



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ATALURENUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 2 ani și peste cu distrofie musculară Duchenne determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei

Data depunerii dosarului	08.08.2018
Numărul dosarului	5943

Recomandare:

- **Actualizarea protocolului de prescriere prin includerea pacienților pediatrici cu vârste începând de la 2 ani**



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Atalurenium

1.2.1. DC: Translarna 1000 mg granule pentru suspensie orală

1.2.2. DC: Translarna 125 mg granule pentru suspensie orală

1.2.3. DC: Translarna 250 mg granule pentru suspensie orală

1.3. Cod ATC: M09AX03

1.4. Data eliberării APP: 31.07.2014

1.5. Deținătorul de APP: PTC Therapeutics International Limited - Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	granule pt. susp. orală
Concentrații	1000 mg; 125 mg; 250mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 30 plicuri

1.8. Preț conform CaNaMed ediția din martie 2017, actualizat, ce include amendamentul din 01 februarie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Translarna 1000 mg	11,8473.10 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Translarna 1000 mg	3,949.10 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Translarna 125 mg	1,4871.13 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Translarna 125 mg	495.70 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Translarna 250 mg	2,9671.41 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Translarna 250 mg	989.047 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Translarna

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>Translarna este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 2 ani și peste cu distrofie musculară Duchenne determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei.</p> <p>Pentru pacienții non-ambulatorii, eficacitatea nu a fost demonstrată.</p> <p>Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică.</p>	<p>Atalurenul trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.</p> <p>Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.</p> <p>Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală).</p>	<p>Nu este specificată durata medie a tratamentului, însă în studiile clinice efectuate ataluren a fost administrat timp de 48 de săptămâni.</p>



Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici: Siguranța și eficacitatea atalurenului la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste nu au fost încă stabilite.

Insuficiență renală: Siguranța și eficacitatea atalurenului la pacienții cu insuficiență renală nu au fost încă stabilite.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

Copii și adolescenți: Pacienții pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt tratați conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală. Doza recomandată este aceeași pentru toate intervalele, adică 10 mg/kg de greutate corporală dimineața, 10 mg/kg de greutate corporală la prânz și 20 mg/kg de greutate corporală seara (pentru o doză zilnică totală de 40 mg/kg de greutate corporală).

Siguranța și eficacitatea Translarna la copii < 12 kg și vârstă cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 modificată și completată cu ultimul amendament din data de 23 martie 2018, medicamentul ataluren este menționat în SUBLISTA C aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc.*

În prezent, singurul medicament inclus în programul național destinat distrofiei musculare Duchenne este ataluren, conform tabelului următor.

P6.21: Distrofia musculară Duchenne	
1 Ataluren**1	M09AX03

În prezent, atalurenul este rambursat în următoarele condiții, prevăzute în Ordinul Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare:

I. Indicații terapeutice

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 5 ani și peste cu distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi și terapie fizică.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, nu trebuie să primească ataluren.

Pacienților, părinților sau tutorilor legali (în funcție de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere și excludere din tratamentul cu ataluren, înainte de începerea tratamentului!



II. Criterii de includere*

* Pentru includerea în programul de tratament, medicul neurolog pediatru sau neurolog (pentru pacienții peste 18 ani) din unul dintre centrele de referință nominalizate în protocol va întocmi dosarul pacientului, care va fi transmis medicului neurolog pediatru (inclusiv neuropsihiatri infantili) sau neurolog din teritoriu în vederea inițierii tratamentului.

- **VÂRSTA:** pacienți cu vârsta de 5 ani și peste
- **DIAGNOSTIC:** distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică)
- **ETAPA EVOLUTIVĂ:** pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 pași fără sprijin)
- **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT:** tratamentul va fi început numai după ce pacienții/părinții sau tutorii au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului și criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului

III. Criterii de excludere

- **VÂRSTA:** sub 5 ani
- **DIAGNOSTIC:** pacienții cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens nu trebuie să primească ataluren
- **Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți**
- **ETAPA EVOLUTIVĂ:** Pacienți cu distrofie musculară Duchenne care și-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pași fără sprijin)
- **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT:** refuzul semnării de către pacienți/părinți, tutori a consimțământului informat privind administrarea medicamentului și criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și a acceptării de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului

IV. Criterii de oprire a tratamentului

- **Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puțin de 2 prezentări în 14 luni)**
- **Dacă un pacient pierde ambulația (de exemplu nu mai poate sta în picioare cu susținere și devine complet dependent de scaunul rulant) pentru toate activitățile din casă sau din afara casei (cauza pierderii ambulației nefiind accident sau boală intercurrentă), pentru o durată de timp mai mare de 6 luni, medicul trebuie să discute cu familia oprirea tratamentului cu ataluren. Tratamentul trebuie oprit nu mai târziu de 6 luni după ce a devenit non-ambulator. Urmărirea pacienților se va face în continuare conform standardelor de îngrijire europene. Pacienții trebuie să vină în continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare în 14 luni.**
- **Renunțare a pacientului**
- **Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.**

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.



V. Doze și mod de administrare

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg. În tabelul de mai jos sunt informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală/zi.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			La prânz			Seara		
		plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg	plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg	plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare.



Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

VI. Monitorizarea pacienților în cadrul programului de tratament cu ataluren

La includerea în programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:

- *Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei*
- *Creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C*
- *Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele*
- *Evaluare clinică conform fișei de evaluare clinică inițială*

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:

- *În luna a 3 a și luna a 9 a a fiecărui an de tratament de către medicul curant*
- *În luna a 6 a și luna a 12 a fiecărui an de tratament într-unul din centrele de referință pentru boli neuro-musculare*

Evaluarea va cuprinde:

- *Evaluare clinică conform fișei clinice de monitorizare (Fișa de evaluare clinică-, follow-up") la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire*
- *la interval de la 6 luni:*
 - *creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C*
 - *tensiunea arterială sistolică și distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi*
- *la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride*

VII. Prescriptori:

Medici din specialitatea neurologie și neurologie pediatrică (inclusiv neuropsihiatrii infantili) cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

- 1. Dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului este realizat în centrul de referință. Acesta se trimite împreună cu pacientul în centrele de referință de boli neuro-musculare. Se completează fișa clinică de evaluare inițială.*
- 2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din centrele de referință de boli neuromusculare după evaluarea pacientului, întocmirea dosarului de inițiere pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul și care nu va fi mai mare de 6 luni.*
- 3. Dosarul pacientului se transmite în copie medicului din teritoriul în vederea inițierii tratamentului - completarea Formularului specific în conformitate cu prevederile legale în vigoare și emiterea prescripției medicale electronice pe perioade de maxim 30/31 de zile.*
- 4. Eliberarea medicamentului se face prin furnizorii de medicamente, respectiv farmaciile cu circuit deschis.*
- 5. În luna a 6 a și luna a 12 a fiecărui an de tratament se face evaluare multidisciplinară în centrul de referință conform „standard of care”. Medicul curant va transmite centrului de referință o copie după evaluarea la 3 luni, respectiv după evaluarea la 9 luni. Centrul de referință transmite medicului curant recomandarea de continuare a medicației pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.*



Mențiune - medicul curant din teritoriu va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației pe o perioadă 0-6 luni sau eveniment advers major sau reacție alergică la medicație - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației -) va semnala acest lucru și va trimite pacientul la centrul de referință pentru reevaluare. În caz de deces al pacientului - medicul curant va anunța imediat centrul de referință.

Centre de referință pentru boli neuromusculare:

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. dr. Al. Obregia" București - Secția clinică de neurologie pediatrică
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția clinică de neurologie pediatrică
- Spitalul Universitar de Urgență București - Clinica Neurologie (pentru pacienții ajunși la vârsta adultă)

1.11. Populația țintă conform legislației actuale

- ★ pacienți care respectă criteriile de includere și excludere pentru tratamentul cu ataluren, prevăzute în Ordinul MS/CNAS nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare

1.12. Opțiunile terapeutice pentru distrofia musculară Duchenne recomandate de ghidul american de tratament

Ghidul clinic publicat în revista Lancet Neurology în martie 2018 și intitulat „*Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management*”, prezintă terapia farmacologică aferentă distrofiei musculare Duchenne aprobată de către Agenția Europeană a Medicamentului și de către Agenția Americană de Reglementare în Domeniul Alimentelor și Medicamentelor:

- ✓ glucocorticoizi
- ✓ ataluren
- ✓ eteplirsen.

Beneficiile terapiei cu glucocorticoizi pe termen lung sunt reprezentate de:

- temporizarea pierderii funcției motorii de la nivelul membrelor inferioare
- conservarea funcției membrelor superioare
- conservarea funcției respiratorii și
- evitarea operațiilor de scolioză.

Studiile recente au confirmat prezența beneficiilor determinate de administrarea glucocorticoizilor la copii cu vârste mai mici, înainte de apariția declinului fizic semnificativ. Există însă incertitudini cu privire la alegerea celei mai bune opțiuni dintre medicamentele aparținând clasei glucocorticoizilor (prednison, prednisolon sau deflazacort) sau a dozei optime ce poate fi administrată.



Aceste incertitudini sunt asociate cu creșterea riscului de administrare a unui tratament suboptimal sau a unui regim de supradozare.

Studiile efectuate pe scară largă privind evoluția naturală a bolii și studiile de cohortă confirmă creșterea perioadei în care funcția motorie a membrilor inferioare nu este abolită, de la o medie de 10,0 ani la persoanele tratate cu corticosteroizi mai puțin de 1 an, la o medie de 11,2 ani la persoanele tratate zilnic cu prednison ajungând până la o medie de 13,9 ani la persoanele tratate cu deflazacort zilnic. În câteva studii clinice, administrarea numai în weekend a prednisonului a demonstrat aceeași eficacitate cu cea a dozării zilnice. Un studiu clinic dublu-orb de fază 3 a comparat 3 regimuri terapeutice cu placebo:

- ✓ deflazacort 0,9 mg/kg/zi,
- ✓ deflazacort 1,2 mg/kg/zi
- ✓ prednison 0,75 mg/kg/zi.

Rezultatele obținute au evidențiat că în toate grupurile de tratament s-a obținut o îmbunătățire a forței musculare comparativ cu placebo, iar deflazacort a fost asociat cu o creștere ponderală mai mică raportată la efectul obținut cu prednison.

Raportul beneficiu/risc al deflazacortului comparativ cu prednisonul este evaluat într-un studiu dublu-orb aflat în desfășurare.

Cea de-a doua opțiune terapeutică, atalurenul, a fost aprobat centralizat, în august 2014. Decizia Comisiei Europene de acordare a autorizației condiționate de introducere pe piață a medicamentului ataluren, a vizat aproximativ 11% dintre băieții diagnosticați cu distrofie musculară Duchenne determinată de prezența unui codon stop în gena distrofinei.

În SUA, acest medicament nu a primit încă autorizația de introducere pe piață.

Eteplirsenu, cea de-a treia opțiune terapeutică, a fost încadrat ca medicament orfan de către Agenția Europeană a Medicamentelor în anul 2008. La data de 31 mai 2018, Comitetului pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman, din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a acordat aviz negativ introducerii pe piață a acestui medicament.

În schimb, în SUA, în septembrie 2016, eteplirsenu, a fost aprobat în regim accelerat de către Agenția de Reglementare în Domeniul Alimentelor și a Medicamentelor, având denumirea comercială Exondys. Autorizarea acestui medicament în SUA a vizat aproximativ 13% dintre pacienții pediatrici care prezentau o mutație la nivelul genei distrofinei.

Prin urmare, atalurenul și eteplirsenu sunt primele medicamente dintr-o serie de terapii specifice mutației prezente la nivelul genei distrofinei, destinate tratării distrofiei musculare Duchenne.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:



2.1 Creare adresabilitate pacienți

- Pacienți pediatrici, copii cu vârsta de 2 ani și peste, diagnosticați cu distrofie musculară Duchenne determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei

2.2. Nivel de compensare similar

Actual, medicamentul cu DCI atalurenium este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C2, în Programul național destinat tratării distrofiei musculare Duchenne.

În prezent, indicația de rambursare aferentă medicamentului atalurenium nu acoperă grupele de vârstă 2, 3 și 4 ani.

Întrucât indicația din RCP Translarna a fost actualizată în cursul acestui an, prin includerea grupelor de pacienți pediatrici cu vârste mai mici, față de cele aprobate în prealabil de către Agenția Europeană a Medicamentului, deținătorul autorizației de punere pe piață, a solicitat ANMDM, completarea protocolului de prescriere a medicamentului atalurenium.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Medicamentul cu DCI atalurenium este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene. Conform declarației DAPP aceste state sunt reprezentate de: Austria, Cehia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Letonia, Marea Britanie, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

3. CONCLUZII

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI atalurenium întrunește criteriile de extindere a indicațiilor deja compensate a medicamentelor (grupe de vârstă) prin actualizarea protocolului de prescriere pentru DCI (medicamente notate cu **, *** sau ****).

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare prin:

- ◆ actualizarea protocolului terapeutic pentru administrarea medicamentului cu DCI atalurenium la copii cu vârste începând de la 2 ani diagnosticați cu distrofie musculară Duchenne.

În acest context, recomandăm prezentarea:

- indicației aprobate conform RCP,
- criteriilor de includere în terapie a grupelor de vârstă menționate în RCP,
- definirea criteriilor de excludere,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

- modalităților de monitorizare prin introducerea obligativității evaluării continuării răspunsului la tratament pe parcursul administrării acestuia,
- criteriilor de evaluare a răspunsului la tratament,
- criteriilor de întrerupere a tratamentului cu atalurenum.

Șef DETM
Dr. Vlad NEGULESCU

