, 2012).

## Nuvarande behandling

Duchennes muskeldystrofi kan inte botas. Den enda medicinering som hitintills visat sig ha en positiv effekt på muskelfunktionen är kortison som kan förlänga tiden patienten kan gå med några år. Utöver kortisonbehandling kan endast stödjande åtgärder med hjälpmedel, sjukgymnastik och behandling av luftvägsinfektioner ges till patienterna.

Ataluren (Translarna®) är ett nytt läkemedel som godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av patienter över 5 års ålder med nmDMD. Det är ännu inte godkänt av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA för denna indikation. En förnyad ansökan av läkemedelsföretaget PTC Therapeutics, Inc. har skickats in och FDA kommer att meddela sitt beslut den 24 oktober 2017.

Ataluren utövar sin effekt genom att i ribosomen underlätta translationen och gå förbi (”read-through”) det stopp som nonsens-mutationen skapat och därmed tillåta cellen att producera dystrofin.

## Resultat av litteratursökning

Sökningar gjordes 2017-05-31 i databaserna Embase (OvidSP), PubMed samt i Cochrane Library. Sökningarna resulterade i 591 träffar efter att dubletter tagits bort. 496 av dessa kunde sorteras bort efter läsning av titel eller abstrakt.

Fem publicerade studier togs fram för läsning i fulltext. En genomgång av referenslistor resulterade inte i några ytterligare relevanta artiklar. Av dessa inkluderades slutligen två i denna kort-HTA. Därutöver har fem konferensabstrakts inkluderats (se nedan).

En sökning i databasen clinicaltrials.gov, utförd 2017-06-02, identifierade 27 pågående studier. En av dessa är relevant för frågeställningen; NCT02369731 (en registerstudie med 5 års uppföljning och beräknat slutdatum april 2022).

## Resultat

Två randomiserade, kontrollerade studier har publicerats som originalartiklar. Den första är en öppen studie (fas 2a) av ataluren i tre olika doser under 28 dagar (Finkel et al., 2013). Den andra studien är en randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad studie (fas 2b) där två olika doser av ataluren jämförts med placebo under 48 veckor (Bushby et al., 2014). En randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad fas 3 studie har publicerats i abstraktsform men har vid tidpunkten för denna kort-HTA inte publicerats som fulltextartikel i någon tidskrift med peer-review förfarande.

### Studie Fas2a

I den första fas 2 studien fick sex patienter 16 mg/kg dagligen, 20 patienter 40 mg/kg dagligen och 10 patienter 80 mg/kg dagligen. I muskelbiopsier kunde man visa en uppreglering av dystrofin med 11 % ( $p=0,008$ ). Under observationstiden på 28 dagar observerades inga förändringar i kliniska variabler som att resa sig från liggande till stående, gå uppför 4 "standardtrappor" och springa 10 meter.

### Studie Fas 2b

I den andra *fas 2 studien* randomiserades 174 patienter till antingen placebo ( $n=57$ ) eller ataluren i två olika doser; 40 mg/kg/dag ( $n=57$ ) eller 80 mg/kg/dag ( $n=60$ ) i kvoteringen 1:1:1. Medianåldern var 8 år. Den primära utfallsvariabeln var gångsträckan under 6 minuter (6-Minute Walk Distance, 6MWD). Vid studiestart hade cirka 60 % av patienterna 6MWD på mer än 350 meter och cirka 40 % mindre än 350 meter. Medel- och medianvärde anges inte i originalpublikationen. Ett stort antal sekundära utfallsmått registrerades och därutöver utfördes flera subgruppsanalyser.

I gruppen som behandlades med ataluren 80 mg/kg/dygn minskade 6MWD med 44,1 meter efter 48 veckors uppföljning. I gruppen ataluren 40 mg/kg/dygn minskade den med 12,9 meter och i placebo-gruppen minskade den med 44,1 meter. Skillnaden mellan ataluren 40 mg/kg/dag och placebo var 31,3 meter ( $p=0,056$ ). I ataluren-gruppen med dosen 40mg/kg/dag, förlorade 26 % mer än 10 % av sin gångsträcka jämfört med 44 % i placebo-gruppen ( $p=0,039$ ).

Effekten på sekundära utfallsvariabler redovisades utan statistiska signifikansanalyser och kommenteras bara som "positive trends".

### Studie Fas 3

Enligt clinicaltrials.gov har en randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad *fas 3 studie* avslutats hos patienter med nmDMD i vilken ataluren i dosen 40 mg/kg/dag jämförts med placebo under 48 veckor (NCT01826487). Studien är ännu inte publicerad som originalartikel i någon peer-review tidskrift.

I en översiktsartikel av Giuraud och Davies 2017 kommenteras emellertid i en mening att ”Unfortunately, a confirmatory Phase 3 clinical trial in 228 ambulatory DMD patients demonstrated a non-significant benefit in the 6MWT”(Giuraud och Davies, 2017).

Resultat från studien har presenterats i abstraktform vid ett flertal kongresser. Hos 228 patienter (114 placebo, 114 ataluren) observerades inga statistiskt signifikanta skillnader mellan ataluren och placebo avseende ADL och fysiska funktionsvariabler då de två studiegrupperna jämfördes (Bushby et al., 2016, Kirschner et al., 2016, Muntoni et al., 2016, Quinlivan et al., 2016) med undantag för att gå nedför 4 trappor där skillnaden till fördel för ataluren var 1,8 sekunder,  $p = 0,01$  (Goemans et al., 2016).

En variabel som användes var motorisk funktion enligt bedömningsskalan North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Detta är en skala som utvecklats specifikt för att utvärdera motoriska funktioner hos patienter med DMD. Sjutton olika motoriska aktiviteter bedömdes från 0-2 vilket ger en maximal summa på 34. Summan konverteras sedan till en ”score” mellan 0 (sämst) - 100 (bäst). Bedömningen vid studiestart av NSAA poängen har inte rapporterats i abstrakts. Däremot rapporteras att patienter med ataluren förlorade 7,0 poäng och de som erhöll placebo 8,5 poäng. Skillnaden på 1,5 poäng var inte statistiskt signifikant. I en subgruppsanalys som definierats redan vid studiestart observerades att hos de patienter som hade en initial 6MWD ( $n = 99$ ) mellan 300 – 400 meter var skillnaden 4,5 poäng ( $p = 0,03$ ) till fördel för ataluren (-5,7) jämfört med placebo (-10,2) (Bushby et al., 2016, Kirschner et al., 2016, Muntoni et al., 2016). Den kliniska relevansen av denna skillnad diskuteras inte i dessa rapporter.

Ingen av studierna har rapporterat data avseende hälsorelaterad livskvalitet eller behov av andningshjälpmedel.

Ingen av studierna har rapporterat några allvarliga bieffekter av behandlingen.

### Sammanfattande slutsats

Atalurens effekter på muskelfunktion hos patienter med Duchennes muskeldystrofi på grund av en nonsens mutation har studerats i två fas 2 studier som publicerats i fulltext och i en fas 3 studie som hitintills endast rapporterats i abstraktform. I de två större studierna med ”6 minuters gångsträcka” som primär utfallsvariabel observerades ingen statistisk signifikant skillnad mellan ataluren 40 mg/kg/dag och placebo. Ataluren kan resultera i liten eller ingen skillnad i muskelfunktion hos patienter med nonsens mutation DMD (GRADE ⊕⊕OO).

Granskad och godkänd av Kvalitetssäkringsgruppen i juni 2017.

Kommentar: Strax efter att föreliggande Kort-HTA färdigställts publicerades en fullängdsartikel i Lancet av ovan nämnda randomiserade studie (McDonald et al., 2017), som tidigare hade presenterats i abstractformat (Bushby et al., 2016, Goemans et al., 2016, Kirschner et al., 2016, Muntoni et al., 2016, Quinlivan et al., 2016).

Sammanfattningsvis randomiserades 230 patienter till ataluren (40 mg/kg per day) eller placebo. Primärt utfallsmått var gångsträckan under 6 minuter (6-Minute Walk Distance, 6MWD). Förändringen i 6MWD var -47,7 m för ataluren och -60,7 m för placebo (skillnad 13,0 m, 95% CI -7,4 till 33,4 m,  $p=0.213$ ). Inte heller i två, förutbestämda subgrupps analyser, patienter med en gångsträcka mindre än 300 m eller 400 m eller mer, såg man en statistiskt signifikant skillnad.

I en tredje subgruppsanalys, patienter med en gångsträcka mellan 300 och 400 m, sågs dock en signifikant effekt av ataluren Skillnaden i 6-minuters gångsträcka mellan de 47 patienter som i denna subgrupp fick ataluren och de 52 patienter som fick placebo var 42,9 meter. Slutsatserna i McDonald et al. (2017) är samstämmiga med de i föreliggande Kort-HTA.

För HTA-centrum  
Christina Bergh  
HTA-chef

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Christina Bergh  
Professor, överläkare

Anders Larsson  
Med dr, överläkare

Henrik Sjövall  
professor

Susanne Bernhardsson  
Med dr, sjukgymnast

Olle Nelzén  
Docent, överläkare

Petteri Sjögren  
Med dr, tandläkare

Magnus Hakeberg  
Professor, övertandläkare

Christian Rylander  
Med dr, överläkare

Maria Skogby  
Med dr, vårdenhetschef

Elisabeth-Hansson-Olofsson  
Lektor, med dr

Ola Samuelson  
Docent, docent

Annika Strandell  
Docent, överläkare

Lennart Jivegård  
Universitetslektor, överläkare

Ninni Sernert  
Docent, forskningsledare

Therese Svanberg  
HTA-bibliotekarie

## Referenslistor

### **Inkluderade publikationer:**

#### Fulltextartiklar

Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle & nerve*. 2014;50(4):477-87.

Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bonnemann C, Sampson J, Sweeney HL, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013;8(12):e81302.

#### Konferensabstrakts

Bushby K, Kirschner J, Luo X, Elfring G, Kroger H, Riebling P. Results of north star ambulatory assessments (NSAA) in the phase 3 ataluren confirmatory trial in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD). *Neurology*. 2016;86(16 Suppl 1):Abstract no: S28.002.

Goemans N, Campbell C, McDonald C, Voit T, Luo X, Elfring G, et al. ACT DMD: Effect of ataluren on timed function tests (TFTs) in nonsense mutation duchenne muscular dystrophy. *Neurology Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN*. 2016;86(16 SUPPL. 1).

Kirschner J, Bushby K, Luo X, Elfring G, Kroger H, Riebling P, et al. Results of north star ambulatory assessments in the phase 3 ataluren confirmatory trial in patients with nonsense mutation duchenne muscular dystrophy (ACT DMD). *Neuropediatrics Conference: 42nd Annual Meeting of the Society for Neuropediatrics Germany*. 2016;47(no pagination).

Muntoni F, Luo X, Elfring G, Kroger H, Riebling P, Ong T, et al. Results of north star ambulatory assessments in the phase 3 ataluren confirmatory trial in patients with nonsense mutation duchenne muscular dystrophy (act DMD). *Ann Neurol*. 2016;80:S370.

Quinlivan R, Luo X, Elfring G, Kroger H, Riebling P, Ong T, et al. Ataluren confirmatory trial in dmd: Effect of ataluren on activities of daily living in nonsense mutation duchenne muscular dystrophy. *Neurology Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN*. 2016;86(16 SUPPL. 1).

### **Exkluderade artiklar:**

McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, 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.

*Studien utvärderade endast "pretreatment" data avseende 6MWT som primär utfallsvariabel vid DMD.*

McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, 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.

*Studien analyserade endast funktionsvariabler som prediktorer för förloppet vid DMD i placebo-armen av fas 2a – studien som sedan publicerats i sin helhet av Bushby et al, 2014.*

Peay HL, Tibben A, Fisher T, Brenna E, Biesecker BB. Expectations and experiences of investigators and parents involved in a clinical trial for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Clin Trials (London, England)*. 2014;11(1):77-85. *Kvalitativ studie av hur behandlande läkare och föräldrar till 12 DMD patienter upplevt atalurenbehandling. Inga utfallsvariabler enligt PICO.*

### **Övriga referenser:**

Guiraud S, Davies KE. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;34:36-48.

McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1489-98.

Socialstyrelsen. Duchennes muskeldystrofi. 25 sept 2012 [citerat 14 juni 2017].

<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/duchennesmuskeldystrofi>

**Sökstrategier:****Database:** PubMed**Date:** 2017-05-31**No of results:** 150

Search	Query	Items found
#1	Search ataluren OR translarna OR ptc124 OR "ptc 124"	150

**Database:** Embase 1974 to 2017 May 30 (OvidSP)**Date:** 2017-05-31**No of results:** 583

#	Searches	Results
1	ataluren/	480
2	(ataluren or translarna or ptc124 or ptc 124).ab,kw,ti,tn.	472
3	1 or 2	583

**Database:** the Cochrane Library**Date:** 2017-05-31**No of results:** 70*Cochrane reviews 1**Trials 66**Technology assessments 3*

ID	Search	Hits
#1	ataluren or translarna or ptc124 or (ptc 124):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70

**Clinicaltrials.gov**, 2017-06-02

No of results: 27

Translarna OR ata luren OR ptc124 OR (ptc 124)
--