



## Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt: Barn og unge; Muskel og skjelett; Nevrologi; Sjeldne diagnoser

Generisk navn: ataluren

Handelsnavn: Translarna

MT søker/innehaver: PTC Therapeutics International Limited (1)

Synonymer virkestoff: PTC-124

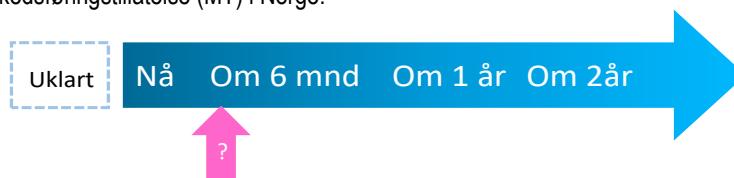
Synonymer indikasjon: NO: Duchennes muskeldystrofi; Morbus Duchenne; Pseudohypertrofisk progressiv muskeldystrofi;

ENG: Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy; Duchenne Muscular Dystrophy; Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy;

Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy; Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy;

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse, og har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

### Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input type="checkbox"/>
Blå resept	<input checked="" type="checkbox"/>
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>
Usikkert	<input type="checkbox"/>

### Beskrivelse av den nye metoden

Ataluren (Translarna) er midlertidig godkjent i Norge og EU til behandling av Duchennes muskeldystrofi som et resultat av nonsense-mutasjon i dystrofinogenet, hos ambulatoriske pasienter i alderen 5 år og eldre. En nonsense-mutasjon i DNA resulterer i et prematurt stoppkodon innenfor et mRNA. Dette premature stoppkodonet i mRNA forårsaker sykdom ved å avslutte oversettelse før et fullengde protein blir generert. Ataluren muliggjør en ribosomal gjennomlesning av mRNA som inneholder et prematurt stoppkodon, noe som resulterer i produksjon av et fullengde protein.

Ataluren antas å få utvidet indikasjon til også å gjelde barn i aldersgruppa 2-5 år. Ataluren foreligger som granulater til mikstur, som blandes til en suspensjon i flytende eller halvfast mat, og doseres ut fra barnets kroppsvekt (mg/kg) (1,3,4).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Muskeldystrofi er en fellesbetegnelse på arvelige sykdommer som primært angriper skjelettmuskelfibrene. Sykdommene kjennetegnes ved forstyrret utvikling og fremadskridende ødeleggelse av muskelcellene, slik at muskelaktiviteten i større eller mindre grad svekkes over tid. Ved de forskjellige muskeldystrofiene blir ulike gendefekter (mutasjoner) nedarvet på noe forskjellig måte. Gendefekten fører til total eller delvis svikt i dannelsen av viktige proteiner som er med på å bygge opp muskelcellene. Duchennes muskeldystrofi (DMD) skyldes en mutasjon i DMD-genet, som sitter på X-kromosomet. Mutasjonen fører til manglende produksjon av proteinet dystrofin, som er nødvendig i oppbyggingen av muskelceller. Over tid fører dette til at muskelcellene ødelegges og gradvis tap av muskelfunksjon. Genfeilen som gir dystrofinmangelen sitter på X-kromosomet, som bare finnes i én kopi hos gutter/menn. Disse har ikke noe "friskt" x-kromosom som kan kompensere for feilen, noe som medfører at sykdommen nesten utelukkende rammer gutter. Sykdommen kan også oppstå spontant som en ny mutasjon. DMD-genet er svært stort, og effekten av en mutasjon vil henge sammen med hvor på genet den finnes og i hvilken grad den påvirker koden som skal føre til produksjon av dystrofin. Til nå er det påvist over 4700 ulike mutasjoner i DMD-genet. De alvorlige mutasjonene vil føre til Duchennes muskeldystrofi, mens mutasjoner som i mindre grad påvirker dystrofinproduksjonen vil føre den mildere sykdomsvarianten Beckers muskeldystrofi (BMD). DMD er den vanligste av muskeldystrofiene i barneårene og ca. 1 av 5000 levendefødte gutter får sykdommen. Det er rundt 80 gutter/menn med DMD i

Norge i dag. Hos 10 til 15 % av pasientene med DMD er sykdommen forårsaket av såkalte nonsense-mutasjoner i dystrofin-genet (5).

### Dagens behandling

Det finnes i dag ingen kurativ behandling mot DMD. Det er imidlertid godt dokumentert at behandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazacort) gir bedre muskelstyrke og motorisk funksjon på kort sikt. Ved siden av medikamentell behandling utgjør tverrfaglig oppfølging og habilitering det viktigste tilbudet man har til personer som lever med DMD og deres familier. Det er gitt midlertidig godkjenning i Norge og Europa for ataluren (Translarna), et preparat som påvirker effekten av non-sense mutasjoner slik at det produseres mer funksjonelt dystrofinprotein. Hensikten med behandlingen er å bedre muskelstyrken og derved blant annet forlenge tiden med bevart gangfunksjon (5).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6,7).

#### Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (8).

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Pasienter (gutter) i alderen 7-16 år med DMD og nonsense-mutasjon i dystrofin-genet (N=230)	Ataluren	Placebo	6-MWT (endring fra baseline til uke 48)	<a href="#">NCT01826487</a> Fase III	Avsluttet august 2015
Pasienter (gutter) i alderen 7-18 år med DMD og nonsense-mutasjon i dystrofin-genet som tidligere har deltatt i hovedstudien NCT01826487 (N=219)	Ataluren	Ingen	Langtidssikkerhet (fra baseline til uke 96)	<a href="#">NCT02090959</a> Fase III	Desember 2017
Pasienter (gutter/menn) med DMD eller BMD og nonsense-mutasjon i dystrofin-genet som har deltatt i og blitt behandlet med ataluren i tidligere studie(r) (N=95)	Ataluren	Ingen	Langtidssikkerhet og tolerabilitet (336 uker)	<a href="#">NCT01557400</a> Fase III	Desember 2017
Pasienter (gutter) ≥ 5 år med DMD og nonsense-mutasjon i dystrofin-genet (N=250)	Ataluren	Placebo	6-MWT (endring fra baseline til uke 72)	<a href="#">NCT03179631</a> Fase III	Desember 2021

6-MWT = 6-Minute Walk Test; BMD = Beckers muskeldystrofi; DMD = Duchennes muskeldystrofi; \*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering

Fullstendig metodevurdering

### Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) EMA, *Translarna – ataluren*: EMEA/H/C/002720/II/0037, Orphan. Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2017/10/WC500236304.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2017/10/WC500236304.pdf)
- 2) EMA, *Translarna (ataluren)*: Orphan designation (EU/3/05/278). Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000304.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000304.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)
- 3) EMA, *Translarna – ataluren*: Authorisation details (EMA/H/C/002720). Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002720/human\\_med\\_001742.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002720/human_med_001742.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- 4) Statens legemiddelverk: *Preparatomtale Translarna*). Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
- 5) *Duchennes muskeldystrofi*: Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser. [Publisert 14.09.2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.frambu.no/hovedmeny/diagnoser/duchennes-muskeldystrofi/medisinsk-beskrivelse/61e18a6b-5e41-4770-9c14-80b3d9603a50>
- 6) IQWiG. (2015). *Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. (IQWiG-Berichte – Nr. 280)*. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tilgjengelig fra: [https://www.iqwig.de/download/G14-13\\_Ataluren\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G14-13_Ataluren_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf)
- 7) *Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. (HST 3)*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Publisert 20.07.2016]. Tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3>
- 8) *Ataluren – Translarna – Duchenne muscular dystrophy*. [Oppdatert 27.10.2017]. NHS Specialist Pharmacy Service. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ataluren/>

Se [Mer om MedNytt](#) for informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.

Første varsel 01.11.2017 Utkast fra Legemiddelverket  
Siste oppdatering 14.11.2017