



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

AGAMREE (wamorolon)
we wskazaniu:
w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a
(ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD)
u pacjentów w wieku 4 lat i starszych

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.1

Data ukończenia: 14.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	5
PODSUMOWANIE.....	7
1 KLUCZOWE INFORMACJE	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	9
1.6 Ocena ekonomiczna.....	11
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	11
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1 Informacje podstawowe	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1 Przeciwwskazania.....	13
2.2.2 Diagnostyka	13
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	14
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	22
3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	22
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	23
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	23
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	24
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	26
4.1 Szacowanie wielkości populacji	26
4.1.1 Opis metodyki	26
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	27
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	28
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	28
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	28

5.3	Opis badań	29
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	30
5.5	Ocena jakości badań.....	34
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	34
5.5.2	Opis komparatora	34
5.5.3	Opis punktów końcowych	34
5.5.4	Ocena innych elementów jakości badania	35
5.5.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	36
5.5.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	36
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	36
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	37
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	37
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	42
6.3	Podsumowanie siły interwencji	47
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	49
7.1	Dane wejściowe do modelu	49
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	49
7.2.1	Założenia	49
7.2.2	Dane wejściowe	49
7.2.3	Wyniki	49
7.3	Model farmakoekonomiczny	51
7.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	51
7.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	54
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej	57
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	58
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	58
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	58
8.3	Niepewność dodatkowych danych	58
8.4	Niepewność założeń oceny ekonomicznej	58
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	58
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	58
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	59
9.1	Populacja docelowa	59
9.2	Wskaźniki oceny efektywności	59
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	59
10	PIŚMIENNICTWO	60
11	ZAŁĄCZNIKI	63
11.1	Fragmenty EPAR	63
11.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	64

11.3	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	66
11.4	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	79
11.5	Strategie wyszukiwania	80
11.6	Diagram selekcji publikacji	81
11.7	Strategia wyszukiwania HTA.....	82
11.8	Diagram selekcji HTA.....	82

WYKAZ SKRÓTÓW

6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test</i>)
AAN	(ang. <i>American Academy of Neurology</i>)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMQ	(ang. <i>Customised MedDRA query</i>)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DMD	dystrofia mięśniowa Duchenne'a
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FSH	hormon folikulotropowy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
LH	hormon luteinizujący
MAA	(ang. <i>marketing authorisation applications</i>)
MDA	(ang. <i>Muscular Dystrophy Association</i>)
MCID	najmniejsza klinicznie istotna różnica (ang. <i>Minimal clinically important difference</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MLPA	(ang. <i>multiplex-ligation dependent probe amplification</i>)
NF-κB	(ang. <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>)
NSAA	(ang. <i>North Star Ambulatory Assessment</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i>)
TSH	hormon tyreotropowy
TTCLIMB	czas wspięcia się na 4 stopnie (ang. <i>Time to climb 4 steps test</i>)
TTRW	czas przebiegnięcia/przejścia 10 metrów (ang. <i>Time to run/walk 10 meters test</i>)
TTSTAND	czas wstania z pozycji leżącej (ang. <i>Time to stand test</i>)

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDO	(ang. <i>The World Duchenne Organization</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne: terapia glikokortykosteroidami, terapia w przypadku występowania konkretnych mutacji (np. ataluren), leczenie objawowe, postępowanie rehabilitacyjne, suplementowanie witaminy D.
- Aktualnie refundowana opcja terapeutyczna w Polsce to ataluren, dostępny w ramach programu lekowego dla subpopulacji pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny.
- W warunkach polskich za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii przyjęto prednizon, który jest zalecany przez wytyczne kliniczne w leczeniu DMD pomimo, że nie jest on zarejestrowany w tym wskazaniu.

2. Siła interwencji (wamorolon) na podstawie badania VB15-004

- Skuteczność:
 - w głównym badaniu rejestracyjnym punkty końcowe obejmowały testy sprawności pacjentów;
 - stosowanie wamorolonu (w dawce 6 mg/kg), w porównaniu z placebo, doprowadziło do poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie TTSTAND, 6MWT i NSAA w 24. tygodniu (uznano w badaniu za istotne klinicznie);
 - nie przeprowadzono testów statystycznych dla punktów końcowych porównujących skuteczność wamorolonu i prednizonu (na podstawie uzyskanych danych liczbowych dla szybkości TTSTAND i dystansu 6MWT można przypuszczać, że prednizon wykazuje większą skuteczność w porównaniu do wamorolonu).
- Bezpieczeństwo:
 - najczęstsze TEAEs uznane za związane z lekiem to: objawy cushingoidalne, przyrost masy ciała, ból brzucha, wymioty i drażliwość;
 - ogólny profil bezpieczeństwa wamorolonu jest podobny do profilu prednizonu (występowanie cech cushingoidalnych zaobserwowano z podobną częstością w grupie wamorolonu 6 mg/kg oraz prednizonu);
 - brak zgonów w badaniu;
 - częstość występowania SAEs w badaniu była niska i żaden z nich nie został uznany za związany z badanym lekiem.

3. Jakość dowodów naukowych badania VB15-004

- Badanie II fazy.
- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - krótki okres obserwacji w badaniu;
 - brak możliwości porównania wamorolonu i prednizonu;
 - brak punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do jakości życia;
 - brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 30 (20–40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
- Szacowana docelowa populacja w skali roku (i w okresie stabilnym): 710 (390–1040; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Agamree jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Lek podawany jest doustnie w formie zawiesiny.

Wamorolon jest syntetycznym odpowiednikiem kortykosteroidów, który strukturalnie różni się od innych leków z tej grupy. Ze względu na swoją strukturę, wamorolon prawdopodobnie nie pełni funkcji substratu dla dehydrogenaz 11- β -hydroksysteroidowych 1 i 2, których aktywność enzymatyczna została powiązana z niekorzystnymi skutkami standardowej terapii glikokortykosteroidami. Oceniana technologia jest więc substancją o podobnym profilu działania do obecnie dostępnych w Polsce glikokortykosteroidów, jednakże różniącą się od nich strukturalnie. Nie jest znany dokładny mechanizm działania tej grupy leków w leczeniu DMD. Agamree posiada status leku sierocznego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a jest ciężkim, postępującym pediatrycznym schorzeniem nerwowo-mięśniowym, które jest ostatecznie śmiertelne. Występuje prawie wyłącznie u mężczyzn (recesywne zaburzenie sprzężone z chromosomem X), przy szacowanej częstości występowania wśród męskich urodzeń wynoszącej od 1 na 3500 do 1 na 9300 przypadków.

DMD zaczyna się we wczesnym dzieciństwie i we wstępnej fazie może wystąpić opóźnienie w osiągnięciu etapów rozwoju takich jak siedzenie lub stanie bez wsparcia, chodzenie na palcach, trudność we wspinaniu się na schody lub podnoszeniu się z pozycji siedzącej (objaw Gowera) i powtarzające się upadanie prowadzące do częstszych incydentów złamań, m.in. bioder i kręgosłupa.

We wczesnych latach nastoletnich mogą pojawić się objawy kardiomiopatii (uciążliwa tachykardia i niewydolność serca), które są stale obecne u osób po 20 roku życia. Pacjenci z DMD żyją krócej niż populacja generalna przy medianie długości życia wynoszącej ok. 30 lat. Nieleczeni pacjenci umierają z powodu niewydolności oddechowej i kardiomiopatii.

Wśród leków dopuszczonych do obrotu w ostatnich latach przez FDA jest lek Elevidys (delandistrogen mokseparowek) będący pierwszą terapią genową stosowaną u osób w wieku od 4 lat z DMD z potwierdzoną mutacją w genie dystrofiny oraz lek Duvyzat (giwinostat), pierwszy niesteroidowy lek zatwierdzony do stosowania u pacjentów ze wszystkimi wariantami genetycznymi DMD. Substancje te nie są aktualnie zarejestrowane w UE.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, głównym celem terapii DMD jest modyfikacja naturalnego przebiegu choroby i wydłużenie przeżycia. Leczenie jest skoncentrowane na terapii glikokortykosteroidami (m.in. prednizon, deflazakort, wamorolon), rehabilitacji oraz leczeniu objawowym. Dodatkowo, wytyczne uwzględniają leki przy występowaniu konkretnych punktowych mutacji powodujących DMD, są to: ataluren, etaplirsen, golodirsen oraz viltolarsen.

Substancja czynna wamorolon była oceniana w 2024r. przez AOTMiT w zakresie wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego, jednakże lek nie uzyskał pozytywnej opinii Rady Przejrzystości ani rekomendacji Prezesa Agencji. Uzasadnieniem takiej decyzji są m.in. wysokie koszty terapii czy stosowanie glikokortykosteroidów jako złotego standardu farmakoterapii w Polsce. Przedmiotem oceny Agencji były również inne substancje, stosowane w leczeniu DMD, z których zarówno pozytywną opinię Rady Przejrzystości jak i rekomendację Prezesa Agencji do wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego otrzymał Calcort (deflazakort) i Dezacor (deflazakort). Wskazanie leku Dezacor dotyczy jedynie pacjentów pediatrycznych.

Aktualnie refundowaną opcją terapeutyczną w Polsce dla pacjentów z DMD jest ataluren dostępny w ramach programu lekowego dla subpopulacji pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny. Wskazane w wytycznych klinicznych leki glikokortykosteroidowe (m.in. prednizon) są stosowane i dostępne w refundacji aptecznej w Polsce w różnych wskazaniach, nie są one jednak zarejestrowane we wskazaniu do stosowania w DMD, ani refundowane *off-label*.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Agamree jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.

Wykorzystując dane dotyczące populacji w Polsce oraz częstości występowania dystrofii mięśniowej Duchenne'a oszacowano liczbę nowych przypadków rocznie na około 30 (20–40) osób. Jako szacowany czas terapii przyjęto oszacowany na podstawie EPAR Agamree czas trwania choroby wynoszący 26 lat. Według ChPL Agamree, lek przeznaczony jest do długoterminowego stosowania, tak długo, jak w ocenie lekarza korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. W związku z powyższym nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach – szacowana populacja w skali roku w okresie stabilnym wynosi ok. 710 (390–1040) osób.

Przedstawione szacowania ekspertów podają liczbę osób chorych na DMD w Polsce w zakresie między 500 a 1500.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo technologii lekowej Agamree we wskazaniu do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a u pacjentów w wieku 4 lat i starszych, oceniano w wieloośrodkowym badaniu RCT II fazy VBP15-004. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż badanie dotyczyło jedynie osób w określonym wieku (między 4 a 7 r.ż., średnia = 5,4), podczas gdy choroba rozpoczyna się w bardzo wczesnym dzieciństwie, postępuje do końca życia. Dodatkowym ograniczeniem jest mała liczebność w poszczególnych grupach badanych, brak porównania wamorolonu z prednizonem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia oraz brak grupy kontrolnej w drugiej części badania.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z metodyki badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długoterminowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności:

Skuteczność w badaniu VBP15-004 oceniano po 24 tygodniach od rozpoczęcia badania. Punkty końcowe dotyczyły funkcji motorycznej pacjentów. Zmiana czasu wstania z pozycji leżącej (ang. *Time to Stand test*, TTSTAND, wyrażony w szybkości – ang. *velocity*) po 24 tygodniach w stosunku do punktu wyjściowego dla wamorolonu 6 mg/kg wykazała poprawę o 0,054 podniesień/sek. (zmniejszenie TTSTAND o 1,24 sekund), dla wamorolonu 2 mg/kg o 0,041 podniesień/sek. (zmniejszenie TTSTAND o 0,99 sekund). W grupie placebo szybkość nieznacznie spadła z 0,200 do 0,193 podniesień/sek. (zwiększenie TTSTAND o 0,18 sekund). Analiza zmiany szybkości TTSTAND dla wamorolonu 6 mg/kg i 2 mg/kg w porównaniu z placebo (odpowiednio pierwszorzędowy i pierwszy drugorzędowy punkt końcowy) wykazała różnice istotne statystycznie w obu przypadkach ($p=0,0018$ dla 6 mg/kg i $p=0,0196$ dla 2 mg/kg) oraz wskazała na większą skuteczność przy przyjmowaniu wamorolonu w większej dawce. Poprawa szybkości TTSTAND w terapii wamorolonem w dawce 6 mg/kg oraz 2 mg/kg została uznana ponadto za klinicznie istotną. W grupie przyjmującej prednizon zaobserwowano poprawę średnio o 0,068 podniesień/sek. w stosunku do punktu wyjściowego (0,22 podniesień/sek.).

W zakresie testu 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*, 6MWT) u osób przyjmujących wamorolon w dawce 6 mg/kg odnotowano poprawę w 24. tygodniu o 28,8 m w stosunku do punktu wyjściowego (313 m), natomiast u osób przyjmujących wamorolon w dawce 2 mg/kg odnotowano poprawę w 24. tygodniu o 31,0 m w stosunku do punktu wyjściowego (316 m). W grupie przyjmującej placebo w 24. tygodniu nastąpiło pogorszenie o 23,9 m w stosunku do punktu wyjściowego (355 m). Wykazano statystycznie istotne różnice dla obu ramion leczenia wamorolonem w porównaniu z placebo (odpowiednio $p=0,0117$ i $p=0,0112$).

W grupie przyjmującej prednizon zaobserwowano poprawę średnio o 39,7 m w stosunku do punktu wyjściowego (343 m). Zgodnie z informacją zawartą w Raplocie Agencji WS.4211.10.2024, u pacjentów z DMD za klinicznie istotną można uznać zmianę 6MWT w zakresie minimum 20-30 metrów. Biorąc pod uwagę powyższe, u pacjentów przyjmujących wamorolon w badaniu nastąpiła klinicznie istotna poprawa w zakresie wyników 6MWT.

Zaobserwowano poprawę czasu przejścia/przebiegnięcia 10 metrów (ang. *Time to Run/Walk 10 Meters Test*, TTRW, wyrażony w szybkości – ang. *velocity*) po 24 tygodniach terapii w stosunku do punktu wyjściowego o 0,277 m/sek. w grupie wamorolonu i o 0,017 m/sek. w grupie placebo. Wyniki analizy TTRW przeprowadzonej dla grup wamorolonu 6 mg/kg i 2 mg/kg w porównaniu z placebo wskazują na większą poprawę parametru w grupie otrzymującej preparat wamorolonu w dawce 6 mg/kg ($p=0,0020$). Ze względu na brak informacji dotyczącej

zakresu norm oraz znaczenia klinicznego zmian wartości ww. punktu końcowego, interpretacja otrzymanych wyników była niemożliwa.

Średni wynik NSAA (ang. *North Star Ambulatory Assessment*) w punkcie wyjściowym dla grupy przyjmującej wamorolon 6 mg/kg wyniósł 18,9 punktów, dla grupy wamorolonu 2 mg/kg 17,2 punktów a dla grupy placebo 18,9 punktów. W każdej z grup wamorolonu w 24. tygodniu pacjenci uzyskali lepsze wyniki (wzrost o ok. 3 punkty), co zostało w badaniu uznane za znaczące klinicznie. W grupie placebo zaobserwowano pogorszenie wyniku (średnio o 0,2 punktu).

Porównanie wamorolonu z prednizonem tylko w niewielkim stopniu było uwzględnione w przyjętych w badaniu punktach końcowych. Należy mieć jednak na uwadze, iż nie przeprowadzono w badaniu odpowiednich testów statystycznych. Z dostępnych danych wynika, iż uzyskane wyniki pomiarów (szybkość TTSTAND, dystans 6MWT) były lepsze w grupie prednizonu.

Dodatkowo, przeprowadzono ocenę skuteczności badanego leku po 48 tygodniach leczenia. Badanie od 24. do 48. tygodnia nie obejmowało jednak grupy kontrolnej, co utrudnia interpretację otrzymanych danych. Poprawa szybkości TTSTAND, szybkości TTRW i wyniku NSAA dla wamorolonu 6 mg/kg zaobserwowana po 24 tygodniach utrzymała się również po 48 tygodniach leczenia. Zaobserwowano ponadto poprawę dystansu 6MWT między 24. a 48. tygodniem badania dla wamorolonu 6 mg/kg. U badanych, którzy w pierwszej części badania otrzymywali prednizon, zaobserwowano niewielkie pogorszenie w badanych parametrach po przejściu na dawkę wamorolonu 6 mg/kg oraz znaczne pogorszenie przy otrzymywaniu wamorolonu 2 mg/kg.

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa:

Bezpieczeństwo technologii Agamree oceniano na podstawie wyników badań klinicznych, które zostały pogrupowane na trzy pule. Pula 1 obejmowała dane z 1 części badania VBP15-004 (wyniki po 24 tygodniach badania), do puli 2 włączono dane z 2. okresu badania VBP15-004 (wyniki po 48 tygodniach badania) oraz badań VBP15-002, VBP15-003 i VBP15-LTE. Pula 3 obejmowała dane wszystkich pacjentów leczonych wamorolonem w dowolnym badaniu DMD z zastosowaniem różnych dawek, w celu uwzględnienia długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

W puli 1, TEAEs występowały częściej w grupie wamorolonu 6 mg/kg niż prednizonu (odpowiednio 89,3% i 83,9%). U żadnego z pacjentów przyjmujących wamorolon nie wystąpiły ciężkie TEAEs. Najczęściej występujące TEAEs zgłaszane przez >2% badanych z grupy wamorolonu to zaburzenia żołądkowo-jelitowe i infekcje. Większą liczbę TEAEs związanych z badanym lekiem zaobserwowano w grupie wamorolonu 6 mg/kg i prednizonu (67,9% i 45,2%) niż w grupie placebo i wamorolonu 2 mg/kg (27,6% i 33,3%).

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs, które zostały uznane za związane z lekiem były objawy cushingoidalne, przyrost masy ciała, ból brzucha, wymioty i drażliwość. Klinicznie istotne TEAEs najczęściej obserwowano w grupie prednizonu (42,0%), następnie placebo (31,0%), wamorolonu 2 mg/kg (26,7%), a najrzadziej w grupie wamorolonu 6 mg/kg (14,3%).

Występowanie cech cushingoidalnych zaobserwowano z podobną częstością w grupie wamorolonu 6 mg/kg oraz prednizonu (odpowiednio u 28,6% i 22,6%). Mimo, że ich rzadkie występowanie w grupie wamorolonu 2 mg/kg (6,7%) sugeruje zależność między występowaniem tych zdarzeń niepożądanych a dawką wamorolonu, przeprowadzony post hoc test Fishera nie wykazał istotności statystycznej między dawką wamorolonu a występowaniem ww. zdarzeń.

Najczęściej występującym AESI była immunosupresja, której częstość występowania była podobna w grupie wamorolonu 6 mg/kg (78,6%) i prednizonu (77,4%).

Nie odnotowano żadnych zgonów. Częstość występowania SAEs w badaniach klinicznych DMD była niska i żaden z nich nie został uznany za związany z lekiem. Zgłoszono 8 SAEs u pacjentów otrzymujących wamorolon, natomiast w grupie prednizonu i placebo nie odnotowano żadnego przypadku SAEs. Częstość występowania trwałego przerwania stosowania badanego leku z powodu zdarzeń niepożądanych była niska we wszystkich grupach.

OGólny profil bezpieczeństwa wamorolonu jest podobny do profilu prednizonu z pewnymi różnicami w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszane TEAEs w związku ze stosowaniem wamorolonu w dawce 6 mg/kg, występowały rzadziej w przypadku przyjmowania prednizonu. Dodatkowo, krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długoterminowych skutków stosowania wamorolonu.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelowania farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany roczny koszt terapii lekiem Agamree w przeliczeniu na jednego pacjenta przy założeniu masy ciała 20 kg (średnia masa ciała z badania rejestracyjnego) wyniósł około [REDAKTOWANO] PLN. Oszacowana różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a prednizonem, tj. komparatorem zastosowanym w badaniu, który nie jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a, wyniosła ok. [REDAKTOWANO] PLN [REDAKTOWANO]

Oszacowany maksymalny roczny koszt terapii lekiem Agamree w przeliczeniu na jednego pacjenta (przy założeniu masy ciała ≥ 40 kg) wyniósł ok. [REDAKTOWANO] PLN.

Dodatkowo, oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a atalurenem, refundowaną w Polsce opcją terapeutyczną dla pacjentów z DMD, u których obecna jest mutacja nonsensowna w genie dystrofiny. Mutacja ta występuje w ok. 10-15% przypadków, a więc lek ten stanowi komparator jedynie dla części pacjentów z przedmiotowego wskazania. W przypadku atalurenu, różnica kosztów wyniosła ok. [REDAKTOWANO] PLN [REDAKTOWANO]

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla leku Agamree (Wielka Brytania, Szkocja i Niemcy).

Cena katalogowa leku Agamree w Wielkiej Brytanii wynosi ok. 4,6 tys. GBP (≈ 23 tys. PLN) (oceny NICE i SMC). Na podstawie analizy NICE Inkrementalne QALY dla wamorolonu w porównaniu z SoC wyniosło 2,76. Komitet uznał, że wamorolon jest skutecznym lekiem w leczeniu DMD, ze względu na potencjalną możliwość zmniejszenia skutków ubocznych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów, jednakże jego względna skuteczność w porównaniu z innymi kortykosteroidami jest wysoce niepewna.

W przeprowadzonej przez SMC analizie przedstawiono roczny koszt leczenia na pacjenta przy założeniu masy ciała > 40 kg i braku redukcji dawki, który wyniósł ok. 100 tys. GBP (≈ 503 tys. PLN) oraz roczny koszt na pacjenta przy założeniu masy ciała < 40 kg i braku redukcji dawki w wysokości ok. 32 – 99 tys. GBP (≈ 161 – 495 tys. PLN). Zgodnie z analizą, ICER (GBP/QALY) dla porównania wamorolonu z prednizonem wyniósł ok. 15 tys. GBP (≈ 77 tys. PLN), a w porównaniu z deflazakortem ok. 11 tys. GBP (≈ 53 tys. PLN). Pomimo pozytywnej rekomendacji szkocka agencja SMC wskazała niepewności modelu ekonomicznego.

W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem wamorolonu przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł od ok. 42 tys. EUR (≈ 177 tys. PLN) do ok. 140 tys. EUR (≈ 592 tys. PLN) na pacjenta.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Agamree odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (Wielka Brytania, Francja, Szkocja, Niemcy). NICE w swojej decyzji podkreśla, że brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo wamorolonu w dłuższej perspektywie. W porównaniu z prednizonem, dowody sugerują, że wamorolon ma prawdopodobnie mniej skutków ubocznych oraz poprawia funkcjonowanie mięśni w porównaniu z placebo. W swojej opinii, HAS zwrócił uwagę na brak dowodów na wyższą skuteczność wamorolonu nad prednizonem oraz podobny profil bezpieczeństwa obu leków. Stosunek skuteczności wamorolonu do działań niepożądanych jest umiarkowany. HAS zaleciło refundację na poziomie 30%. Na podstawie opinii SMC można przypuszczać, że wydana pozytywna rekomendacja wiąże się z akceptacją niekorzystnego modelu ekonomicznego. W swojej opinii G-BA także wskazuje na niewymierną dodatkową korzyść dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na oszacowanie ilościowe.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (krótki okres obserwacji, mało liczne grupy badane, brak grupy kontrolnej w drugiej części badania, brak punktów końcowych bezpośrednio oceniających wpływ interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby, wąski przedział wiekowy badanych) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie modelowania farmakoekonomicznego. Dodatkowo porównanie wamorolonu z prednizonem tylko w niewielkim stopniu było uwzględnione w przyjętych w badaniu punktach końcowych.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności wnioskowania niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Agamree 40 mg/ml zawiesina doustna barwy białej lub białawej; 1 butelka 100 ml + 1 adapter do butelki + 2 strzykawki doustne; GTIN: brak.
Substancja czynna	wamorolon
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy AGAMREE jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. <u>ICD-10:</u> G71.0 – Dystrofia mięśniowa <u>ICD-11:</u> 8C70.1 – Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i>) <u>Kod ORPHA:</u> 98896 – Dystrofia mięśniowa Duchenne'a
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka wamorolonu wynosi 6 mg/kg mc. raz na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg. U pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg zalecana dawka wamorolonu wynosi 240 mg (co odpowiada 6 ml) raz na dobę. Dawkę dobową można zmniejszyć do 4 mg/kg mc./dobę lub 2 mg/kg mc./dobę w zależności od indywidualnej tolerancji produktu.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Wamorolon jest dysocjacyjnym kortykosteroidem, który selektywnie wiąże się z receptorem glikokortykoidowym, co wywołuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie transkrypcji genów za pośrednictwem NF-κB (prowadzi to do mniejszej aktywacji transkrypcyjnej innych genów). Wamorolon hamuje aktywację receptora mineralokortykoidowego przez aldosteron. Ze względu na swoją specyficzną strukturę, wamorolon prawdopodobnie nie jest substratem dla 10 dehydrogenaz 11β-hydroksysteroidowych i dlatego nie podlega miejscowej amplifikacji tkankowej. Dokładny mechanizm, poprzez który wamorolon wywiera swoje działanie terapeutyczne u pacjentów z DMD, nie jest znany.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykoidy, kod ATC: H02AB18
Status leku sierocego	TAK (EU/3/14/1309 z dnia 22.08.2014)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt poddany dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>Periodic safety update report</i> , PSUR) 6 miesięcy od dopuszczenia do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	14.12.2023 EU/1/23/1776/001
Podmiot odpowiedzialny	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH, Marie-Curie Strasse 8, D-79539 Lörrach, Niemcy

Źródło: EPAR, Assessment report Agamree: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 02.02.2024], ChPL Agamree: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/agamree-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.02.2024].

Wamorolon jest syntetycznym odpowiednikiem kortykosteroidów, który strukturalnie różni się od innych substancji z tej grupy. Ze względu na swoją strukturę, wamorolon prawdopodobnie nie pełni funkcji substratu dla dehydrogenaz 11-β-hydroksysteroidowych 1 i 2, których aktywność enzymatyczna została powiązana z niekorzystnymi skutkami standardowej terapii glikokortykosteroidami. Oceniana technologia jest więc substancją o podobnym profilu działania do obecnie dostępnych w Polsce glikokortykosteroidów, jednakże różniącą się od nich strukturalnie. Nie jest znany dokładny mechanizm działania tej grupy leków w leczeniu DMD.

Komentarz Analityków

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Agamree obejmuje jedynie pacjentów z DMD. Należy zauważyć, iż mechanizm działania technologii jest podobny do innych glikokortykosteroidów, w przypadku których zakres wskazań do stosowania jest znacznie szerszy i obejmuje większe populacje pacjentów.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1 Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL przeciwwskazaniem są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (disodu fosforan (E 339), glicerol (E 422), aromat pomarańczowy, woda oczyszczona, sodu benzoesau (E 211), sukraloza (E 955), guma ksantanowa (E 415), kwas solny (do regulacji pH));
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha);
- stosowanie szczepionek żywych lub atenuowanych w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie.

2.2.2 Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Agamree należy przed kwalifikacją wykonać:

- diagnostykę serologiczną ospy wietrznej – u pacjentów, którzy nie chorowali wcześniej na ospę wietrzną lub niezaszczepionych na tę chorobę, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Agamree należy wykonać szczepienie przeciw wirusowi półpaśca.

Komentarz Analityków

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Agamree i ChPL Agamree w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- badanie genetyczne potwierdzające dystrofię mięśniową Duchenne’a;
- oznaczenie poziomu TSH;
- wykonanie badań mających na celu wykrycie zaburzeń czynności wątroby, tj. oznaczenie GGT (gamma-glutamylotransferaza) i bilirubiny całkowitej;
- oznaczenie poziomu witaminy D;
- oznaczenie poziomu aldosteronu;
- oznaczenie poziomu kreatyniny.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia¹ z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (z późn. zm.) badanie genetyczne potwierdzające DMD jest finansowane ze środków publicznych.

2.2.2.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Agamree, pacjentów podczas leczenia wamorolonem należy monitorować pod kątem:

- zwiększenia stężenia glukozy we krwi (u pacjentów długotrwale leczonych wamorolonem);
- wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawów ostrej niewydolności nadnerczy, szczególnie w okresach nasilonego stresu, takich jak ostre zakażenia, urazy lub zabiegi chirurgiczne;
- rozwoju zakażeń w organizmie;
- zmian stężenia potasu (w przypadku stosowania wamorolonu w skojarzeniu z antagonistą receptora mineralokortykoidowego);
- zmian poziomu witaminy D;
- zmian poziomu aldosteronu;
- przyrostu masy ciała.

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (z późn. zm.) <https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2013000141301.pdf> [dostęp: 12.04.2024].

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Agamree i ChPL Agamree w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowe monitorowanie pod kątem występowania zespołu Cushinga (monitorowanie poziomu kortyzolu) oraz monitorowanie poziomu hormonów płciowych (do konsultacji z ekspertami klinicznymi).

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Agamree jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Lek podawany jest doustnie w formie zawiesiny.

Wamorolon jest syntetycznym odpowiednikiem kortykosteroidów, który strukturalnie różni się od innych leków z tej grupy. Ze względu na swoją strukturę, wamorolon prawdopodobnie nie pełni funkcji substratu dla dehydrogenaz 11- β -hydroksysteroidowych 1 i 2, których aktywność enzymatyczna została powiązana z niekorzystnymi skutkami standardowej terapii glikokortykosteroidami. Oceniana technologia jest więc substancją o podobnym profilu działania do obecnie dostępnych w Polsce glikokortykosteroidów, jednakże różniącą się od nich strukturalnie. Nie jest znany dokładny mechanizm działania tej grupy leków w leczeniu DMD. Agamree posiada status leku sierociego.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne²

ICD-10:

G71.0 – Dystrofia mięśniowa

ICD-11:

8C70.1 – Dystrofia mięśniowa Duchenne’a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*)

Kod ORPHA:

98896 – Dystrofia mięśniowa Duchenne’a

Dystrofia mięśniowa Duchenne’a jest ciężkim, postępującym schorzeniem nerwowo-mięśniowym, które jest ostatecznie śmiertelne. Występuje prawie wyłącznie u mężczyzn (recesywne zaburzenie sprzężone z chromosomem X), przy szacowanej częstości występowania wśród męskich urodzeń wynoszącej od 1 na 3500 do 1 na 9300 przypadków.

Dystrofia mięśniowa Duchenne’a jest powodowana przez różnego rodzaju mutacje genu dystrofiny zlokalizowanego na chromosomie X (prążek Xp21). Większość mutacji to delecje, duplikacje i mutacje punktowe, które produkują zmianę w otwartej ramce odczytu dystrofiny mRNA prowadząc do nieobecności funkcjonalnej proteiny dystrofiny.

Dystrofina jest cytoplazmatycznym białkiem, które łączy się z innymi białkami w celu utworzenia powiązanego z dystrofiną kompleksu białkowego. Przy dystrofii mięśniowej Duchenne’a zarówno dystrofina jak i powiązany z dystrofiną kompleks białkowy są nieobecne, co prowadzi do nadmiernej delikatności i przepuszczalności membrany, zaburzenia homeostazy wapnia i uszkodzeń oksydacyjnych. Te czynniki pełnią kluczową rolę w martwicy komórek mięśniowych. W trakcie postępowania choroby zdolność regeneracji mięśni wyczerpuje się i tkanki łączna oraz tłuszczowa stopniowo zastępują włókna mięśniowe.

DMD zaczyna się we wczesnym dzieciństwie i we wstępnej fazie może wystąpić opóźnienie w osiągnięciu etapów rozwoju takich jak siedzenie lub stanie bez wsparcia, chodzenie na palcach, trudność we wspinaniu się na schody lub podnoszeniu się z pozycji siedzącej (objaw Gowera) i powtarzające się upadanie prowadzące do częstszych incydentów złamań, m.in. bioder i kręgosłupa. Słabość jest bardziej widoczna w proksymalnych niż dystalnych mięśniach i w kończynach dolnych niż górnych. Dotknięci chorobą chłopcy mogą wykazywać opóźnienie w chodzeniu (po 18 miesiącu życia), któremu towarzyszy opóźnienie w mowie i w ogólnym rozwoju. Autyzm i problemy behawioralne, takie jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, niepokój, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne występują stosunkowo często. Nielezione dzieci z dystrofią mięśniową Duchenne’a rzadko nabywają zdolność do biegania lub skakania. Utrata niezależności chodzenia występuje pomiędzy 6 a 13 rokiem życia ze średnią 9,5 roku życia u pacjentów nie leczonych steroidami. Po utracie ruchomości szybko rozwija się przykurcz stawów i skolioza oraz osłabienie mięśni klatki piersiowej, które prowadzą do zaburzeń czynności płuc. Występuje stopniowa utrata funkcjonalności kończyn górnych, tułowia i szyi, znacząco wpływając na jakość życia pacjenta, opiekunów i rodziny.

We wczesnych latach nastoletnich mogą pojawić się objawy kardiomiopatii (uciążliwa tachykardia i niewydolność serca), które są stale obecne u osób po 20 roku życia. Pacjenci z DMD żyją krócej niż populacja generalna przy medianie długości życia wynoszącej ok. 30 lat. Nielezeni pacjenci umierają z powodu niewydolności oddechowej i kardiomiopatii.

² EPAR, Assessment report Agamree https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.02.2024].

Diagnostyka choroby nie zmieniła się od ostatniej dekady i obejmuje analizę obrazu klinicznego, historię rodzinną, badania laboratoryjne (kinaza kreatynowa osiąga poziom 100-200 razy ponad normę), badania genetyczne (MLPA – *multiplex-ligation dependent probe amplification* – dla delecji i duplikacji genu dystrofiny, a w przypadku negatywnego wyniku pełne sekwencjonowanie genomu i wykrycie pozostałych mutacji genetycznych przypisywanych DMD).

Obecnie dystrofia mięśniowa Duchenne'a pozostaje nieuleczalna. Głównym celem terapii DMD jest modyfikacja naturalnego przebiegu choroby i wydłużenie przeżycia. Leczenie obejmuje terapię z zastosowaniem glikokortykoidów, zapobieganie przykurczów i leczenie kardiomiopatii oraz niewydolności oddechowej. Dwie powszechnie używane w lekach do terapii pacjentów z DMD substancje kortykosteroidowe to prednizon i deflazakort. Dla subpopulacji pacjentów DMD, u których występuje mutacja nonsensowna tworząca kodon stop w mRNA dystrofiny, została warunkowo dopuszczona terapia atalurenem (Translarna).

W 2023 roku FDA dopuściło do obrotu lek Elevidys (delandistrogen mokseparwówek)³ będący pierwszą terapią genową stosowaną u osób w wieku od 4 lat z DMD z potwierdzoną mutacją w genie dystrofiny, natomiast w 2024 roku FDA dopuściło do obrotu lek Duvyzat (giwinostat)⁴, pierwszy niesteroidowy lek zatwierdzony do stosowania u pacjentów ze wszystkimi wariantami genetycznymi DMD. Substancje te nie są aktualnie zarejestrowane w UE.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Academy of Neurology, AAN (<https://www.aan.com/>);
- Fundacja StopDuchenne Poland (<https://stopduchenne.pl>);
- DMD Care UK (<https://dmdcareuk.org/clinical-recommendations>);
- The World Duchenne Organization, WDO (<https://www.worldduchenne.org/standards-of-care/>);
- Muscular Dystrophy Association, MDA (<https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/medical-management>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.02.2024 r., a zaktualizowano w dniu 28.01.2025 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie:

Przedstawione w przeglądzie wytyczne z USA (MDA 2020) oraz Organizacji Światowej (WDO 2018) powielają się i zostały opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Agamree, którego składnikiem aktywnym jest wamorolon. W dokumencie wytycznych z Wielkiej Brytanii (DMD Care 2023) wamorolon wymieniany jest razem z prednizolonem i deflazakortem jako zwykle stosowane schematy leczenia w DMD.

Wszystkie wyżej wymienione wytyczne przedstawiają terapię opartą głównie na leczeniu objawowym. Plan leczenia obejmuje rehabilitację, odpowiedni plan żywienia, terapię endokrynologiczną zależnie od stężenia hormonów i zaburzenia rozwoju fizycznego, leczenie potencjalnych złamań i osteoporozy. Zależnie od objawów stosowane są również terapie mające na celu leczenie niewydolności oddechowej i kardiomiopatii a dodatkowo zalecana jest suplementacja witaminą D.

Odnaleziono również starsze wytyczne z USA (AAN 2016), które dotyczą stosowania prednizonu i deflazakortu, szczegółowo opisując, która z substancji jest w jakim przypadku zalecana. W wytycznych m.in. rekomenduje się stosowanie prednizonu w celu poprawy siły i czynności płuc (Poziom B – Umiarkowane Dowody), czy deflazakortu w celu poprawy siły i funkcji motorycznych oraz opóźnienia utraty możliwości poruszania się o 1,4 do 2,5 roku (Poziom C – Słabe Dowody).

Jednym z ważniejszych elementów terapii, według przedstawionych wytycznych, jest stosowanie przez pacjentów z DMD glikokortykosteroidów. Przedstawione wytyczne opisują przyjmowanie prednizonu (lub prednizolonu) oraz deflazakortu. Przy terapii glikokortykosteroidami w przypadku wystąpienia u chłopców, zazwyczaj w wieku 12-14 lat, opóźnionego dojrzewania i hipogonadyzmu, prowadzona jest terapia substytucyjna hormonami płciowymi. W przypadku pogorszenia stanu zdrowia, umiarkowanej lub ciężkiej infekcji oraz niewydolności nadnerczy wytyczne zalecają włączenie hydrokortyzonu, równocześnie kontynuując podawanie przyjmowanych dotychczas kortykosteroidów.

³ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-certain-patients-duchenne-muscular-dystrophy> [03.02.2025].

⁴ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-nonsteroidal-treatment-duchenne-muscular-dystrophy> [03.02.2025].

Terapia glikokortykosteroidami ma na celu spowolnienie zaburzeń towarzyszących DMD. Według powyższych wytycznych nie ma w chwili obecnej żadnej skutecznej metody leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD Care UK, 2022). Wytyczne z USA uwzględniają stosowanie leków skutecznych przy występowaniu punktowych mutacji powodujących DMD. Są to Exondys (etaplirsen), stosowany u pacjentów, u których nie występuje ominięcie 51 eksonu genu dystrofiny, Vyondys (golodirsen), który omija ekson 53 i Vilterso (viltolarsen), który również omija ekson 53.

Według przedstawionych wytycznych, w Europie stosowany jest również ataluren, który jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania u pacjentów z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny od 2 roku życia.

Przedstawione w przeglądzie wytyczne z USA oraz Organizacji Światowej powielają się i zostały opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Agamree. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie leczenia objawowego oraz terapię glikokortykosteroidami (w tym prednizon, prednizolon, deflazakort). Zaktualizowane wytyczne pochodzące Wielkiej Brytanii dodatkowo uwzględniają również stosowanie wamorolonu.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Agamree (wamorolon) był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT w powyższym wskazaniu w ramach importu docelowego. Odnaleziono również inne substancje stosowane w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ICD-10: G71.0) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Agamree (wamorolon)				
69/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2024 z dnia 15.07.2024 roku	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2024/069/SRP/U_178_2_0240715_s_70_Agamree_va_morolonum_Duchenne'a_im_port_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Agamree (vamorolonum), zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych. Główne argumenty decyzji - Wamorolon we wskazaniu DMD jest obecnie w trakcie oceny Agencji dla technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności - publikacja planowana jest na marzec 2025 r. - Wamorolon jest zmodyfikowanym kortykosteroidem, ale złoty standard farmakoterapii – glikokortykosteroidy stosowane są w Polsce pozarejestacyjnie i nierefundowane. - Terapia wamorolonem jest terapią wysokokosztową, roczny koszt na pacjenta wynosi do 766 000 zł. - Finansowanie wamorolonu dla chorych z DMD wiąże się z szeregiem problemów organizacyjnych, wynikających z faktu, że rozpoznanie G71.0 w ICD-10 obejmuje także inne dystrofie mięśniowe. W związku z tym właściwym miejscem dla tych chorych są programy lekowe, gdyż pozwalają na zdefiniowanie precyzyjnych kwalifikacji do leczenia, przejrzyste raportowanie i możliwość audytu.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2024 z dnia 23.07.2024 roku	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych	https://bip.aotm.gov.pl/asset/s/files/zlecenia_mz/2024/069/REK/2024%20BP%20RP%20nr%2073_2024%20Agamree%20DMD%20do%20BIP.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Agamree (vamorolonum) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych. Uzasadnienie rekomendacji Biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, częściowe zaspokojenie potrzeby zdrowotnej, ograniczenia i niepewności wynikające z przeprowadzonych analiz, a także mając na uwadze fakt, iż finansowanie w imporcie docelowym uniemożliwia zdefiniowanie precyzyjnych kryteriów włączenia pacjentów do terapii oraz ścisłego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				WAM, Prezes Agencji rekomenduje jak na wstępie. Jednocześnie należy wskazać, że pełna ocena HTA, selekcja populacji, która najbardziej skorzysta z ocenianej technologii jak również negocjacja warunków finansowych mogłaby stwarzać warunki do rozważenia finansowania WAM ze środków publicznych.
Calcort (deflazakort)				
125/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017 z dnia 30.10.2017 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/SRP/U_42_473_stanowisko_120_CALCORT_deflazakort_import.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD), z jego ograniczeniem do drugiej linii leczenia u chorych, u których w pierwszej linii leczenia leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20%, w stosunku do wartości wyjściowych.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 67/2017 z dnia 07.11.2017 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/REK/RP_67_2017_Calcort.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie nie uzasadniają wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).
123/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2019 z dnia 19.08.2019 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/SRP/U_33_339_190819_s_74_CALCORT_deflazakort_import.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu. Przewlekłe podawanie glikokortykosteroidów stanowi podstawowe postępowanie objawowe u pacjentów z DMD. Dostępne w chwili obecnej dane naukowe nie udowadniają przewagi deflazakortu nad prednizonem w zakresie efektywności klinicznej jak również w aspekcie działań niepożądanych.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2019 z dnia 02.09.2019 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/REK/RP_72_2019_Calcort.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.
235/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2020 z dnia 27.01.2020 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/235/SRP/U_4_3_1_200127_s_11_CALCORT_deflazakort_i_mp_doc_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg dla pacjentów pediatrycznych we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Brak dowodów naukowych na wyższą skuteczność lub większe bezpieczeństwo deflazakortu w stosunku do powszechnie dostępnych preparatów kortykosteroidowych.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2020 z dnia 06.02.2020 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/235/REK/RP_11_2020_Calcort_TN.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				środków publicznych leku Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD, ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i>), u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej.
99/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2021 z dnia 19.07.2021 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/09/9/SRP/U_30_196_19072021_s_95_Calcort_deflazakort_import_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. Brak nowych dowodów naukowych, pozwalających jednoznacznie potwierdzić przewagę kliniczną deflazakortu nad dostępnymi odpowiednikami.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 95/2021 z dnia 26.07.2021 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/09/9/REK/2021_07_26_BP_Rekomendacja_95_2021_Calcort_DMD_import_BIP.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.
159/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2024 z dnia 02.12.2024 roku	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a	https://bip.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/159/SRP/U_326_2_0241202_s_137_Calcort_import_zacz_REO_PTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a. Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.23.2021, na podstawie którego wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2021 oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 95/2021 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. Główne argumenty decyzji • badania kliniczne wskazujące na porównywalny efekt deflazakortu i prednizonu/prednizolonu; • akceptowalne koszty terapii; • prawdopodobny korzystniejszy profil bezpieczeństwa.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 142/2024 z dnia 11.12.2024 roku	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a	https://bip.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/159/REK/2024%2012%2021%20BP%20RP%20nr%20142_2_024%20Calcort%20BIP.pdf	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a. Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) we tożsamym wskazaniu tj.: dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) były przedmiotem oceny Agencji i uzyskały negatywną rekomendację Prezesa w 2013 r., 2017 r. i w 2021 r. W rekomendacjach wskazywano m.in.: na niewystarczające lub niskiej jakości dowody naukowe co stanowiło istotne ograniczenie wnioskowania w zakresie skuteczności deflazakortu w porównaniu z prednizonem oraz prednizolonem. (...). Biorąc pod uwagę (...) nowe dowody naukowe w zakresie stosowania glikokortykosteroidów w DMD, a także Stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.
Dezacor (deflazakort)				
109/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2021 z dnia 24.08.2021 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) - leczenie pacjentów pediatrycznych	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/10/9/SRP/U_40_234_24082021_s_106_Dezacort_deflazac	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Dezacor (deflazakort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) - leczenie pacjentów pediatrycznych. Biorąc pod uwagę całość danych naukowych, rekomendacje wskazujące na możliwość stosowania deflazakortu u pacjentów z DMD, pozytywne stanowisko ekspertów klinicznych, wygodną formę podawania

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
			ort_import_zacz.pdf	w kroplach dla małych dzieci oraz niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie produktu leczniczego Dezacor za zasadne.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2021 z dnia 30.08.2021 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) - leczenie pacjentów pediatrycznych	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/109/REK/RP_106_2021_Dezaacor.pdf	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazacort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych. Biorąc pod uwagę(...), w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.
210/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 156/2024 z dnia 23.12.2024 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych"	https://bip.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/210/SRP/U_360_20241223_s_156_Dezaacor_import_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Dezacor (deflazacort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a. W roku 2021 wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 106/2021 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazacort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a - leczenie pacjentów pediatrycznych. Produkty lecznicze z deflazacortem nie są dopuszczone do obrotu w Polsce i terapia odbywa się z użyciem produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 163/2024 z dnia 30.12.2024 roku	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych	https://bip.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/210/REK/2024%2012%2030%20BP%20RP%20nr%20163_2024%20Dezaacor%20BIP.pdf	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazacort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a.
Translarna (ataluren)				
195/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2016 z dnia 05.12.2016 roku	„Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)” - program lekowy	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/195/SRP/U_43479_20161205_stanowisko_125_Translarna_125_mg.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren), 150 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN 59099912766591, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”. Proponowany koszt leczenia dystrofii mięśniowej typu nmDMD lekiem Translarna ponad trzydziestokrotnie przekracza próg ustawowy. Zdaniem Rady żadna tak kosztowna technologia nie powinna być refundowana, niezależnie od tego, jak mało liczna jest grupa pacjentów, u których ma ona być zastosowana.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2016 z dnia 05.12.2016 roku	“Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)” – program lekowy	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/195/SRP/U_43480_20161205_stanowisko_126_Translarna_250_mg.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren), 250 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN 5909991276607, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”. Proponowany koszt leczenia dystrofii mięśniowej typu nmDMD lekiem Translarna ponad trzydziestokrotnie przekracza próg ustawowy. Zdaniem Rady żadna tak kosztowna technologia nie powinna być refundowana, niezależnie od tego, jak mało liczna jest grupa pacjentów, u których ma ona być zastosowana.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2016 z dnia 05.12.2016 roku	“Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/195/SRP/U_43480_20161205_stanowisko_127_Translarna_1000mg.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren), 1000mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN 5909991276614, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
		(nmDMD) (ICD-10: G71.0)"	481_20161205_stanowisko_127_Translarna_1000_mg.pdf	mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)." Proponowany koszt leczenia dystrofii mięśniowej typu nmDMD lekiem Translarna ponad trzydziestokrotnie przekracza próg ustawowy. Zdaniem Rady żadna tak kosztowna technologia nie powinna być refundowana, niezależnie od tego, jak mało liczna jest grupa pacjentów, u których ma ona być zastosowana.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2016 z dnia 09.12.2016 roku	"Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)"	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/19_5/REK/RP_Translarna_75_2016_KW.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego • Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125mg • Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250mg • Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000mg W ramach programu lekowego "Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)." Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna we wnioskowanym wskazaniu.
92/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2019 z dnia 26.08.2019 roku	"Leczenie chorych z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD-10: G71.0)"	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/09_2/SRP/U_34_345_190826_s_75_TRANS_LARNA_ataluren_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Translarna (ataluren), granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 125mg, 30 sasz., EAN: 05909991276591; • Translarna (ataluren), granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 250mg, 30 sasz., EAN: 05909991276607; • Translarna (ataluren), granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 1000mg, 30 sasz., EAN: 05909991276614; w ramach programu lekowego "Leczenie chorych z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD-10: G71.0)". Biorąc pod uwagę brak przekonujących danych klinicznych dotyczących efektywności atalurenu w DMD, Rada nie rekomenduje finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu DMD.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 74/2019 z dnia 28.08.2019 roku	"Leczenie chorych z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD-10: G71.0)"	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/09_2/REK/RP_74_2019_Translarna.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren) we wskazaniu: "Leczenie chorych z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD-10: G71.0)". Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna we wskazaniu: "Leczenie chorych z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD-10: G71.0)".

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://bipold.aoth.gov.pl/> [dostęp: 23.10.2024].

Podsumowanie:

Substancja czynna wamorolon była oceniana w 2024 r. przez AOTMiT w zakresie wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego, jednakże lek nie uzyskał pozytywnej opinii Rady Przejrzystości ani rekomendacji Prezesa Agencji. Uzasadnieniem takiej decyzji są m.in. wysokie koszty terapii czy stosowanie glikokortykosteroidów jako złotego standardu farmakoterapii w Polsce. Przedmiotem oceny Agencji były również

dwie inne substancje, wskazane do stosowania w leczeniu DMD: deflazakort i ataluren. Produkt leczniczy Translarna (ataluren) był dwukrotnie poddawany ocenie we wskazaniu: leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną, jednakże w obu przypadkach Prezes Agencji nie rekomendował objęcia preparatu refundacją. Ocenie Agencji została także poddana substancja deflazakort, będąca składnikiem dwóch produktów leczniczych różniących się sposobem podania. Preparat Dezacor (deflazakort) uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji do wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego dla populacji pediatrycznej. Natomiast produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był oceniany łącznie pięć razy, z czego cztery razy Prezes Agencji nie zarekomendował wydawania zgód na refundację ww. technologii, a za piątym razem na skutek nowych dowodów naukowych wydał rekomendację pozytywną.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - terapia glikokortykoidami: m.in. prednizon i deflazakort;
 - terapia mutacji nonsensownej: ataluren;
 - leczenie objawowe (m.in. leczenie kardiomiopatii);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - postępowanie rehabilitacyjne;
 - leczenie objawowe (zależnie od występujących zaburzeń, m.in. oddechowe, endokrynologiczne, psychospołeczne);
 - suplementowanie witaminy D;
 - terapia glikokortykoidami: m.in. prednizon, prednizolon, deflazakort, wamorolon;
 - leczenie w przypadku wystąpienia konkretnych mutacji: ataluren, etaplirsen, golodirsen, viltolarsen;
- wg wyników badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak; wg głównego badania rejestracyjnego: prednizon;

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 roku we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;

Komentarz Analityków

Spośród glikokortykosteroidów dostępnych w refundacji aptecznej, Pabi-Dexamethason (deksametazon) jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami⁵. Zważywszy na brak wymienionych konkretnych chorób, powyższe wskazanie może również obejmować DMD.

- w ramach programu lekowego B.130 „Leczenie chorych z Dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (ICD-10: G71.0)”:
 - ataluren;

⁵ https://leki.urpl.gov.pl/files/25_PabiDexamethason_tabl_1_500.pdf [dostęp: 15.04.2024].

Kryterium włączenia do programu stanowi obecność mutacji nonsensownej w genie dystrofiny, a więc jedynie część populacji (10-15%⁶) z ocenianego wskazania dla leku Agamree będzie mogła zostać do niego zakwalifikowana.

- w ramach chemioterapii: brak.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 2 odpowiedzi - od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii dziecięcej prof. dr hab. Justyny Paprockiej oraz Konsultanta Wojewódzkiego dr n. med. Elżbiety Czyżyk, które szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie:

Według prof. dr hab. Justyny Paprockiej, w Polsce każdego roku rodzi się 30-35 chłopców z DMD, a liczebność populacji w Polsce jest trudna do oszacowania i zgodnie z danymi epidemiologicznymi wynosi od 340 do 900 pacjentów. Zgodnie ze stanowiskiem dr n. med. Elżbiety Czyżyk liczba nowych zachorowań w Polsce w ciągu roku wynosi 30-40 przypadków, a obecna liczba chorych z DMD w Polsce to 350 osób.

Według dwóch ekspertów klinicznych, w ocenianym wskazaniu, obecnie stosowane technologie medyczne to glikokortykosterydy (prednizon, prednizolon, deflazakort). Wg opinii, do opcji terapeutycznych należą: postępowanie rehabilitacyjne oraz leczenie objawowe (zależnie od występujących zaburzeń, m.in. oddechowe, endokrynologiczne). Bardzo istotnym elementem postępowania terapeutycznego jest funkcjonalna rehabilitacja ruchowa. Dr n. med. Elżbieta Czyżyk przytoczyła również ataluren, jako aktualnie stosowaną technologię medyczną (dotyczy tylko pacjentów z mutacją nonsensowną). Terapia DMD ma charakter przewlekły i wieloletni. Leczenie powinno być kontynuowane bezterminowo, dopóki jest dobrze tolerowane i skuteczne.

Według dwóch ekspertów klinicznych leczenie DMD koncentruje się na ograniczaniu objawów postępującej choroby. Glikokortykosteroidy są stosowane w leczeniu DMD pozarejestryjnie i nie są refundowane w Polsce dla pacjentów w tym wskazaniu. Brak refundacji czy programu lekowego jest czynnikiem limitującym dostępność ocenianej technologii dla pacjentów z DMD. Wamorolon może zastąpić stosowane aktualnie standardowo glikokortykosteroidy z uwagi na mniejsze objawy uboczne przy porównywalnej skuteczności.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. Justyny Paprockiej efekty zdrowotne, które należy monitorować w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii to wydolność oddechowa, NSAA, PUL (*performance of upper limb*), u pacjentów chodzących samodzielnie TTRW, TTSTAND, TTCLIMB. Wskazano, że poza oceną skuteczności, bardzo ważnym elementem jest ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii tj. ocena możliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ocena masy ciała, BMI i wzrostu. Przy monitorowaniu leczenia do rozważenia dodatkowo densytometria.

W opinii prof. dr hab. Justyny Paprockiej rozwiązaniem dla stosowania ocenianej technologii w Polsce byłoby wprowadzenie programu lekowego dedykowanego dla dystrofii mięśniowej Duchenne'a (obecnie istniejący program lekowy dotyczy wyłącznie leczenia chorych z DMD spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny), w ramach którego finansowany byłby wamorolon.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). Ponieważ w bazie nie odnaleziono danych dla rozpoznania „dystrofia mięśniowa Duchenne'a”, a w przebiegu choroby może występować różny zakres objawów, spośród dostępnych wag niesprawności wybrano dwie opisujące dwa możliwe objawy odpowiadające DMD – jeden o najmniejszej, a drugi o największej dostępnej wartości wagi niesprawności.

Tabela 3. Wagi niesprawności

Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Umiarkowane upośledzenie ruchowe	Pacjent ma pewne trudności z poruszaniem się oraz z podnoszeniem i trzymaniem przedmiotów, ubieraniem	0,061 (0,04-0,089)

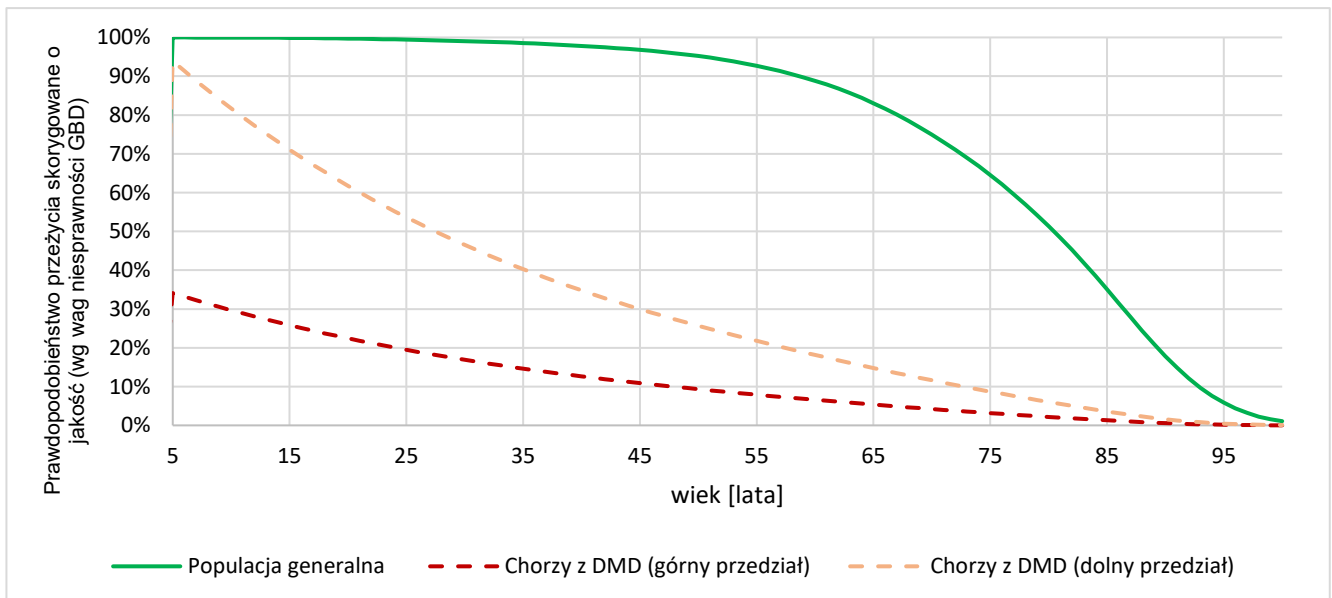
⁶Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 92/2019
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/092/AWA/ot.4331.19.2019_awa_translarna_14082019_bip.pdf
 21.02.2024]. [dostęp:

Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
	się i siedzeniem w pozycji wyprostowanej, ale jest w stanie chodzić bez pomocy.	
Poważne upośledzenie ruchowe, poważne problemy z oddychaniem i problemy z mową	Pacjent nie jest w stanie poruszać się bez pomocy i nie jest w stanie podnosić lub trzymać przedmiotów, ubierać się lub siedzieć w pozycji pionowej; ma trudności z mówieniem, a innym ciężko go zrozumieć; ma kaszel, świszczący oddech i duszności przez cały czas, czuje się zmęczony podczas odpoczynku i jest niespokojny.	0,659 (0,495-0,809)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 19.04.2024].

Schorzenie to ma podłoże genetyczne i występuje od urodzenia, natomiast pierwsze objawy choroby zaczynają być widoczne w pierwszych latach życia. W związku z powyższym jako początek choroby przyjęto wiek 5 lat (średnia wieku pacjentów z badania rejestracyjnego). Pacjenci z DMD żyją krócej niż populacja generalna i zgodnie z informacją zawartą w EPAR Agamree⁷ mediana długości życia wynosi ok. 30 lat. Górny przedział stanowi prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o wagę niesprawności dla poważnego upośledzenia ruchowego z poważnymi problemami z oddychaniem i problemami z mową, a dolny prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o wagę niesprawności dla umiarkowanego upośledzenia ruchowego. Należy zachować jednak dużą ostrożność w interpretacji przedstawionych danych, ponieważ pacjenci z DMD mogą doświadczać różnych objawów choroby w różnym nasileniu, a choroba ma charakter postępujący.

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe dla obu wag niesprawności w porównaniu do populacji generalnej.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a jest ciężkim, postępującym pediatrycznym schorzeniem nerwowo-mięśniowym, które jest ostatecznie śmiertelne. Występuje prawie wyłącznie u mężczyzn (recesywne zaburzenie sprzężone z chromosomem X), przy szacowanej częstości występowania wśród męskich urodzeń wynoszącej od 1 na 3500 do 1 na 9300 przypadków.

DMD zaczyna się we wczesnym dzieciństwie i we wstępnej fazie może wystąpić opóźnienie w osiągnięciu etapów rozwoju takich jak siedzenie lub stanie bez wsparcia, chodzenie na palcach, trudność we wspinaniu się na schody lub podnoszeniu się z pozycji siedzącej (objaw Gowera) i powtarzające się upadanie prowadzące do częstszych incydentów złamań, m.in. bioder i kręgosłupa.

We wczesnych latach nastoletnich mogą pojawić się objawy kardiomiopatii (uciążliwa tachykardia i niewydolność serca), które są stale obecne u osób po 20 roku życia. Pacjenci z DMD żyją krócej niż populacja generalna przy

⁷ EPAR Agamree https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.04.2024].

medianie długości życia wynoszącej ok. 30 lat. Nieleczeni pacjenci umierają z powodu niewydolności oddechowej i kardiomiopatii.

Wśród leków dopuszczonych do obrotu w ostatnich latach przez FDA jest lek Elevidys (delandistrogen mokseparwówek) będący pierwszą terapią genową stosowaną u osób w wieku od 4 do 5 lat z DMD z potwierdzoną mutacją w genie dystrofiny oraz lek Duvyzat (giwinostat), pierwszy niesteroidowy lek zatwierdzony do stosowania u pacjentów ze wszystkimi wariantami genetycznymi DMD. Substancje te nie są aktualnie zarejestrowane w UE.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, głównym celem terapii DMD jest modyfikacja naturalnego przebiegu choroby i wydłużenie przeżycia. Leczenie jest skoncentrowane na terapii glikokortykosteroidami (m.in. prednizon, deflazakort, wamorolon), rehabilitacji oraz leczeniu objawowym. Dodatkowo, wytyczne uwzględniają leki przy występowaniu konkretnych punktowych mutacji powodujących DMD, są to: ataluren, etaplirsen, golodirsen oraz viltolarsen.

Substancja czynna wamorolon była oceniana w 2024r. przez AOTMiT w zakresie wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego, jednakże lek nie uzyskał pozytywnej opinii Rady Przejrzystości ani rekomendacji Prezesa Agencji. Uzasadnieniem takiej decyzji są m.in. wysokie koszty terapii czy stosowanie glikokortykosteroidów jako złotego standardu farmakoterapii w Polsce. Przedmiotem oceny Agencji były również inne substancje, stosowane w leczeniu DMD, z których zarówno pozytywną opinię Rady Przejrzystości jak i rekomendację Prezesa Agencji do wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego otrzymał Calcort (deflazakort) i Dezacor (deflazakort). Wskazanie leku Dezacor dotyczy jedynie pacjentów pediatrycznych.

Aktualnie refundowaną opcją terapeutyczną w Polsce dla pacjentów z DMD jest ataluren dostępny w ramach programu lekowego dla subpopulacji pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny. Wskazane w wytycznych klinicznych leki glikokortykosteroidowe (m.in. prednizon) są stosowane i dostępne w refundacji aptecznej w Polsce w różnych wskazaniach, nie są one jednak zarejestrowane we wskazaniu do stosowania w DMD, ani refundowane *off-label*.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1 Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Agamree jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.

Z uwagi na fakt, iż w poprzednich opracowaniach Agencji, oceniających leki stosowane w DMD, zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji w Polsce z dystrofią mięśniową Duchenne'a, otrzymane dane włączono do poniższej analizy.

Tabela 4. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg ekspertów klinicznych oraz innych źródeł – na podstawie opracowań OT.4311.19.2019, OT.431.9.2019 oraz WS.4211.10.2024

Nr Analizy Agencji	Ekspert/Źródło danych	Oszacowanie
OT.4331.19.2019 ⁸	Katarzyna Kozłowska -Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych	"Liczba chorych ogółem – 900"
	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	"Dystrofia mięśniowa Duchenne'a jest chorobą genetyczną dotyczącą ok. 1 na 3500 chłopców, z tego u 10-15% zanik mięśni jest spowodowany specyficzną, tzw. nonsensowną mutacją w genie dystrofiny"
OT.4311.9.2019 ⁹	Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej	"Obecna liczba chorych w Polsce ok. 1500. Liczba zachorowań w Polsce w ciągu roku ok.60/rok. Ok. 60% jest leczone sterydami."
	Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi	"Liczba chorych ogółem – 580. Liczba chorych, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia – 288. Liczba chorych powyżej 5. roku życia, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia – 257."
WS.4211.10.2024 ¹⁰	Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska Konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	Liczba chorych w Polsce: „Dzieci: brak rejestru DMD/BMD; w stowarzyszeniach zrzeszonych jest aktualnie ok 600 chorych, ale nie są to wszyscy chorzy z DMD/BMD. Dorosli: brak informacji ilu jest w tej chwili dorosłych z DMD.” Liczba nowych zachorowań/ rok w Polsce: „Brak polskich" danych, ale wg Orphanet częstość DMD jest 1/3500-1/9300 urodzeń chłopców. Przyjmując śr. ok. 1/6000 urodzeń chłopców, należy wziąć pod uwagę, że długość życia w DMD wynosząca dwadzieścia kilka-trzydzieści kilka lat mogła się zmieniać w miarę poprawy opieki medycznej. Biorąc pod uwagę liczbę urodzeń w Polsce i długość życia chorych z DMD, można oszacować, że w tej chwili w Polsce jest ok. 500-750 chorych z DMD."

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 92/2019
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/092/AWA/ot.4331.19.2019_awa_translarna_14082019_bip.pdf [dostęp: 21.02.2024],
Raport Agencji do zlecenia nr 123/2019
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_\[deflazakort\]_Duchenne_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_[deflazakort]_Duchenne_BIP.pdf) [dostęp: 07.02.2024],
Raport Agencji do zlecenia nr 69/2024
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/RPT/WS.4211.10.2024%20Raport%20Agamree_DMD.pdf [dostęp:31.01.2025].

Według najnowszych dostępnych danych (2023 r.) liczba żywych męskich urodzeń w Polsce w 2023 roku wyniosła 139 446¹¹. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR częstość występowania DMD wynosi około od 1/3500 do 1/9300 męskich urodzeń.

⁸Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 92/2019
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/092/AWA/ot.4331.19.2019_awa_translarna_14082019_bip.pdf [dostęp: 21.02.2024].

⁹Raport Agencji do zlecenia nr 123/2019
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_\[deflazakort\]_Duchenne_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_[deflazakort]_Duchenne_BIP.pdf) [dostęp: 07.02.2024].

¹⁰Raport Agencji do zlecenia nr 69/2024
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/RPT/WS.4211.10.2024%20Raport%20Agamree_DMD.pdf [dostęp:31.01.2025].

¹¹<https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/CustomSelectData.aspx?s=uro&y=2023&t=00> [dostęp: 06.08.2024].

Tabela 5. Szacowana wielkość populacji docelowej wg danych na rok 2023

	Liczba nowych przypadków rocznie
Min nowych	15
Max nowych	40
Ogółem w populacji	27 (średnia)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W dokumencie EPAR Agamree podano medianę długości życia dla pacjentów z DMD wynoszącą 30 lat. Zakładając, iż w trakcie całego okresu trwania choroby pacjenci będą stosować ocenianą technologię (lek można stosować od 4 r.ż.), za czas leczenia przyjęto 26 lat (czas trwania choroby równy szacowanemu czasowi terapii). Na podstawie zapadalności oraz powyższych danych obliczono, że populacja w okresie stabilnym wyniesie 710 (390–1040) osób. Przedstawione oszacowanie należy traktować jako wariant maksymalny.

Należy zwrócić uwagę, że prognozowana liczba urodzeń żywych rocznie w latach 2023–2027 zmniejsza się z każdym kolejnym rokiem¹², oznacza to, że przy zachowanej tendencji spadkowej urodzeń żywych w Polsce, liczba nowych przypadków prawdopodobnie również będzie ulegała zmniejszeniu.

Według ChPL Agamree, lek stosowany jest tak długo, jak długo w ocenie lekarza wynikające z niego korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Należy więc spodziewać się kumulacji pacjentów i wzrostu wydatków związanych z leczeniem w kolejnych latach. Założono również, że wszyscy nowo zdiagnozowani pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 30 (20–40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja w skali roku w okresie stabilnym: 710 (390–1040; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Wykorzystując dane dotyczące populacji w Polsce oraz częstości występowania dystrofii mięśniowej Duchenne’a oszacowano liczbę nowych przypadków rocznie na około 30 (20–40) osób. Jako szacowany czas terapii przyjęto oszacowany na podstawie EPAR Agamree czas trwania choroby wynoszący 26 lat. Według ChPL Agamree, lek przeznaczony jest do długoterminowego stosowania, tak długo, jak w ocenie lekarza korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. W związku z powyższym nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach – szacowana populacja w skali roku w okresie stabilnym wynosi ok. 710 (390–1040) osób.

Przedstawione szacowania ekspertów podają liczbę osób chorych na DMD w Polsce w zakresie między 500 a 1500.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

¹² https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza_2023_2060.aspx [dostęp: 12.04.2024].

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji wamorolon przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań oceniających substancję czynną wamorolon we wskazaniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a, w rejestrze National Library of Medicine (clinicaltrials.gov), odnaleziono 7 badań klinicznych. 2 badania są w trakcie rekrutacji, a 5 jest zakończonych. Wyniki zakończonych badań są dostępne na stronie ClinicalTrials (brak wyników dla badania NCT05185622). Badania NCT02760277 oraz NCT03038399 stanowią odpowiednio rozszerzenie badania i przedłużoną, długoterminową fazę dla badania NCT02760264. Wszystkie obejmowały tę samą populację oraz taką samą interwencję i jej dawki. Badaniem rejestracyjnym dla leku Agamree jest badanie NCT03439670, które jako jedyne z odnalezionych badań uwzględniło porównanie z wybranym komparatorem. Badanie NCT06713135 jest badaniem fazy IV, które ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia wamorolonem, a koniec badania jest przewidziany na 2028 rok. Żadne z ww. badań nie było przeprowadzone w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Agamree (wamorolon) we wskazaniu leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.02.2024 r., a zaktualizowano w dniu 16.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci w wieku 4 lat i starsi z dystrofią mięśniową Duchenne'a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	wamorolon	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 artykuły¹³, odstąpiono natomiast od opisu dwóch z nich, ponieważ odnosiły się do głównego badania rejestracyjnego leku Agamree, a jedno stanowiło źródło danych uzupełniających. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Agamree.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
VB15-004 (NCT03439670) <i>Utkarsh 2024</i> Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: ReveraGen BioPharma, Inc.	Badanie: • badanie fazy IIb; • trójramienne; • randomizowane; • podwójnie zaślepienie; • wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, UE, Kanada, Australia, Izrael). Hipoteza: <i>Superiority</i> Okres obserwacji: • 1. okres leczenia: tygodnie 1 – 24; • okres przejściowy: tygodnie 25 – 28; • 2. okres leczenia: tygodnie 28 – 48; • okres zmniejszania dawki: tygodnie 49 – 52.	Do badania włączono chłopców z DMD między 4 a 7 rokiem życia, którzy nie byli leczeni kortykosteroidami. Uczestnicy zostali poddani randomizacji stratyfikowanej przez wiek badanych (<6 lat and ≥6 lat) i losowo przydzieleni do 1 z 6 grup badawczych w stosunku 2:2:1:1:1:1 w następujący sposób: • wamorolon 2 mg/kg – całe badanie; • wamorolon 6 mg/kg – całe badanie; • prednizon 0,75 mg/kg w 1. okresie leczenia, a następnie wamorolon 2 mg/kg w 2. okresie leczenia; • prednizon 0,75 mg/kg w 1. okresie leczenia, a następnie wamorolon 6 mg/kg w 2. okresie leczenia; • placebo w 1. okresie leczenia następnie wamorolon 2 mg/kg w 2. okresie leczenia; • placebo w 1. okresie leczenia następnie wamorolon 6 mg/kg w 2. okresie leczenia. Średnie dane populacji: • średnia wieku = 5,4 lat; • średni wzrost = 108,7 cm; • średnia masa ciała = 19,6 kg; • średnie BMI = 16,5 kg/m²; • 82.5% stanowiła rasa biała. Liczba pacjentów: • włączeni do badania n=121; • W 1. okresie leczenia n=117:	Interwencja: wamorolon • 1 grupa badanych – 2 mg/kg mc. raz na dobę przez cały okres badania; • 2 grupa badanych – 6 mg/kg mc. raz na dobę przez cały okres badania; • w dwóch grupach podawany od 28. tygodnia badania w dawce 2 mg/kg mc. raz na dobę; • w dwóch grupach podawany od 28. tygodnia badania w dawce 6 mg/kg mc. raz na dobę. Komparatory: • prednizon 0,75 mg/kg mc. raz na dobę w dwóch grupach badanych podawany przez pierwsze 24 tygodnie badania; • placebo w dwóch grupach badanych podawane przez pierwsze 24 tygodnie badania.	Pierwszorzędowy: • czas wstania z pozycji leżącej (ang. <i>Time to Stand test</i>, TTSTAND, wyrażony w szybkości – ang. <i>velocity</i>) – zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia (podniesienia na sekundę) w porównaniu wamorolonu 6 mg/kg z placebo. Drugorzędowe (wybrane): • czas wstania z pozycji leżącej (ang. <i>Time to Stand test</i>, TTSTAND, wyrażony w szybkości – ang. <i>velocity</i>) – zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia (podniesienia na sekundę) w porównaniu wamorolonu 2 mg/kg z placebo; • test 6-minutowego marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test</i>, 6MWT) – zmiana przebytego dystansu (m) w ciągu 6 minutowego spaceru, od punktu wyjściowego do 24. tygodnia w porównaniu wamorolonu (2 mg/ kg i 6 mg/kg) z placebo i prednizonem; • czas przejścia/przebiegnięcia 10 metrów (ang. <i>Time to Run/Walk 10 Meters Test</i>, TTRW, wyrażony w szybkości (ang. <i>velocity</i>) – zmiana szybkości przejścia/przebiegnięcia 10 metrów (m/s) od punktu wyjściowego do 24. tygodnia w porównaniu wamorolonu (2 mg/kg i 6 mg/kg) z placebo; • wynik NSAA (ang. <i>North Star Ambulatory Assessment</i>) – zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia dla wyniku całkowitego NSAA w porównaniu wamorolonu (2 mg/ kg i 6 mg/kg) z placebo;

¹³ Utkarsh J. Dang et.al., Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Controlled Trial, *Neurology* 2024; 102 (5) <https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/WNL.0000000000208112> [dostęp: 14.02.2024].
Michela Guglieri et.al., Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Clinical Trial, *JAMA Neurology* 2022;79(10):1005-1014 <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2795868> [dostęp: 14.02.2024].
Ahmet A. et. al., Adrenal Suppression From Vamorolone and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2b Clinical Trial, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024, 00, 1–11 <https://academic.oup.com/jcem/article/110/2/334/7726944> [dostęp: 16.01.2025].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		- grupa placebo n=28; - grupa prednizon n=31; - grupa wamorolon 2 mg/kg n=30; - grupa wamorolon 6 mg/kg n= 28; 1. okres ukończyło n=114. W 2. okresie leczenia n=114: - grupa wamorolon 2 mg/kg n=28; - grupa wamorolon 6 mg/kg n=28; - grupa placebo/wamorolon 2 mg/kg n=14; - grupa placebo/wamorolon 6 mg/kg n=14; - grupa prednizon/wamorolon 2 mg/kg n=15; - grupa prednizon/wamorolon 6 mg/kg m=15. 2. okres ukończyło n=112.		- czas wspięcia się na 4 stopnie (ang. <i>Time to Climb Test</i>, TTCLIMB, wyrażone w szybkości – ang. <i>velocity</i>) – zmiana szybkości wspięcia się na 4 stopnie od punktu wyjściowego do 24. tygodnia w porównaniu wamorolonu (2 mg/ kg i 6 mg/kg) z placebo; - występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse events</i>, AEs), zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. <i>AEs of special interest/situations</i>, AESIs) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Agamree https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 09.02.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 09.02.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 8. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Agamree

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Chłopcy między 4 a 7 r. ż.	4.1 "(...) wskazany do stosowania (...) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych."
Rodzice lub opiekuni prawni uczestnika wyrazili pisemną świadomą zgodę związaną z wymogami i procedurami badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Prawidłowe lub jeśli nieprawidłowe to nieistotne klinicznie wyniki badań laboratoryjnych: - GGT; - kreatynina; - bilirubina całkowita; - witamina D.	Brak odniesienia w ChPL.
Masa ciała między 13,0 a 39,9 kg.	4.4 "Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym AGAMREE i w jego trakcie należy zapewnić dopasowane do wieku wskazówki żywieniowe, zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi zasad odżywiania się pacjentów z DMD."
Zdiagnozowane DMD definiowane jako jedno z poniższych: immunofluorescencja dystrofiny i/lub immunoblot wykazujący całkowity niedobór dystrofiny z obrazem klinicznym zgodnym z typową DMD;	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
- możliwa do zidentyfikowania mutacja w genie DMD, w której ramka odczytu została przewidziana jako "poza ramką" z obrazem klinicznym zgodnym z typową DMD; - kompletne sekwencjonowanie genu dystrofiny wykazało zmianę, która wyklucza produkcję białka dystrofiny, z obrazem klinicznym zgodnym z typową DMD.	
Samodzielność chodzenia bez urządzeń wspomagających i ukończenie TTSTAND bez pomocy w czasie <10 sekund podczas badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL.
Potwierdzona odporność na ospę wietrzną (przeciwciała lub przyjęcie co najmniej 2 dawek szczepionki).	4.4 „U pacjentów, którzy nie chorowali wcześniej na ospę wietrzną lub niezaszczepionych na tę chorobę, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym AGAMREE należy wykonać szczepienie przeciw wirusowi półpaśca.”
Uczestnik jest w stanie połykać tabletki.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik wraz z rodzicami/opiekunami będą przestrzegać planu podawania badanego leku i procedur badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Trwające lub przebiegające w przeszłości leczenie doustnymi glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (leczenie trwające mniej niż 1 miesiąc i zakończone co najmniej 3 miesiące przed przyjęciem pierwszej dawki preparatu w ramach badania, było rozważane indywidualnie, chyba że zostało przerwane ze względu na nietolerancję).	Brak odniesienia w ChPL.
Glikokortykosteroidy wziewne i/lub stosowane miejscowo były dozwolone, jeśli ich ostatnie użycie miało miejsce co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub jeśli były podawane w stabilnej dawce rozpoczynającej się co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku i przewidywanej do stosowania w tym schemacie dawkowania przez okres czas trwania badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Wystąpienie w przeszłości poważnych zaburzeń czynności nerek lub wątroby, cukrzycy, immunosupresji.	4.2 “Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie powinni być leczeni wamorolonem.” 4.4 “U pacjentów długotrwale leczonych wamorolonem należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.”
Pierwotny hiperaldosteronizm w wywiadzie.	Brak odniesienia w ChPL.
Historia wystąpienia objawowej kardiomiopatii (bezoobjawowa kardiomiopatia nie była wykluczająca) lub przewlekłego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego lub wirusowego.	4.4 “Supresja odpowiedzi zapalnej i czynności układu odpornościowego może zwiększać podatność na zakażenia i ich nasilenie. Może dojść do aktywacji utajonych zakażeń lub zaostrzenia współistniejących zakażeń.” 4.4 “Należy monitorować rozwój zakażeń. U pacjentów z objawami zakażenia podczas długotrwałego leczenia wamorolonem należy stosować strategię diagnostyczne i terapeutyczne.”
Stosowanie leków działających na receptory mineralokortykoidowe, takie jak spironolakton, eplerenon, kanrenon, prerenon lub meksrenon w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	4.5 “Wamorolon działa jako antagonist receptoru mineralokortykoidowego. Stosowanie wamorolonu w skojarzeniu z antagonistą receptora mineralokortykoidowego może zwiększać ryzyko wystąpienia 7 hiperkaliemii. Nie zaobserwowano przypadków hiperkaliemii u pacjentów stosujących wamorolon w monoterapii lub w skojarzeniu z eplerenonem lub spironolaktonem. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w ciągu miesiąca po rozpoczęciu stosowania skojarzenia

Badanie rejestracyjne	ChPL
	wamorolonu z antagonistą receptora mineralokortykoidowego. W przypadku hiperkaliemii należy rozważyć zmniejszenie dawki antagonisty receptora mineralokortykoidowego.”
Przyjmowanie w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania jakichkolwiek leków wskazanych w DMD, w tym Exondys 51 i Translarna.	Brak odniesienia w ChPL.
Przyjmowanie w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania preparatu Idebenon.	Brak odniesienia w ChPL.
Przyjmowanie w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania preparatów ziołowych wpływających na funkcjonowanie mięśni.	Brak odniesienia w ChPL.
Przebycie ostrej choroby w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Alergia lub nadwrażliwość na badaną substancję lub elementy składowe.	4.3 „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)”
Ciężkie behawioralne lub kognitywne problemy, które wykluczają uczestnictwo.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsza historia medyczna lub wyniki badań, które mogą wpłynąć na bezpieczeństwo lub prawidłowe przeprowadzenie i ukończenie badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Przyjęcie w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku żywej szczepionki lub atenuowanej.	4.3 „Stosowanie szczepionek żywych lub atenuowanych w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie.”
Przyjmowanie w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku innego leku będącego w trakcie badań.	Brak odniesienia w ChPL.
Posiadanie rodzeństwa, które jest zapisane do jakiegokolwiek badania wamorolonu lub zamierza się zapisać.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze włączenie do badania.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Agamree https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 09.02.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 09.02.2024] i ChPL Agamree https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/agamree-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.02.2024].

Podsumowanie:

Do badania rejestracyjnego leku Agamree włączono chłopców w wieku od 4 do 7 lat ważących między 13,0 a 39,9 kg. W ChPL podano informację o stosowaniu leku u pacjentów mających 4 lata lub więcej, nie uwzględniono ich płci, ani dokładnej wagi. Uczestnicy dopuszczeni do badania rejestracyjnego musieli mieć potwierdzoną dystrofię mięśniową Duchenne’a. Badani musieli również samodzielnie chodzić i być w stanie wykonać TTSTAND bez pomocy w określonym czasie. Brak takich informacji w dokumencie ChPL. Z badania rejestracyjnego zostały wykluczone osoby poddawane terapii glikokortykosteroidami doustnymi,

z wyjątkiem osób, u których terapia trwała mniej niż miesiąc i skończyła się trzy miesiące przed rozpoczęciem badania. Glikokortykosteroidy wziewne lub stosowane miejscowe zależnie od okresu i sposobu przyjmowania nie stanowiły podstawy do wykluczenia. Przyjmowanie innych leków w stosowanych w terapii DMD również wykluczało z udziału w badaniu. Kandydaci do badania, u których w przeszłości wystąpiły poważne zaburzenia czynności nerek lub wątroby, cukrzyca lub immunosupresja nie zostali dopuszczeni do badania. W ChPL również jest zawarta informacja, że pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni wamorolonem, a u osób długotrwale nim leczonych należy kontrolować poziom glukozy. Pacjenci nie mogli także miesiąc przed badaniem przyjmować leków działających na receptory mineralokortykoidowe, co w Charakterystyce Produktu Leczniczego zostało szerzej wyjaśnione. Kandydaci do badania nie mogli również mieć historii wystąpienia kardiomiopatii, lub przewlekłych zakażeń oraz hiperaldosteronizmu. Kryteria wykluczenia były znacznie szerzej opisane w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego VBP15-004.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Podsumowanie:

Przeprowadzono ocenę jakości badania VBP15-004 z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. Oceniono, że istnieją pewne zastrzeżenia w ocenie ryzyka błędu systematycznego w badaniu VBP15-004 ze względu na sposób przeprowadzania procesu randomizacji oraz możliwość błędu przy pomiarze punktu końcowego. W pozostałych 3 z 5 domen ryzyko oceniono jako niskie.

5.5.2 Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym VB15-004 dla leku Agamree (wamorolon) zastosowano dwa komparatory, placebo (2 grupy uczestników) i prednizon w dawce 0,75 mg/kg (2 grupy uczestników) (dawka została ustalona na podstawie wytycznych klinicznych), które były podawane przez pierwsze 24 tygodnie badania po czym zostały zastąpione wamorolonem w dawce 2 mg/kg lub 6 mg/kg. Prednizon jest stosowany w Polsce w różnych wskazaniach, nie jest on jednak zarejestrowany we wskazaniu do stosowania konkretnie w przypadku DMD. Nie ma więc w Polsce refundowanego leku glikokortykosteroidowego zarejestrowanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a, ani refundowanego *off-label*. Aktualnie w ramach programu lekowego refundowany jest ataluren, dostępny tylko w subpopulacji pacjentów z mutacją nonsensowną genu dystrofiny. Pozostałe zalecane terapie bazują na leczeniu objawowym, takim jak np. fizjoterapia.

5.5.3 Opis punktów końcowych

Badanie VB15-004:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- jakości życia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- wyleczenia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- zastępczych punktów końcowych:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej po 24 tygodniach leczenia dla następujących parametrów:
 - pierwszorzędowy punkt końcowy – czas wstania z pozycji leżącej (ang. *Time to Stand test*, TTSTAND, wyrażony w szybkości – ang. *velocity*) – zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia (podniesienia na sekundę) w porównaniu wamorolonu 6 mg/kg z placebo; stanowi wczesny czynnik prognostyczny dla postępu choroby i utraty zdolności chodzenia pacjentów z DMD. Wyrażony jest liczbą sekund potrzebną na wstanie z pozycji leżącej bez pomocy;

- drugorzędowe punkty końcowe, w określonej w badaniu kolejności hierarchicznej:
 - czas wstania z pozycji leżącej (ang. *Time to Stand test*, TTSTAND, wyrażony w szybkości – ang. *velocity*) – zmiana od punktu wyjściowego do 24. tygodnia (podniesienia na sekundę) w porównaniu wamorolonu 2 mg/kg z placebo;
 - test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*, 6MWT) – zmiana przebytego dystansu (m) w ciągu 6 minutowego spaceru, od punktu wyjściowego do 24. tygodnia dla wamorolonu 6 mg/kg w porównaniu z placebo; za pomocą sześciominutowego testu oceniane są funkcjonalna wydolność wysiłkowa i mobilność. 6MWT jest miarą tego, jak daleko pacjent jest w stanie przejść w ciągu sześciu minut po twardej, płaskiej powierzchni. Ocena ta jest zmodyfikowaną wersją testu 6MWT, dostosowaną do pacjentów z DMD;
 - test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*, 6MWT) – zmiana przebytego dystansu (m) w ciągu 6 minutowego spaceru, od punktu wyjściowego do 24. tygodnia dla wamorolonu 2 mg/kg w porównaniu z placebo;
 - czas przejścia/przebiegnięcia 10 metrów (ang. *Time to Run/Walk 10 Meters Test*, TTRW, wyrażony w szybkości – ang. *velocity*) – zmiana szybkości przejścia/przebiegnięcia 10 metrów (m/s) od punktu wyjściowego do 24. tygodnia dla wamorolonu 6 mg/kg w porównaniu z placebo; oceniany jako część NSAA;
 - czas przebiegnięcia/przejścia 10 metrów (ang. *Time to Run/Walk 10 Meters Test*, TTRW, wyrażony w szybkości – ang. *velocity*) – zmiana czasu przejścia/przebiegnięcia 10 metrów (m/s) od punktu wyjściowego do 24. tygodnia dla wamorolonu 2 mg/kg w porównaniu z placebo;
 - test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*, 6MWT) – zmiana przebytego dystansu (m) w ciągu 6 minutowego spaceru, od punktu wyjściowego do 24. tygodnia dla wamorolonu 6 mg/kg w porównaniu z prednizonem;
 - test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*, 6MWT) – zmiana przebytego dystansu (m) w ciągu 6 minutowego spaceru, od punktu wyjściowego do 24. tygodnia dla wamorolonu 2 mg/kg w porównaniu z prednizonem;
- pozostałe wybrane drugorzędowe punkty końcowe:
 - wynik NSAA (ang. *North Star Ambulatory Assessment*) dla wamorolonu 6 mg/kg w porównaniu z placebo – to skala oceny klinicznej zaprojektowana do pomiaru zdolności funkcjonalnych u poruszających się chłopców z DMD; składa się z 17 punktowanych elementów i 2 testów czasowych, w tym TTRW i TTSTAND;
 - wynik NSAA dla wamorolonu 2 mg/kg w porównaniu z placebo;
 - czas wspięcia się na 4 stopnie (ang. *Time to Climb Test*, TTCLIMB, wyrażone w szybkości – ang. *velocity*) – zmiana szybkości wspięcia się na 4 stopnie od punktu wyjściowego do 24. tygodnia w porównaniu wamorolonu 6 mg/kg z placebo; TTCLIMB mierzy czas (w sekundach) potrzebny pacjentowi na pokonanie czterech stopni, zaczynając i kończąc w pozycji stojącej z rękami po bokach;
 - czas wspięcia się na 4 stopnie (ang. *Time to Climb Test*, TTCLIMB, wyrażone w szybkości – ang. *velocity*) – zmiana szybkości wspięcia się na 4 stopnie od punktu wyjściowego do 24. tygodnia w porównaniu wamorolonu 2 mg/kg z placebo;

Komentarz Analityków

Przedstawione powyżej punkty końcowe mimo, iż nie odnoszą się bezpośrednio do oceny jakości życia, ze względu na ich charakter (pomiaru sprawności) mogą odzwierciedlać poziom jakości życia badanego.

- bezpieczeństwa:
 - występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs), zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *AEs of special interest/situations*, AESIs) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAEs).

5.5.4 Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Agamree.
- W trakcie badania zgłoszono łącznie 733 odstępstwa od protokołu, w tym 82 istotne odstępstwa od protokołu. Łącznie odnotowano 271 odchyleń od protokołu związanych z COVID-19.

5.5.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie II fazy.
- Mało liczne grupy badane.
- Brak grupy kontrolnej w drugiej części badania (od 24. do 48. tygodnia).
- Brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia.
- Brak danych dotyczących bezpośredniego wpływu na jakość życia.
- Do badania włączono jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych na DMD, co utrudnia wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów poddanych już wcześniej terapii.
- Badanie dotyczyło tylko pacjentów w określonym wieku (między 4 a 7 r.ż., średnia = 5,4), podczas gdy choroba rozpoczyna się w bardzo wczesnym dzieciństwie, postępuje do końca życia.
- Brak porównania wamorolonu z prednizonem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.

5.5.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.
- Niewielki przedział wiekowy badanych pacjentów (między 4 a 7 r.ż., średnia = 5,4) utrudnia przełożenie wyników na rzeczywistą populację kwalifikującą się do leczenia.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo technologii lekowej Agamree we wskazaniu do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a u pacjentów w wieku 4 lat i starszych, oceniano w wieloośrodkowym badaniu RCT II fazy VBP15-004. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż badanie dotyczyło jedynie osób w określonym wieku (między 4 a 7 r.ż., średnia = 5,4), podczas gdy choroba rozpoczyna się w bardzo wczesnym dzieciństwie, postępuje do końca życia. Dodatkowym ograniczeniem jest mała liczebność w poszczególnych grupach badanych, brak porównania wamorolonu z prednizonem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia oraz brak grupy kontrolnej w drugiej części badania.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z metodyki badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długoterminowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne dowody skuteczności pochodzą z badania fazy 2b VBP15-004 (NCT03439670). Dodatkowe dane pochodzą z badań ustalających dawkę: VBP15-002 i VBP15-003 oraz VBP15-LTE. Ponadto, wyniki skuteczności z badania VBP15-004 po 48 tygodniach porównano z wynikami dwóch dopasowanych grup leczenia standardowego DMD, prednizonu i deflazakortu z badania FOR-DMD (Finding the Optimum Regimen for DMD). W związku z faktem, iż badania VBP15-002, VBP15-003, VBP15-LTE i FOR-DMD stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego VBP15-004, odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

Ze 121 zrandomizowanych pacjentów w badaniu VBP15-004, 117 przystąpiło do 1. okresu badania (24 tygodnie), z czego 30 osób otrzymywało wamorolon w dawce 2 mg/kg, 28 osób otrzymywało wamorolon w dawce 6 mg/kg, 29 otrzymywało placebo, a 31 osób otrzymywało prednizon w dawce 0,75 mg/kg. Do 2. okresu badania przystąpili wszyscy pacjenci, którzy ukończyli okres 1. (114 osób), z czego 28 osób otrzymywało wamorolon w dawce 2 mg/kg, 28 osób otrzymywało wamorolon w dawce 6 mg/kg, spośród 30 osób, które wcześniej otrzymywały prednizon teraz 15 przyjmowało wamorolon w dawce 2 mg/kg, a 15 wamorolon w dawce 6 mg/kg, a z 28 osób, które otrzymywało placebo, 14 przyjmowało wamorolon w dawce 2 mg/kg, a 14 wamorolon w dawce 6 mg/kg. 2. okres badania ukończyło 112 pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,5 miesiąca dla każdej z grup badanych. Ponad 90% uczestników w każdej grupie otrzymywało leczenie przez ≥ 6 miesięcy.

Poniżej przedstawiono średnie wartości dla punktów końcowych w punkcie wyjściowym.

Tabela 10. Charakterystyka uczestników na początku badania

Pomiar	Średnia wartość w punkcie wyjściowym (SD)			
	Wamorolon 6 mg/kg (n=28)	Wamorolon 2 mg/kg (n=30)	Placebo (n=28)	Prednizon (n=31)
Szybkość TTSTAND (podniesienie/sek.)	0,19 (0,06)	0,18 (0,05)	0,20 (0,06)	0,22 (0,06)
TTSTAND (sek.)	5,97 (1,991)	6,01 (2,406)	5,51 (1,578)* 5,58 (2,288)**	5,36 (1,948)# 4,53 (0,808)##
Dystans 6MWT (m)	313 (56)	316 (58)	355 (78)	343 (56)
Szybkość TTRW (m/sek.)	1,6 (0,4)	1,6 (0,3)	1,7 (0,3)	1,9 (0,4)
Wynik NSAA	18,9 (4,1)	17,2 (4,7)	18,9 (5,3)	21,2 (5,5)

* - wynik dla grupy placebo/wamorolon 2 mg/kg; ** - wynik dla grupy placebo/wamorolon 6 mg/kg; # - wynik dla grupy prednizon/wamorolon 2 mg/kg; ## - wynik dla grupy prednizon/wamorolon 6 mg/kg.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Agamree s. 61, 70-74 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 22.10.2024], Guglieri et.al., Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Clinical Trial, JAMA Neurology 2022;79(10):1005-1014 <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2795868> [dostęp: 22.10.2024], clinical trials <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 22.10.2024].

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych określonych w badaniu VB15-004.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu rejestracyjnym VBP15-004 była zmiana szybkości TTSTAND (czas do wstania, ang. *Time to stand test*) mierzona w podniesieniach na sekundę (ang. *rises/sec*) dla wamorolonu 6 mg/kg w porównaniu z placebo po 24 tygodniach badania w stosunku do wartości wyjściowej.

Dla wamorolonu 6 mg/kg średnia szybkość TTSTAND w 24. tygodniu wyniosła 0,242 podniesień na sekundę, co stanowiło poprawę o 0,054 podniesienia na sekundę w stosunku do punktu wyjściowego (0,186). U osób w grupie placebo szybkość TTSTAND wyniosła w 24. tygodniu 0,193 podniesień na sekundę co oznaczało pogorszenie w stosunku do punktu wyjściowego (0,200). Szczegółowe omówienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zmiana szybkości TTSTAND od punktu wyjściowego do 24 tygodnia w porównaniu wamorolonu 6 mg/kg i placebo

Szybkość TTSTAND (podniesień/sek.)	Placebo (N=28)	Wamorolon 6 mg/kg (N=28)
Punkt wyjściowy		
N	28	28
Średnia (SD)	0,200 (0,0642)	0,186 (0,0588)
Mediana	0,194	0,176
24 tydzień		
N	28	27
Średnia (SD)	0,193 (0,0918)	0,242 (0,0785)
Mediana	0,192	0,238
Zmiana od punktu wyjściowego w 24. tygodniu		
N	28	27
Średnia (SD)	-0,007 (0,0628)	0,054 (0,0666)
Mediana	-0,011	0,041
Analiza FDA		
95% CI	nd	0,0230; 0,0976
Wartość p	nd	0,0018
Analiza EMA		
95% CI	nd	0,0218; 0,0953
Wartość p	nd	0,0018

nd – nie dotyczy; CI – przedział ufności; SD – odchylenie standardowe; TTSTAND – czas wstania z pozycji leżącej.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Agamree s. 62 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 15.02.2024].

W pierwotnej analizie zmiany szybkości TTSTAND w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej wykazano istotną statystycznie różnicę w porównaniu z placebo (zmiana szybkości od wartości wyjściowej w grupie placebo i wamorolonu wyniosła odpowiednio: -0,007 i 0,054; $p=0,0018$). Poprawa szybkości TTSTAND w terapii wamorolonem w dawce 6 mg/kg została w badaniu uznana za klinicznie istotną, ponieważ jest większa niż MCID (ang. *Minimal clinically important difference*) dla TTSTAND, która wynosi 0,023 podniesień/sek.

W celu potwierdzenia wyników analizy pierwotnej przeprowadzono kilka analiz wrażliwości. Ogółem, analizy wrażliwości wskazały, iż pandemia COVID-19, brakujące dane i znaczące obserwacje nie wpłynęły na wyniki analizy pierwotnej w 24. tygodniu.

Komentarz Analityków

Ze względu na wyrażenie wyników TTSTAND w podniesieniach na sekundę, przedstawiono wyniki w sekundach, aby lepiej zobrazować zmianę od punktu wyjściowego.

Tabela 12. Średnie wartości dla TTSTAND w sekundach w grupie wamorolonu 6 mg/kg i placebo

TTSTAND (sek.)	Placebo (N=28)	Wamorolon 6 mg/kg (N=28)
Punkt wyjściowy (średnia)	5,0	5,37
24 tydzień (średnia)	5,18	4,13
Zmiana od punktu wyjściowego w 24. tygodniu (średnia)	0,18	-1,24

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych przedstawionych w Tabeli 11.

Dla wamorolonu 6 mg/kg po 24 tygodniach zaobserwowano poprawę w TTSTAND średnio o 1,24 sekund, natomiast w grupie placebo TTSTAND wydłużył się o 0,18 sekundy.

Istotność kliniczna pomiarów TTSTAND¹⁴:

- <5 sekund - sugeruje stabilność funkcjonalną;
- ≥5 sekund - wskazuje na upośledzenie funkcjonalne;
- ≥10 sekund - wykazano, że przewiduje ryzyko utraty poruszania się w ciągu kolejnych 2 lat.

Na podstawie powyższych norm można zauważyć, że wyniki pacjentów z obu grup w punkcie wyjściowym wskazywały na upośledzenie funkcjonalne. Po 24 tygodniach terapii, średnia pomiarów uczestników w grupie wamorolonu 6 mg/kg poprawiła się i wyniosła poniżej 5 sekund, tym samym sugerując dla tej grupy stabilność funkcjonalną.

Różnica jest bardziej znacząca, gdy zmiana wynosi od 5 do 4 sekund (tj. poprawa o 1/5 w stosunku do wartości wyjściowych) w porównaniu ze zmianą z 10 do 9 sekund (tj. poprawa o 1/10 w stosunku do wartości wyjściowej). Klinicznie znacząca 1-sekundowa zmiana TTSTAND z 5 do 4 sekund jest równoznaczna z poprawą TTSTAND o 0,05 podniesień/sekundę. Aby osiągnąć tę zmianę prędkości w stosunku do podstawowego czasu narastania wynoszącego 10 sekund, wymagana jest poprawa o 3,3 sekund¹⁵.

Drugorzędowe punkty końcowe

TTSTAND

Pierwszy drugorzędowy punkt końcowy to zmiana szybkości TTSTAND w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej dla wamorolonu 2 mg/kg w porównaniu z placebo. Dla wamorolonu 2 mg/kg średnia szybkość TTSTAND po 24 tygodniach leczenia poprawiła się o 0,041 podniesień na sekundę. Wykazano statystycznie istotną różnicę ($p=0,0196$). Szybkość TTSTAND wzrosła w grupie otrzymującej wamorolon w dawce 2 mg/kg z 0,184 do 0,225 podniesień/sek., a w grupie placebo nieznacznie spadła z 0,200 do 0,193 podniesień/sek. Poprawa szybkości TTSTAND w przypadku dawki 2 mg/kg została uznana za klinicznie istotną, ponieważ jest większa niż MCID dla TTSTAND (wynosząca 0,023 podniesień/sek). Analizy wrażliwości i pomocnicze dla szybkości TTSTAND w zmianie od wartości wyjściowej pod wpływem wamorolonu w dawce 2 mg/kg w porównaniu z placebo potwierdziły wyniki analizy pierwotnej.

Komentarz Analityków

Ze względu na wyrażenie wyników TTSTAND w podniesieniach na sekundę, analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić wyniki w sekundach, aby lepiej zobrazować zmianę od punktu wyjściowego.

Tabela 13. Średnie wartości dla TTSTAND w sekundach w grupie wamorolonu 2 mg/kg i placebo

TTSTAND (sek.)	Placebo (N=28)	Wamorolon 2 mg/kg (N=30)
Punkt wyjściowy (średnia)	5,0	5,43
24 tydzień (średnia)	5,18	4,44
Zmiana od punktu wyjściowego w 24. tygodniu (średnia)	0,18	-0,99

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych przedstawionych w Tabeli 11.

Dla wamorolonu 2 mg/kg po 24 tygodniach zaobserwowano poprawę w TTSTAND średnio o 0,99 sekund, natomiast w grupie placebo TTSTAND wydłużył się o 0,18 sekund.

Na podstawie odnalezionych dla TTSTAND norm można zauważyć, że wyniki pacjentów z obu grup w punkcie wyjściowym wskazywały na upośledzenie funkcjonalne. Po 24 tygodniach terapii, średnia pomiarów uczestników w grupie wamorolonu 2 mg/kg poprawiła się i wyniosła poniżej 5 sekund, tym samym sugerując dla tej grupy stabilność funkcjonalną. Poprawa zaobserwowana w grupie wamorolonu 6 mg/kg była jednak nieznacznie większa niż w grupie wamorolonu 2 mg/kg, co sugeruje większą skuteczność przy większej dawce leku.

6MWT

Drugi i trzeci z wcześniej określonych drugorzędowych punktów końcowych dotyczyły zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w dystansie 6MWT w 24. tygodniu dla wamorolonu 6 mg/kg i 2 mg/kg w porównaniu

¹⁴ McDonald et al., Evolution of time to stand velocity in glucocorticoid-using and non-using patients with DMD, Poster presented at PPMD Annual Conference, 2021 https://www.santhera.com/assets/files/content/scientific-literature/PPMDposter_NaturalEvolutionTTSTANDvelocity_FINAL.pdf [dostęp: 22.10.2024].

¹⁵Raport Agencji do zlecenia nr 69/2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/RPT/WS.4211.10.2024%20Raport%20Agamree_DMD.pdf [dostęp: 29.10.2024].

z placebo. U osób przyjmujących wamorolon w dawce 6 mg/kg odnotowano poprawę w 24. tygodniu o 28,8 m w stosunku do punktu wyjściowego (313 m). U osób przyjmujących wamorolon w dawce 2 mg/kg odnotowano poprawę w 24. tygodniu o 31,0 m w stosunku do punktu wyjściowego (316 m). W grupie przyjmującej placebo nastąpiło pogorszenie o 23,9 m w stosunku do punktu wyjściowego (355 m).

Wykazano statystycznie istotne różnice dla obu ramion leczenia wamorolonem w porównaniu z placebo (odpowiednio $p=0,0117$ dla grupy 6 mg/kg i $p=0,0112$ dla grupy 2 mg/kg). Dostarczone analizy wrażliwości wspierały analizy pierwotne, wykazując, że brakujące dane i metoda analizy nie miały wpływu na otrzymane wyniki.

Komentarz Analityków

W związku z brakiem informacji o zakresie norm dla badanego wskaźnika w badaniu rejestracyjnym, analitycy Agencji poszukiwali innych źródeł danych. Dla wskaźnika 6MWT uzyskiwane średnie wartości w populacji zdrowych chłopców są różne w zależności od wieku.

Tabela 14. Średnia 6MWT uzyskana w populacji zdrowych chłopców

Wiek	4*	5**	6***	7	8	9
6MWT m (SD)	383 (41)	478,0 (44,1)	511	554	603	624

* - dane pochodzą z publikacji Lammers et.al, The 6-minute walk test: normal values for children of 4–11 years of age, Archives of Disease in Childhood 2008; 93 <https://adc.bmj.com/content/93/6/464.full> [dostęp: 23.10.2024]; ** - dane pochodzą z publikacji Goemans et.al. Six-Minute Walk Test: Reference Values and Prediction Equation in Healthy Boys Aged 5 to 12 Years, Plos One 2013, 8(12): e84120 https://www.researchgate.net/publication/259588972_Six-Minute_Walk_Test_Reference_Values_and_Prediction_Equation_in_Healthy_Boys_Aged_5_to_12_Years [dostęp: 23.10.2024]; *** - dane dla wieku 6 i wyżej pochodzą z publikacji Vandoni et.al., Six minute walk distance and reference values in healthy Italian children: A cross-sectional study, Plos One 2018 <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205792> [dostęp: 23.10.2024].

Źródło: opracowanie własne na podstawie ww. publikacji.

Wyniki dla 6MWT w badaniu rejestracyjnym zostały przedstawione łącznie dla wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku (do badania włączono chłopców w wieku od 4 do 7 lat, średnia wyniosła 5,4 lat).

Dodatkowo zgodnie z informacją zawartą w Raporcie Agencji WS.4211.10.2024, u pacjentów z DMD za klinicznie istotną można uznać zmianę 6MWT w zakresie 20-30 metrów¹⁶. Biorąc pod uwagę powyższe, u pacjentów przyjmujących wamorolon w badaniu nastąpiła klinicznie istotna poprawa w zakresie wyników 6MWT.

TTRW

Czwarty drugorzędowy punkt końcowy dotyczył szybkości TTRW dla wamorolonu 6 mg/kg w porównaniu z placebo między wartością wyjściową (odpowiednio 1,6 i 1,7 m/sek.), a otrzymaną po 24 tygodniach. Zaobserwowano poprawę o 0,277 m/sek. w grupie wamorolonu i o 0,017 m/sek. w grupie placebo. Przeprowadzona analiza wykazała różnice istotne statystycznie ($p=0,0020$) oraz większą poprawę badanego wskaźnika w grupie wamorolonu w stosunku do placebo.

Ponieważ różnice wyników w analizie piątego (kolejność została określona w protokole badania) drugorzędowego punktu końcowego (szybkość TTRW wamorolonu 2 mg/kg w porównaniu z placebo) nie wykazały istotności statystycznej, nie przeprowadzono testów statystycznych dotyczących pozostałych punktów końcowych.

Komentarz Analityków

Analitycy Agencji nie odnaleźli informacji dotyczącej zakresu norm oraz znaczenia klinicznego zmian wartości ww. punktu końcowego. W związku z powyższym, interpretacja otrzymanych w badaniu wyników była niemożliwa.

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

Szybkość TTCLIMB wzrosła w każdej z grup wamorolonu i spadła w grupie placebo w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu. Poprawa szybkości TTCLIMB w grupach wamorolonu 2 mg/kg i 6 mg/kg była większa niż minimalna klinicznie istotna różnica.

¹⁶Raport Agencji do zlecenia nr 69/2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/RPT/WS.4211.10.2024%20Raport%20Agamree_DMD.pdf [dostęp: 29.10.2024].

Komentarz Analityków

Analitycy Agencji nie odnaleźli informacji dotyczącej zakresu norm oraz znaczenia klinicznego zmian wartości ww. punktu końcowego. W związku z powyższym, interpretacja otrzymanych w badaniu wyników była niemożliwa.

Wynik NSAA wzrósł w stosunku do wartości wyjściowej w grupach otrzymujących wamorolon i nieznacznie spadł w grupie placebo w 24. tygodniu. W punkcie wyjściowym dla grupy przyjmującej wamorolon 6 mg/kg średni wynik wyniósł 18,9 punktów, dla grupy wamorolonu 2 mg/kg 17,2 punktów, a dla grupy placebo 18,9 punktów. W każdej z grup wamorolonu w 24. tygodniu pacjenci uzyskali lepsze wyniki (około +3 punkty) co, zostało w badaniu uznane za znaczące klinicznie. W grupie placebo zaobserwowano pogorszenie wyniku (średnio o 0,2 punktu).

Komentarz Analityków

Istotność kliniczna dla wyników NSAA¹⁷:

Wyższy łączny wynik oznacza lepszą sprawność funkcjonalną. Najwyższy możliwy wynik różni się w grupach wiekowych, ponieważ wiek pacjenta określa poziom rozwoju, który można ocenić:

- 3 lata – najwyższy możliwy wynik to 16 (8 aktywności);
- 3,5 roku – najwyższy możliwy wynik to 26 (13 aktywności);
- 4-5 lat – najwyższy możliwy wynik to 34 (17 aktywności).

Wyniki dla NSAA w badaniu rejestracyjnym zostały przedstawione łącznie dla wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku (do badania włączono chłopców w wieku od 4 do 7 lat, średnia wyniosła 5,4 lat). Na podstawie powyższych norm można zauważyć, że poprawa o ok. 3 punkty oznacza poprawę o około 9% w stosunku do najwyższego możliwego wyniku dla dzieci od 4 r.ż. Wyniki uzyskane w 24. tygodniu są lepsze niż w punkcie wyjściowym, jednakże są w dalszym ciągu niższe od najwyższego wyniku dla tej grupy wiekowej.

Zgodnie z wynikami jednego z odnalezionych badań, minimalna klinicznie istotna różnica dla wartości NSAA u chłopców z DMD w wieku od 7 do 10 lat waha się od 2,3 do 3,5 punktu¹⁸.

W tabeli poniżej zamieszczono średnie zmiany od wartości wyjściowej po 24 tygodniach leczenia dla poszczególnych parametrów dla wszystkich badanych grup.

Tabela 15. Średnia zmiana szybkości TTSTAND oraz innych parametrów po 24 tygodniach w badanych grupach

Pomiar	Średnia zmiana od wartości wyjściowej po 24 tygodniach leczenia (SD)			
	Wamorolon 6 mg/kg	Wamorolon 2 mg/kg	Placebo	Prednizon
Szybkość TTSTAND (podniesienie/sek.)	0,054 (0,07)	0,041 (0,09)	-0,007 (0,06)	0,068
Dystans 6MWT (m)	28,8 (49,7)	31,0 (51,1)	-23,9 (59,6)	39,7
Szybkość TTRW (m/sek.)	0,277 (0,28)	0,160 (0,23)	0,017 (0,33)	bd
Wynik NSAA	3,2	3,0	-0,2	bd

bd – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Agamree s. 70-74 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.02.2024], Guglieri et al., Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Clinical Trial, JAMA Neurology 2022;79(10):1005-1014 <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2795868> [dostęp: 14.02.2024].

Porównanie wamorolonu z prednizonem tylko w niewielkim stopniu było uwzględnione w przyjętych w badaniu punktach końcowych. Nie przeprowadzono testów statystycznych dla punktów końcowych porównujących skuteczność wamorolonu i prednizonu (na podstawie uzyskanych danych liczbowych dla szybkości TTSTAND i dystansu 6 MWT można przypuszczać, że prednizon wykazuje większą skuteczność w porównaniu do wamorolonu). Należy mieć jednak na uwadze, iż w badaniu nie określono istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. Podczas gdy poprawa w stosunku do wartości wyjściowej w dystansie 6MWT w 24. tygodniu dla wamorolonu w dawce 6 mg/kg i 2 mg/kg była porównywalna w obu grupach, u osób leczonych prednizonem wykazano większą poprawę (o 39,7 m).

Dodatkowo, przeprowadzono ocenę skuteczności badanego leku po 48 tygodniach, kiedy wszyscy badani otrzymywali wamorolon. Badanie od 24. do 48. tygodnia nie obejmowało grupy kontrolnej, co utrudnia

¹⁷ https://www.sarepta.com/sites/sarepta-corporate/files/2021-04/Sarepta_NSAA_Fact_Sheet.pdf [dostęp: 22.10.2024].

¹⁸ Raport Agencji do zlecenia nr 69/2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/RPT/WS.4211.10.2024%20Raport%20Agamree_DMD.pdf [dostęp: 29.10.2024].

interpretację otrzymanych danych. Poprawa szybkości TTSTAND, szybkości TTRW i wyniku NSAA dla wamorolonu 6 mg/kg zaobserwowana po 24 tygodniach utrzymała się również po 48 tygodniach leczenia. Zaobserwowano ponadto poprawę dystansu 6MWT między 24 a 48 tygodniem badania dla wamorolonu 6 mg/kg. W przypadku parametrów dla wamorolonu 2 mg/kg, zaobserwowano spadek po 48 tygodniach w stosunku do wyników otrzymanych po 24 tygodniach leczenia. U badanych, którzy w pierwszej części badania otrzymywali prednizon, zaobserwowano niewielkie pogorszenie w badanych parametrach po przejściu na dawkę wamorolonu 6 mg/kg (za wyjątkiem TTCLIMB, dla którego szybkość minimalnie wzrosła) oraz znaczne pogorszenie przy dawkowaniu wamorolonu 2 mg/kg (oprócz wyniku NSAA, dla którego nie odnotowano różnicy)¹⁹.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Zintegrowana baza danych bezpieczeństwa wamorolonu obejmuje cztery badania kliniczne fazy 2a/b, jedno randomizowane badanie kontrolowane (z niekontrolowanym rozszerzeniem; VBP15-004) i trzy niekontrolowane badania otwarte (VBP15-002, VBP15-003 i VBP15-LTE).

Główny nacisk na ocenę bezpieczeństwa położono na pulę 1, która obejmowała dane z okresu 1. (24 tygodnie) z badania VBP15-004 dla wamorolonu w dawce 2 mg/kg, 6 mg/kg, placebo i prednizonu. Pula 2 zawierała dane populacji bezpieczeństwa leczonej wamorolonom bez porównania z próbą kontrolną (okres 2. badania VBP15-004 i sekwencyjne badania otwarte VBP15-002, VBP15-003 i VBP15-LTE). Pula 3 obejmowała dane wszystkich pacjentów leczonych wamorolonom w dowolnym badaniu DMD z zastosowaniem wielu dawek, w celu uwzględnienia długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wamorolonu obejmowała w sumie 163 pacjentów w wieku od 4 do <7 lat leczonych dawkami 2 mg/kg i 6 mg/kg.

W badaniach VBP15-002/-003/ -LTE, 48 pacjentów zostało poddanych randomizacji. Populacja bezpieczeństwa w badaniu -LTE obejmowała 46 pacjentów.

W puli 3, badania ukończyło 153 ze 163 uczestników (93,3%), którym podawano wamorolon w dawkach 2-6 mg/kg. Powodem przedwczesnego wycofania się z badania u 8 z 10 pacjentów była decyzja rodzica/opiekuna. Jeden pacjent w grupie otrzymującej wamorolon w dawce 6 mg/kg wycofał się z powodu zdarzenia niepożądanego (ang. *adverse event*, AE) (ostre zapalenie wątroby), a jeden wycofał zgodę. U 11 pacjentów (6,7%) zmniejszono dawkę z 6 mg/kg (w przypadku 10 z nich było to spowodowane zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem (TEAE) dotyczącym zwiększenia masy ciała). We wszystkich badaniach DMD mediana czasu trwania ekspozycji na wamorolon w dawce 2-6 mg/kg wynosiła 11 miesięcy.

Zdarzenia niepożądane

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE) w puli 1 była najniższa w grupie placebo, a następnie kolejno w grupie wamorolonu 2 mg/kg, prednizonu i wamorolonu 6 mg/kg (79,3%, 83,3%, 83,9% i 89,3%). Połowa wszystkich TEAEs w połączonej grupie wamorolonu 2-6 mg/kg była związana z badanym lekiem (odpowiednio 33,3% i 67,9% dla wamorolonu w dawce 2 mg/kg i 6 mg/kg). Dane te mogą wskazywać na zależność między dawką wamorolonu, a częstością występowania zdarzeń niepożądanych. U żadnego z pacjentów przyjmujących wamorolon nie wystąpiły ciężkie TEAEs lub TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia.

Znaczna większość wszystkich zaobserwowanych TEAEs miała łagodne nasilenie. Więcej umiarkowanych TEAEs wystąpiło w grupie przyjmującej prednizon w porównaniu do pozostałych grup.

Liczba zaobserwowanych najczęstszych TEAEs zgłaszanych przez >2% badanych w grupie wamorolonu 6 mg/kg w puli 1 była nieco większa w porównaniu do liczby zdarzeń odnotowanych w grupie prednizonu. Rodzaje TEAEs, które występowały najczęściej w puli 1 i puli 3 to infekcje i zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (Tabela 16 i Tabela 17).

¹⁹ Utkarsh J. Dang et.al., Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Controlled Trial, Neurology 2024; 102 (5) <https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/WNL.0000000000208112> [dostęp:14.02.2024].

Tabela 16. Wybrane najczęściej występujące grupy TEAE zgłaszane przez >2% badanych z grup wamorolonu w puli 1

Grupy TEAE	Pula 1				
	Placebo (N=29) n (%)	Prednizon 0,75 mg/kg (N=31) n (%)	Wamorolon 2 mg/kg (N=30) n (%)	Wamorolon 6 mg/kg (N=28) n (%)	Wamorolon 2 – 6 mg/kg (N=58) n (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 (24,1)	8 (25,8)	10 (33,3)	9 (32,1)	19 (32,8)
Infekcje i zakażenia	10 (34,5)	9 (29,0)	11 (36,7)	8 (28,6)	19 (32,8)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2 (6,9)	4 (12,9)	6 (20,0)	6 (21,4)	12 (20,1)
Zaburzenia endokrynne (cechy cushingoidalne)	0	7 (22,6)	2 (6,7)	8 (28,6)	10 (17,2)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aqamree-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 98-101 [dostęp: 20.02.2024].

W puli 1, klinicznie istotne TEAEs (zdefiniowane jako co najmniej umiarkowane w nasileniu lub prowadzące do wycofania się z badania lub ciężkie zdarzenie) były najczęściej obserwowane w grupie prednizonu (42%), następnie placebo (31%), wamorolonu 2 mg/kg (26,7%), a najrzadziej w grupie wamorolonu 6 mg/kg (14,3%). Większą liczbę TEAEs związanych z lekiem zaobserwowano w grupie wamorolonu 6 mg/kg i prednizonu (67,9% i 45,2%) niż w grupie placebo i wamorolonu 2 mg/kg (27,6% i 33,3%).

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w związku ze stosowaniem wamorolonu w dawce 6 mg/kg ($\geq 10\%$) były cechy cushingoidalne (28,6%), wymioty (14,3%), upadki (10,7%) wzrost masy ciała (10,7%), drażliwość (10,7%) i niedobór witaminy D (10,7%). W grupie prednizonu powyższe TEAEs występowały odpowiednio u 22,6%, 6,5%, 12,9%, 6,5%, 3,2% i 3,2% pacjentów.

Występowanie cech cushingoidalnych zaobserwowano z podobną częstością w grupie wamorolonu 6 mg/kg oraz prednizonu, jednakże ich rzadkie występowanie w grupie wamorolonu 2 mg/kg sugeruje zależność między występowaniem tych zdarzeń niepożądanych a dawką wamorolonu. Wystąpienie tych objawów ze zbliżoną częstością w grupie wamorolonu 6 mg/kg a prednizonu, którego dawka była znacznie mniejsza (0,75 mg/kg) może wskazywać na lepszy profil bezpieczeństwa wamorolonu w zakresie tych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo, przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa badanego leku po 48 tygodniach, kiedy wszyscy badani otrzymywali wamorolon. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas 48 tygodni leczenia wamorolonem były infekcje górnych dróg oddechowych (wamorolon 2 mg/kg 35,7%; wamorolon 6 mg/kg 14,3%), wymioty (wamorolon 2 mg/kg 21,4%; wamorolon 6 mg/kg 21,4%) oraz cechy cushingoidalne (wamorolon 2 mg/kg 14,3%; wamorolon 6 mg/kg 32,1%). Odsetek uczestników z co najmniej 1 AE związanym z lekiem zmniejszył się w obu grupach wamorolonu w okresie 2. w porównaniu z okresem 1. Odsetek uczestników z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym związanym z lekiem był nadal niższy w grupie otrzymującej wamorolon w dawce 2 mg/kg w porównaniu z grupą otrzymującą wamorolon w dawce 6 mg/kg w okresie 2. (odpowiednio 17,9% i 39,3%). Nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych po przejściu z prednizonu na którąkolwiek z dawek wamorolonu. Odnotowano mniejszą częstość występowania cech cushingoidalnych po pierwszych 6 miesiącach leczenia dawką 6 mg/kg (1 osoba w okresie 2. w porównaniu z 8 w okresie 1.). Cechy cushingoidalne nie były zgłaszane u uczestników przechodzących z prednizonu na wamorolon w dawce 2 mg/kg, a tylko 1 uczestnik zgłosił wystąpienie cech cushingoidalnych po przejściu z prednizonu na wamorolon w dawce 6 mg/kg. Zależność od dawki w przypadku zdarzeń związanych z cechami cushingoidalnymi może wydawać się wyższa w przypadku grupy otrzymującej wamorolon w dawce 6 mg/kg, jednakże przeprowadzono test Fishera post hoc, który nie wykazał istotności statystycznej ($p = 0,205$)²⁰.

²⁰ Utkarsh J. Dang et.al., Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Controlled Trial, Neurology 2024; 102 (5) <https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/WNL.0000000000208112> [dostęp: 14.02.2024].

Tabela 17. Wybrane najczęściej występujące TEAE zgłaszane przez >2% badanych z grup wamorolonu w puli 3

Grupy TEAE	Pula 3		
	Wamorolon 2 mg/kg (N=97) n (%)	Wamorolon 6 mg/kg (N=99) n (%)	Wamorolon 2 – 6 mg/kg (N=163) n (%)
Infekcje i zakażenia	46 (47,4)	43 (43,4)	74 (45,4)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	29 (29,9)	41 (41,4)	64 (39,3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	23 (23,7)	21 (21,2)	41 (25,2)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	16 (16,5)	25 (25,3)	39 (23,9)
Gorączka	20 (20,6)	14 (14,1)	33 (20,2)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	15 (15,5)	17 (17,2)	31 (19,0)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aqamree-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 98-101 [dostęp: 20.02.2024].

W puli 3 istotne klinicznie TEAEs wystąpiły u 34% i 40,4% uczestników w grupach odpowiednio wamorolonu 2 mg/kg i 6 mg/kg. Z zaobserwowanych istotnych klinicznie TEAEs jedynie przyrost masy ciała pojawiał się zauważalnie częściej w grupie wamorolonu 6 mg/kg (8,1%) w porównaniu do grupy 2 mg/kg (3,1%).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) zostały zdefiniowane na podstawie znanych działań niepożądanych glikokortykoidów przy użyciu szerokiej strategii wyszukiwania niestandardowych zapytań medycznych (CMQ) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Liczbę pacjentów z AESI w puli 1 i puli 3 przedstawiono w Tabeli 18. Ogólna częstość występowania AESI była wyższa w ciągu pierwszych 90 dni leczenia w obu grupach w puli 1 badania VBP15-004 w porównaniu do AESI występujących po 90 dniach leczenia. Na podstawie danych z puli 3, większość AESI miała początek w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Tabela 18. AESI: zdarzenia niepożądane leków glikokortykosteroidowych – populacja bezpieczeństwa pula 1 i pula 3

AESI	Pula 1					Pula 3		
	Placebo (N = 29) n (%)	Prednizon 0,75 (N = 31) n (%)	Wamorolo n 2 mg/kg (N = 30) n (%)	Wamorolo n 6 mg/kg (N = 28) n (%)	Wamorol on 2-6 mg/kg (N = 58) n (%)	Wamorolon 2 mg/kg (N = 97) n (%)	Wamorolo n 6 mg/kg (N = 99) n (%)	Wamorolo n 2-6 mg/kg (N = 163) n (%)
Łączna liczba AESI	20 (69,0)	24 (77,4)	20 (66,7)	22 (78,6)	42 (72,4)	69 (71,1)	80 (80,8)	126 (77,3)
Problemy behawioralne	4 (13,8)	10 (32,3)	5 (16,7)	6 (21,4)	11 (19,0)	20 (20,6)	24 (24,2)	42 (25,8)
Złamania kości	bd	bd	bd	bd	bd	2 (2,1)	7 (7,1)	8 (49)
Cechy cushingoidalne	0	7 (22,6)	2 (6,7)	8 (28,6)	10 (17,2)	5 (5,2)	14 (14,1)	19 (11,7)
Choroby cukrzycowe	1 (3,4)	3 (9,7)	0	1 (3,6)	1 (1,7)	1 (1,0)	10 (10,1)	11 (6,7)
Objawy żołądkowo-jelitowe	8 (27,6)	8 (25,8)	9 (30,0)	8 (28,6)	17 (29,3)	29 (29,9)	40 (40,4)	61 (37,4)
Nadciśnienie	0	1 (3,2)	1 (3,3)	0	1 (1,7)	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,8)
Immunosupresja	13 (44,8)	12 (38,7)	13 (43,3)	9 (32,1)	22 (37,9)	55 (56,70)	52 (52,5)	90 (55,2)
Inne zaburzenia nadnerczy	bd	bd	bd	bd	bd	1 (1,0)	3 (3,0)	4 (2,5)
Zmiany na skórze/włosach	2 (6,9)	4 (12,9)	3 (10,0)	1 (3,6)	4 (6,9)	5 (5,2)	6 (6,1)	11 (6,7)
Przyrost masy ciała	2 (6,9)	3 (9,7)	1 (3,3)	5 (17,9)	6 (10,3)	5 (5,2)	18 (18,2)	23 (14,1)

bd – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aqamree-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 105 [dostęp: 13.02.2024].

W puli 1 liczba zaobserwowanych AESI była podobna dla grupy prednizonu i wamorolonu 6 mg/kg (24 [77,4%] i 22 [78,6%]). Najczęściej występującym, szczególnie istotnym zdarzeniem niepożądanym w puli 1 była immunosupresja (odpowiednio u 38,7% w grupie prednizonu i 32,1% w grupie wamorolonu 6 mg/kg). Stwierdzono, że niektóre AESI dla zalecanej dawki wamorolonu 6 mg/kg występowały z częstością co najmniej w tym samym stopniu lub nawet nieco wyższą w porównaniu z prednizonem w kontrolowanym okresie badania, np. cechy cushingoidalne lub wzrost masy ciała.

Wamorolon powoduje zależną od dawki supresję nadnerczy łącznie z niskimi porannymi poziomami kortyzolu, która w puli 1 była nawet bardziej wyraźna niż w przypadku prednizonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

We wszystkich badaniach DMD nie odnotowano zgonów.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE) w badaniach klinicznych DMD była niska i żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem. Ogółem w puli 1 zgłoszono 8 SAEs u pacjentów otrzymujących wamorolon, natomiast w grupie prednizonu i placebo nie zgłoszono żadnego przypadku SAE w kontrolowanym okresie badania VBP15-004.

Nie zgłoszono żadnych SAE po zamianie prednizonu lub placebo na wamorolon.

Tabela 19. SAE w badaniach nad wamorolonem w DMD

Badanie	Uczestnik	Przyjmowana dawka	Zdarzenie
VBP15-004 część 1	283901	2 mg/kg	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit
VBP15-004 część 2	282702	6 mg/kg	Perforacja wyrostka robaczkowego
VBP15-004 część 2	283402	6 mg/kg	Astma
VBP15-003	231901	0,75 mg/kg	Zapalenie płuc
VBP15-003	233104	6 mg/kg	Odwodnienie
VBP15-003	233105	6 mg/kg	Skręt jąder; niedotlenienie
VBP15-LTE	230801	0,75 mg/kg	Zapalenie płuc
VBP15-LTE	232307	6 mg/kg	Mioglobinuria (2 zdarzenia)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aqamree-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 114 [dostęp: 13.02.2024].

Dyskontynuacja leczenia w związku ze zdarzeniami niepożądanymi

Trwale przerwanie leczenia we wszystkich badaniach występowało rzadko – u trzech z 163 pacjentów leczonych wamorolonem (pula 3) miały miejsce TEAE, które doprowadziły do odstawienia badanego leku. Obejmowały one osłabienie mięśni (z powtarzającymi się upadkami – uznane za niezwiązane z leczeniem), ostre zapalenie wątroby (uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem) oraz wzrost enzymów wątrobowych (uznane za związane z leczeniem). Oprócz tego, w grupie prednizonu jeden pacjent trwale przerwał leczenie ze względu na TEAE.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w związku ze stosowaniem wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę są cechy cushingoidalne (28,6%), wymioty (14,3%), wzrost masy ciała (10,7%) i drażliwość (10,7%). Reakcje te są zależne od dawki, zazwyczaj zgłaszane są w pierwszych miesiącach leczenia i zwykle ulegają zmniejszeniu lub ustabilizowaniu się wraz z upływem czasu podczas ciągłego leczenia.

Wamorolon powoduje supresję osi podwzgórze-przysadka-nadnercze, co jest skorelowane z dawką i czasem trwania leczenia. Ostra niewydolność nadnerczy (przełom nadnerczowy) to ciężkie działanie, które może wystąpić w okresie nasilonego stresu lub w przypadku nagłego zmniejszenia lub wycofania dawki wamorolonu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Tabela poniżej zawiera działania niepożądane u pacjentów leczonych w badaniu z grupą kontrolną placebo z udziałem pacjentów leczonych wamorolonem w dawce 6 mg/kg/dobę.

Częstość występowania zdefiniowano następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) (w tym przypadki odizolowane);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych wamorolonem w dawce 6 mg/kg/doba

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działanie niepożądane (preferowany termin)	Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	Cechy cushingoidalne	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała	Bardzo często
	Zwiększone łaknienie	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często
	Ból brzucha	Często
	Ból w nadbrzuszu	Często
	Biegunka	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często

Źródło: ChPL Agamree https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_pl.pdf, s. 8 [dostęp: 13.02.24 r.]

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych²¹ (URPL), na dzień 28.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Agamree (wamorolon).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS)²² na dzień 30.01.2025 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Agamree (wamorolon). Zidentyfikowano 365 przypadków działań niepożądanych, z czego 61 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 4 zgony). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (102), w tym: pogorszenie stanu (26) oraz osłabienie (17);
- badań diagnostycznych (85), w tym: zwiększenie masy ciała (51) oraz zmniejszenie masy ciała (18);
- zaburzeń psychiatrycznych (78), w tym: zaburzenia zachowania (14) oraz bezsenność (12);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (66), w tym: wymioty (18) oraz dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (15);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (64), w tym: upadek (12) oraz stosowanie pozarejestracyjne (10);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (50), w tym: wysypka (21) oraz świąd (10);
- infekcji i zakażeń (50), w tym: paciorkowcowe zapalenie gardła (8) oraz zapalenie nosogardzieli (4);
- zaburzeń układu nerwowego (40), w tym: ból głowy (17) oraz zawroty głowy (6).

W bazie EudraVigilance²³ do dnia 28.01.2025 r. odnotowano działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Agamree (83 przypadków) oraz substancji wamorolon (86 przypadki) i najczęściej (dla wamorolonu) dotyczyły one:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (29), w tym: postęp choroby (7) oraz osłabienie (5);

²¹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 28.01.2025].

²² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 30.01.2025].

²³ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 28.01.2025].

- infekcji i zakażeń (26), w tym: zapalenie płuc (10) oraz infekcja (4);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (22), w tym: upadek (7) oraz stosowanie pozarejestrowane (4);
- badań diagnostycznych (18), w tym: zmniejszenie masy ciała (4) oraz zwiększenie masy ciała (3);
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (15), w tym: zmniejszona mobilność (6) oraz osłabienie mięśni (3);
- zaburzeń układu nerwowego (14), w tym: ból głowy (5) oraz drgawki (3);
- zaburzeń psychiatrycznych (12), w tym: zaburzenia zachowania (3) oraz depresja (2);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9), w tym: mdłości (5) oraz biegunka (3).

W bazie VigiAccess²⁴ prowadzonej przez WHO, w dniu 28.01.2025 r. odnotowano 80 przypadków działań niepożądanych leku Agamree (wamorolon). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (29), w tym: zmęczenie (5) oraz pogorszenie stanu zdrowia (5);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (19), w tym: stosowanie pozarejestrowane (4) oraz upadek (4);
- zaburzeń psychiatrycznych (17), w tym: zaburzenia zachowania (5) oraz drażliwość (3);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (16), w tym: mdłości (5) oraz biegunka (4);
- badań diagnostycznych (16), w tym: zmniejszenie masy ciała (5) oraz zwiększenie masy ciała (5);
- zaburzeń układu nerwowego (13), w tym: ból głowy (5) oraz drgawki (2);
- infekcji i zakażeń (12), w tym: zapalenie nosogardzieli (2) oraz infekcja bakteryjna (1);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (11), w tym: wysypka (6) oraz świąd (2);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (10), w tym: zwiększenie apetytu (8) oraz zmniejszenie apetytu (1).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności:

Skuteczność w badaniu VBP15-004 oceniano po 24 tygodniach od rozpoczęcia badania. Punkty końcowe dotyczyły funkcji motorycznej pacjentów. Zmiana czasu wstania z pozycji leżącej (ang. *Time to Stand test*, TTSTAND, wyrażony w szybkości – ang. *velocity*) po 24 tygodniach w stosunku do punktu wyjściowego dla wamorolonu 6 mg/kg wykazała poprawę o 0,054 podniesień/sek. (zmniejszenie TTSTAND o 1,24 sekund), dla wamorolonu 2 mg/kg o 0,041 podniesień/sek. (zmniejszenie TTSTAND o 0,99 sekund). W grupie placebo szybkość nieznacznie spadła z 0,200 do 0,193 podniesień/sek. (zwiększenie TTSTAND o 0,18 sekund). Analiza zmiany szybkości TTSTAND dla wamorolonu 6 mg/kg i 2 mg/kg w porównaniu z placebo (odpowiednio pierwszorzędowy i pierwszy drugorzędowy punkt końcowy) wykazała różnice istotne statystycznie w obu przypadkach ($p=0,0018$ dla 6 mg/kg i $p=0,0196$ dla 2 mg/kg) oraz wskazała na większą skuteczność przy przyjmowaniu wamorolonu w większej dawce. Poprawa szybkości TTSTAND w terapii wamorolonem w dawce 6 mg/kg oraz 2 mg/kg została uznana ponadto za klinicznie istotną. W grupie przyjmującej prednizon zaobserwowano poprawę średnio o 0,068 podniesień/sek. w stosunku do punktu wyjściowego (0,22 podniesień/sek.).

W zakresie testu 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*, 6MWT) u osób przyjmujących wamorolon w dawce 6 mg/kg odnotowano poprawę w 24. tygodniu o 28,8 m w stosunku do punktu wyjściowego (313 m), natomiast u osób przyjmujących wamorolon w dawce 2 mg/kg odnotowano poprawę w 24. tygodniu o 31,0 m w stosunku do punktu wyjściowego (316 m). W grupie przyjmującej placebo w 24. tygodniu nastąpiło pogorszenie o 23,9 m w stosunku do punktu wyjściowego (355 m). Wykazano statystycznie istotne różnice dla obu ramion leczenia wamorolonem w porównaniu z placebo (odpowiednio $p=0,0117$ i $p=0,0112$).

W grupie przyjmującej prednizon zaobserwowano poprawę średnio o 39,7 m w stosunku do punktu wyjściowego (343 m). Zgodnie z informacją zawartą w Raplocie Agencji WS.4211.10.2024, u pacjentów z DMD za klinicznie istotną można uznać zmianę 6MWT w zakresie minimum 20-30 metrów. Biorąc pod uwagę powyższe, u pacjentów przyjmujących wamorolon w badaniu nastąpiła klinicznie istotna poprawa w zakresie wyników 6MWT.

Zaobserwowano poprawę czasu przejścia/przebiegnięcia 10 metrów (ang. *Time to Run/Walk 10 Meters Test*, TTRW, wyrażony w szybkości – ang. *velocity*) po 24 tygodniach terapii w stosunku do punktu wyjściowego o 0,277 m/sek. w grupie wamorolonu i o 0,017 m/sek. w grupie placebo. Wyniki analizy TTRW przeprowadzonej dla grup

²⁴ <https://vigiaccess.org/> [dostęp:28.01.2025].

wamorolonu 6 mg/kg i 2 mg/kg w porównaniu z placebo wskazują na większą poprawę parametru w grupie otrzymującej preparat wamorolonu w dawce 6 mg/kg ($p=0,0020$). Ze względu na brak informacji dotyczącej zakresu norm oraz znaczenia klinicznego zmian wartości ww. punktu końcowego, interpretacja otrzymanych wyników była niemożliwa.

Średni wynik NSAA (ang. *North Star Ambulatory Assessment*) w punkcie wyjściowym dla grupy przyjmującej wamorolon 6 mg/kg wyniósł 18,9 punktów, dla grupy wamorolonu 2 mg/kg 17,2 punktów a dla grupy placebo 18,9 punktów. W każdej z grup wamorolonu w 24. tygodniu pacjenci uzyskali lepsze wyniki (wzrost o ok. 3 punkty), co zostało w badaniu uznane za znaczące klinicznie. W grupie placebo zaobserwowano pogorszenie wyniku (średnio o 0,2 punktu).

Porównanie wamorolonu z prednizonem tylko w niewielkim stopniu było uwzględnione w przyjętych w badaniu punktach końcowych. Należy mieć jednak na uwadze, iż nie przeprowadzono w badaniu odpowiednich testów statystycznych. Z dostępnych danych wynika, iż uzyskane wyniki pomiarów (szybkość TTSTAND, dystans 6MWT) były lepsze w grupie prednizonu.

Dodatkowo, przeprowadzono ocenę skuteczności badanego leku po 48 tygodniach leczenia. Badanie od 24. do 48. tygodnia nie obejmowało jednak grupy kontrolnej, co utrudnia interpretację otrzymanych danych. Poprawa szybkości TTSTAND, szybkości TTRW i wyniku NSAA dla wamorolonu 6 mg/kg zaobserwowana po 24 tygodniach utrzymała się również po 48 tygodniach leczenia. Zaobserwowano ponadto poprawę dystansu 6MWT między 24. a 48. tygodniem badania dla wamorolonu 6 mg/kg. U badanych, którzy w pierwszej części badania otrzymywali prednizon, zaobserwowano niewielkie pogorszenie w badanych parametrach po przejściu na dawkę wamorolonu 6 mg/kg oraz znaczne pogorszenie przy otrzymywaniu wamorolonu 2 mg/kg.

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa:

Bezpieczeństwo technologii Agamree oceniano na podstawie wyników badań klinicznych, które zostały pogrupowane na trzy pule. Pula 1 obejmowała dane z 1 części badania VBP15-004 (wyniki po 24 tygodniach badania), do puli 2 włączono dane z 2. okresu badania VBP15-004 (wyniki po 48 tygodniach badania) oraz badań VBP15-002, VBP15-003 i VBP15-LTE. Pula 3 obejmowała dane wszystkich pacjentów leczonych wamorolonem w dowolnym badaniu DMD z zastosowaniem różnych dawek, w celu uwzględnienia długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

W puli 1, TEAEs występowały częściej w grupie wamorolonu 6 mg/kg niż prednizonu (odpowiednio 89,3% i 83,9%). U żadnego z pacjentów przyjmujących wamorolon nie wystąpiły ciężkie TEAEs. Najczęściej występujące TEAEs zgłaszane przez >2% badanych z grupy wamorolonu to zaburzenia żołądkowo-jelitowe i infekcje. Większą liczbę TEAEs związanych z badanym lekiem zaobserwowano w grupie wamorolonu 6 mg/kg i prednizonu (67,9% i 45,2%) niż w grupie placebo i wamorolonu 2 mg/kg (27,6% i 33,3%).

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs, które zostały uznane za związane z lekiem były objawyushingoidalne, przyrost masy ciała, ból brzucha, wymioty i drażliwość. Klinicznie istotne TEAEs najczęściej obserwowano w grupie prednizonu (42,0%), następnie placebo (31,0%), wamorolonu 2 mg/kg (26,7%), a najrzadziej w grupie wamorolonu 6 mg/kg (14,3%).

Występowanie cechushingoidalnych zaobserwowano z podobną częstością w grupie wamorolonu 6 mg/kg oraz prednizonu (odpowiednio u 28,6% i 22,6%). Mimo, że ich rzadkie występowanie w grupie wamorolonu 2 mg/kg (6,7%) sugeruje zależność między występowaniem tych zdarzeń niepożądanych a dawką wamorolonu, przeprowadzony post hoc test Fishera nie wykazał istotności statystycznej między dawką wamorolonu a występowaniem ww. zdarzeń.

Najczęściej występującym AESI była immunosupresja, której częstość występowania była podobna w grupie wamorolonu 6 mg/kg (78,6%) i prednizonu (77,4%).

Nie odnotowano żadnych zgonów. Częstość występowania SAEs w badaniach klinicznych DMD była niska i żaden z nich nie został uznany za związany z lekiem. Zgłoszono 8 SAEs u pacjentów otrzymujących wamorolon, natomiast w grupie prednizonu i placebo nie odnotowano żadnego przypadku SAEs. Częstość występowania trwałego przerwania stosowania badanego leku z powodu zdarzeń niepożądanych była niska we wszystkich grupach.

Ogólny profil bezpieczeństwa wamorolonu jest podobny do profilu prednizonu z pewnymi różnicami w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszane TEAEs w związku ze stosowaniem wamorolonu w dawce 6 mg/kg, występowały rzadziej w przypadku przyjmowania prednizonu. Dodatkowo, krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długoterminowych skutków stosowania wamorolonu.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1 Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Agamree: „Zalecana dawka wamorolonu wynosi 6 mg/kg mc. raz na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg. U pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg zalecana dawka wamorolonu wynosi 240 mg (co odpowiada 6 ml) raz na dobę. Dawkę dobową można zmniejszyć do 4 mg/kg mc./dobę lub 2 mg/kg mc./dobę w zależności od indywidualnej tolerancji produktu. Pacjenci powinni być leczeni najwyższą tolerowaną dawką w zakresie dawek”.
- Przyjęto dwie wartości w zakresie masy ciała: 20 kg (na podstawie średniej masy ciała z badania rejestracyjnego) oraz ≥ 40 kg (maksymalna możliwa dawka leku).
- Koszty komparatora użytego w badaniu (prednizon) obliczono w oparciu o cenę podaną w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 roku. Do wyliczeń przyjęto cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1 mg) substancji na podstawie wysokości limitu finansowania oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy. Należy zaznaczyć jednak, że nie jest on obecnie refundowany we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne’a.
- Oszacowanie kosztów komparatora użytego w badaniu dokonano w oparciu o dawkowanie zgodne z badaniem rejestracyjnym leku Agamree, gdzie zastosowana dawka prednizonu wynosiła 0,75 mg/kg mc./dobę.
- Na czas pobierania danych [redacted]
[redacted] Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę 1 mg substancji czynnej.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszty leków.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 31.01.2025.

7.2.2 Dane wejściowe

Tabela 21. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,21	Tabela nr 021/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-31
Dawka zalecana leku Agamree na podanie dla pacjentów o masie ciała 20 kg	120 mg/doba	ChPL Agamree
Dawka zalecana leku Agamree na podanie dla pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg	240 mg/doba	ChPL Agamree
Cena wamorolonu za mg [PLN]	[redacted]	[redacted]
Dawka prednizonu zalecana na podanie	0,75 mg/kg/doba	EPAR Agamree
Cena prednizonu za mg [PLN]	0,05	Obwieszczenie MZ z dnia 18.12.2024

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3 Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Agamree, zgodnie z dawkowaniem leku opisanym w ChPL oraz komparatora – zastosowanego w badaniu (prednizon).

Tabela 22. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg/kg]	Dawka dla masy ciała 20 kg [mg]	Dawka dla masy ciała ≥ 40 kg [mg]	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt na rok [PLN] dla dawki na 20 kg	Koszt na rok [PLN] dla dawki na 40 kg
1	2	3	4	5	6	$7=3 \times 5 \times 6$	$8=4 \times 5 \times 6$
wamorolon	6	120	240	365			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Oszacowanie rocznych kosztów komparatora z badania (prednizon)

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg/kg]	Dawka dla masy ciała 20 kg [mg]	Dawka dla masy ciała ≥ 40 kg [mg]	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt na rok [PLN] dla dawki na 20 kg	Koszt na rok [PLN] dla dawki na 40 kg
1	2	3	4	5	6	$7=3 \times 5 \times 6$	$8=4 \times 5 \times 6$
prednizon	0,75	15	30	365	0,05	274	548

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Oszacowane porównanie kosztów interwencji i komparatora z badania (prednizon) dla masy ciała 20 kg

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Agamree)		274	
Średni		274	
Maksymalny (+20% ceny Agamree)		274	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjentów o masie ciała 20 kg wynosi ok. [] PLN, a komparatora z badania (prednizon) wynosi ok. 270 PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a prednizonem wyniosła ok. [] PLN []

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjentów o masie ciała 40 kg wynosi ok. [] PLN, a komparatora z badania (prednizon) wynosi ok. 550 PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a prednizonem wyniosła ok. [] PLN []

Komentarz analityków

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego refundowany jest Translarna (ataluren) stosowany w subpopulacji pacjentów z mutacją nonsensowną genu dystrofiny. Lek Translarna może stanowić komparator dla leku Agamree dla części populacji chorych, w związku z czym oszacowano roczny koszt terapii wybranym komparatorem i porównano go z kosztem ocenianej technologii.

Założenia dla komparatora:

- Koszty wybranego komparatora (ataluren) obliczono w oparciu o cenę podaną w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024²⁵ roku. Do wyliczeń przyjęto cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1 mg) substancji na podstawie wysokości limitu finansowania. Ataluren jest refundowany w ramach programu lekowego dla pacjentów z DMD, u których obecna jest mutacja nonsensowna w genie dystrofiny, a więc stanowi on komparator jedynie dla części pacjentów z przedmiotowego wskazania.
- Na podstawie ChPL Translarna w oszacowaniach kosztów atalurenu przyjęto dawkę 40mg/kg/dobę²⁶. Koszty obliczono dla masy ciała wynoszącej 20 kg (średnia masa ciała z badania rejestracyjnego Agamree). Ze względu na dawkowanie zależne od masy ciała (w przypadku wamorolonu pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg otrzymują tę samą, maksymalną dawkę leku) odstąpiono od obliczenia kosztu atalurenu dla masy ciała ≥ 40 kg.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszty leków.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

²⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl](#) [dostęp: 27.01.2025].

²⁶ ChPL Translarna, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/translarna-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 15.04.2024].

Tabela 25. Oszacowanie rocznych kosztów wybranego komparatora (ataluren)

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg/kg]	Dawka dla masy ciała 20 kg [mg]	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt na rok [PLN] dla dawki na 20 kg
1	2	3	4	5	7=3×4×5
ataluren	40	800	365	3,57	1 042 440

80 Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Porównanie oszacowanych kosztów interwencji i wybranego komparatora (ataluren) dla masy ciała 20 kg

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Agamree)		1 042 440	
Średni		1 042 440	
Maksymalny (+20% ceny Agamree)		1 042 440	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjentów o masie ciała 20 kg wynosi ok. [redacted] PLN, a wybranego komparatora (ataluren) ok. 1,0 mln PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a atalurem wyniosła ok. [redacted] PLN [redacted]

7.3 Model farmakoekonomiczny

Nie dotyczy.

7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Agamree we wskazaniu leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.02.2024 r., a zaktualizowano w dniu 28.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Agamree, wamoronon, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla leku Agamree.

Tabela 27. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																		
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	<u>Populacja</u>: osoby w wieku co najmniej 4 lata, u których niedawno zdiagnozowano DMD i które nie były leczone. <u>Interwencja</u>: wamorolon. <u>Komparator</u>: SoC (prednizon i deflazakort). <u>Typ analizy</u>: analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>, CEA). <u>Instrument dzielenia ryzyka</u>: Program dostępu dla pacjentów (ang. <i>Patient Access Scheme</i>, PAS). <u>Horyzont czasowy</u>: 50 lat. <u>Źródła danych klinicznych</u>: 24-tygodniowa obserwacja z badania VISION-DMD (VB15-004). <u>Próg opłacalności</u>: 30 000 GBP/QALY.	wamorolon vs SoC (prednizon i deflazakort)	Analiza wnioskodawcy: Firma uwzględniła w swoim modelu koszty leków, stanu zdrowia i zdarzeń niepożądanych. - Przewidywana cena katalogowa wamorolonu wynosi 4 585,87 GBP (≈ 23 025,65 PLN*) za 100 ml zawiesiny doustnej 40 mg/ml (bez VAT; oświadczenie firmy). Wyniki wnioskodawcy: Tabela 1. Wyniki podstawowe z PAS <table><tr><th><u>Technologia</u></th><th><u>Łączny LYG</u></th><th><u>Łączne QALYs</u></th><th><u>Inkrementalny LYG</u></th><th><u>Inkrementalne QALY</u></th><th><u>ICER</u></th></tr><tr><td>wamorolon</td><td>28,71</td><td>7,19</td><td>0,39</td><td>2,76</td><td>bd</td></tr><tr><td>SoC</td><td>28,32</td><td>5,57</td><td>-</td><td>-</td><td>bd</td></tr></table> bd – brak danych Niepewności analizy: - zewnątrzna grupa oceniająca uznała strukturę modelu za odpowiednią w nawiązaniu do problemu decyzyjnego. Nie uważała, że podejście firmy do modelowania porównania z ramieniem mieszanym standardowej opieki było właściwe – grupa uznała, że zignorowano w ten sposób różnice w skuteczności i bezpieczeństwie prednizonu i deflazakortu. Komitet stwierdził, że ogólna struktura modelu była odpowiednia do podejmowania decyzji, ale że terapie powinny być porównywane ze sobą w pełnej analizie inkrementalnej; - komitet zauważył, że mediana oczekiwanego przeżycia osób z DMD wynosi około 30 lat, jednak model historii naturalnej (HERCULES) przewidywał dłuższą oczekiwaną długość życia. Komitet zauważył, że model mógł przeszacować oczekiwaną długość życia dla DMD. W odpowiedzi na konsultacje, firma zaktualizowała dane dotyczące śmiertelności w modelu. Zmieniono model, aby zastosować ryzyko śmiertelności na cykl. Firma zastosowała również minimalne ryzyko śmiertelności w oparciu o najwyższe ryzyko z modelu historii naturalnej lub danych z badania Broomfield et al. (2021), które dotyczyło oczekiwanej długości życia osób z DMD. Komisja stwierdziła, że zaktualizowana metoda firmy była wystarczająca do podjęcia decyzji, chociaż nadal wiązała się z niepewnością; - brak sekwencjonowania leczenia w modelowaniu; - brak dowodów na równoważność z prednizonem; - długoterminowe założenia dotyczące funkcji mięśni; - założenia dotyczące zdarzeń niepożądanych; - wyniki po zmniejszeniu dawki; - model historii naturalnej; - wartość użytkowa i założenia dotyczące wykorzystania zasobów. Wniosek: Komitet stwierdził, że wamorolon jest skutecznym lekiem w leczeniu DMD, ale jego względna skuteczność w porównaniu z innymi kortykosteroidami była wysoce niepewna. Uznał, że wamorolon może oferować istotne korzyści ze względu na możliwość zmniejszenia skutków ubocznych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów. Pacjenci i eksperci kliniczni wyjaśnili, że istnieje duża niezaspokojona potrzeba w tym obszarze. Komitet rozważył również stopień ciężkości DMD i zastosował wagę 1,7 dla QALYs. Stwierdzono, że najbardziej prawdopodobny ICER mieści się w zakresie, który NICE uważa za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. Komisja stwierdziła, że wamorolon jest opłacalną opcją leczenia – biorąc to pod uwagę, jest on zalecany w leczeniu DMD u osób w wieku 4 lat i starszych. Komisja stwierdziła, że akceptowalny ICER wynosiłby około połowy zakresu, który NICE uważa za efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS (od 20 000 do 30 000 GBP za zyskany QALY).	<u>Technologia</u>	<u>Łączny LYG</u>	<u>Łączne QALYs</u>	<u>Inkrementalny LYG</u>	<u>Inkrementalne QALY</u>	<u>ICER</u>	wamorolon	28,71	7,19	0,39	2,76	bd	SoC	28,32	5,57	-	-	bd
	<u>Technologia</u>	<u>Łączny LYG</u>	<u>Łączne QALYs</u>	<u>Inkrementalny LYG</u>	<u>Inkrementalne QALY</u>	<u>ICER</u>															
wamorolon	28,71	7,19	0,39	2,76	bd																
SoC	28,32	5,57	-	-	bd																

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy						
Scottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2025 Link	<u>Populacja:</u> nieleczeni glikokortykosteroidami chłopcy w wieku 4 lat i starsi z DMD. <u>Interwencja:</u> wamorolon. <u>Komparator:</u> Firma składająca wniosek uznała prednizon i deflazakort za najbardziej odpowiednie komparatory. <u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-utility analysis</i>, CUA). <u>Instrument ryzyka:</u> dzielenia Program dostępu dla pacjentów (ang. <i>Patient Access Scheme</i>, PAS) <u>Horyzont czasowy:</u> 95 lat. <u>Źródła danych klinicznych:</u> • badanie VISION-DMD; • badanie VBP15-LTE; • badanie FOR-DMD; • zestaw danych CINRG.	wamorolon vs prednizon oraz wamorolon vs deflazakort	<u>Analiza wnioskodawcy:</u> Cena katalogowa w Wielkiej Brytanii (bez VAT) za 100 ml 40 mg/ml wamorolonu wynosi 4 585,87 GBP (≈ 23 025,65 PLN*). <u>Przedstawiony koszt leczenia (bez uwzględnienia PAS):</u> • roczny koszt na pacjenta przy założeniu masy ciała > 40 kg i braku redukcji dawki: 100 155 GBP (≈ 502 878,26 PLN*); • roczny koszt na pacjenta przy założeniu masy ciała < 40 kg i braku redukcji dawki: 32 101 – 98 653 GBP (≈ 161 179, 12 – 495 336,71 PLN*) <u>Wyniki:</u> Tabela 2. Wyniki podstawowe z PAS <table><tr><th><u>Technologia</u></th><th><u>ICER (GBP/QALY)</u></th></tr><tr><td>wamorolon vs prednizon</td><td>15 247 GBP (≈ 76 555,19 PLN*)</td></tr><tr><td>wamorolon vs deflazakort</td><td>10 648 GBP (≈ 53 463,61 PLN*)</td></tr></table> <u>Niepewności analizy:</u> • Model ekonomiczny koncentrował się wyłącznie na pacjentach nieleczonych kortykosteroidami, z domyślnym założeniem, że wyniki uogólnią się na szerszą populację objętą zarejestrowanym wskazaniem. Model nie uwzględnia potencjalnych różnic w wynikach dla osób wcześniej leczonych kortykosteroidami, późniejszych opcji leczenia ani zmiany leczenia. Nie jest jasne, czy wyniki można uogólnić na wszystkich pacjentów w ramach zarejestrowanego wskazania. • W modelu ekonomicznym założono porównywalną skuteczność wamorolonu, prednizonu i deflazakortu, z tymi samymi prawdopodobieństwami przejścia zastosowanymi w modelu historii naturalnej projektu HERCULES dla każdego leczenia w pełnej dawce. Założenie to jest jednak niepewne. W badaniu VISION-DMD przetestowano wyższość obu dawek wamorolonu nad placebo, ale nie przeprowadzono żadnych formalnych testów statystycznych między jakąkolwiek grupą dawkowania wamorolonu i prednizonem. Ponadto brakowało bezpośredniego porównania z deflazakortem, a także długoterminowych danych dotyczących skuteczności dla wszystkich komparatorów. • Firma składająca wniosek założyła brak zmian w skuteczności, przy zmniejszeniu dawki wamorolonu z 6 mg/kg/dzień do 4 mg/kg/dzień, jednocześnie przyjmując zmniejszenie skuteczności w ramionach porównawczych. Takie podejście pozwoliło na uzyskanie trwałego efektu leczenia wamorolonem przy niższych kosztach. W przypadku komparatorów zastosowanie współczynnika ryzyka w celu uwzględnienia zmniejszonej skuteczności w modelu, prowadziło do zwiększonych kosztów i dłuższego czasu spędzonego w cięższych stanach zdrowia. Po wykluczeniu założenia obniżenia skuteczności prednizonu i deflazakortu (scenariusz 6 analizy wrażliwości), zaobserwowano znaczny wzrost ICER. <u>Wniosek:</u> Komitet rozważył korzyści wamorolonu w kontekście rozwiązań SMC, które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników efektywności kosztowej i zgodził się, że ponieważ wamorolon jest lekiem sierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność w modelu ekonomicznym. Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników procesu PACE, Komitet zaakceptował wamorolon do stosowania w NHSScotland. <u>Szacowany wpływ na budżet:</u> Firma składająca wniosek oszacowała, że będzie 77 pacjentów kwalifikujących się do leczenia wamorolonem w roku 1., wzrastając do 93 w roku 5. Szacowany wskaźnik przyjmowania leku wynosił 14% w 1. roku i 46% w 5. roku, przy wskaźniku przerwania leczenia wynoszącym 0,6% w roku 1., wzrastającym do 1,2% w roku 5. SMC nie jest w stanie opublikować wpływu na budżet PAS ze względu na kwestie poufności handlowej.	<u>Technologia</u>	<u>ICER (GBP/QALY)</u>	wamorolon vs prednizon	15 247 GBP (≈ 76 555,19 PLN*)	wamorolon vs deflazakort	10 648 GBP (≈ 53 463,61 PLN*)
	<u>Technologia</u>	<u>ICER (GBP/QALY)</u>							
wamorolon vs prednizon	15 247 GBP (≈ 76 555,19 PLN*)								
wamorolon vs deflazakort	10 648 GBP (≈ 53 463,61 PLN*)								

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Niemcy 2024 Link	Populacja: pacjenci w wieku 4 lat i starsi z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Źródła danych klinicznych: dokumentacja firmy farmaceutycznej przekazana w dniu 16.01.2024 r.	Brak	Koszty roczne terapii wamorolonem: Od 42 126,91 EUR (≈ 177 480,67 PLN**) do 140 423,02 EUR (≈ 591 602, 18 PLN**) w przeliczeniu na jednego pacjenta Komentarz: Informacje dostarczone przez firmę farmaceutyczną obejmują jedynie koszt leku i mieszczą się w górnej granicy. Biorąc pod uwagę średnią masę ciała 18,5 kg dla dzieci w wieku od 4 do 5 lat, dolna granica skutkuje wyższymi rocznymi kosztami terapii. Istnieją inne dodatkowe świadczenia z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego, których firma nie przewiduje w budżecie.

* Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 27.01.2025 r., wynoszącym: 1,00 GBP = 5,0210 PLN; 017/A/NBP/2025 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 28.01.2025];

** Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 31.01.2025 r., wynoszącym: 1,00 EUR = 4,2130 PLN; 021/A/NBP/2025 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 03.02.2025].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

Cena katalogowa leku Agamree w Wielkiej Brytanii wynosi ok. 4,6 tys. GBP (≈ 23 tys. PLN) (oceny NICE i SMC). Na podstawie analizy NICE Inkrementalne QALY dla wamorolonu w porównaniu z SoC wyniosło 2,76. Komitet uznał, że wamorolon jest skutecznym lekiem w leczeniu DMD, ze względu na potencjalną możliwość zmniejszenia skutków ubocznych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów, jednakże jego względna skuteczność w porównaniu z innymi kortykosteroidami jest wysoce niepewna.

W przeprowadzonej przez SMC analizie przedstawiono roczny koszt leczenia na pacjenta przy założeniu masy ciała > 40 kg i braku redukcji dawki, który wyniósł ok. 100 tys. GBP (≈ 503 tys. PLN) oraz roczny koszt na pacjenta przy założeniu masy ciała < 40 kg i braku redukcji dawki w wysokości ok. 32 – 99 tys. GBP (≈ 161 – 495 tys. PLN). Zgodnie z analizą, ICER (GBP/QALY) dla porównania wamorolonu z prednizonem wyniósł ok. 15 tys. GBP (≈ 77 tys. PLN), a w porównaniu z deflazakortem ok. 11 tys. GBP (≈ 53 tys. PLN). Pomimo pozytywnej rekomendacji szkocka agencja SMC wskazała niepewności modelu ekonomicznego.

W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem wamorolonu przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł od ok. 42 tys. EUR (≈ 177 tys. PLN) do ok. 140 tys. EUR (≈ 592 tys. PLN) na pacjenta.

7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Agamree (wamorolon) we wskazaniu leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.02.2024 r., a zaktualizowano w dniu 28.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Agamree i wamorolon. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Agamree

Organizacja, rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
All Wales Therapeutics and Toxicology Centre Walia 2023 Link	„Leczenie stanów zapalnych związanych z dystrofią mięśniową Duchenne'a”	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono ze względu na ocenę NICE
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	„Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a u osób w wieku 4 lat i starszych”	Pozytywna	Wamorolon jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u osób w wieku 4 lat i starszych. <u>Uzasadnienie</u> Obecne możliwości leczenia DMD są ograniczone. Kortykosteroidy, takie jak prednizon, są stosowane w celu spowolnienia postępu choroby. Dowody z badania klinicznego wskazują, że wamorolon poprawia funkcjonowanie mięśni w porównaniu z placebo. Nie ma jednak pewności jak dobrze działa w dłuższej perspektywie w porównaniu z obecnie dostępnymi kortykosteroidami. W porównaniu z prednizonem, dowody sugerują, że wamorolon ma prawdopodobnie mniej skutków ubocznych, choć nie jest pewne, w jakim stopniu. Biorąc pod uwagę ciężkość choroby oraz jej wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności dla wamorolonu mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym wamorolon jest zalecany.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2024 Link	„Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych”	Pozytywna	Na posiedzeniu w dniu 04.07.2024 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM), uzupełniając załącznik XII o informacje dotyczące uprawnień do świadczenia opieki z wykorzystaniem substancji czynnej wamorolon we wskazaniu zgodnym z tym przedstawionym w dopuszczeniu do obrotu. G-BA przeprowadziło ocenę korzyści i zleciło IQWiG ocenę informacji dostarczonych przez firmę farmaceutyczną, dotyczących kosztów leczenia i liczby pacjentów. <u>Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dotyczących wamorolonu:</u> Ogólna ocena wskazuje na niewymierną dodatkową korzyść dla pacjentów w wieku 4 lat i starszych z dystrofią mięśniową Duchenne'a, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na oszacowanie ilościowe.

Organizacja, rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2025 Link	"Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych"	Pozytywna	Wamorolon (Agamree) jest dopuszczony do stosowania w NHSScotland. <u>Uzasadnienie</u> Komitet rozważył korzyści wamorolonu w kontekście rozwiązań SMC, które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników efektywności kosztowej i zgodził się, że ponieważ wamorolon jest lekiem sierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność w modelu ekonomicznym. Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników procesu PACE, Komitet zaakceptował wamorolon do stosowania w NHSScotland. Decyzja SMC uwzględnia poufną zniżkę oferowaną przez firmę farmaceutyczną. SMC było bardziej elastyczne w podejmowaniu decyzji, ponieważ lek jest stosowany w rzadkich schorzeniach.
Haute Autorite de Sante (HAS) Francja 2024 Link	"Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych".	Pozytywna	Pozytywna opinia dla refundacji we wskazanym „Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych”. <u>Uzasadnienie</u> Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest umiarkowany, biorąc pod uwagę zaobserwowaną wielkość efektu, którego nie można porównać z prednizonem, przy czym profil bezpieczeństwa nie wydaje się być korzystniejszy niż w przypadku prednizonu. Komisja uważa, że Agamree nie zapewnia poprawy w porównaniu z produktami leczniczymi na bazie prednizonu stosowanymi poza wskazaniami rejestracyjnymi, ale zalecanymi w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a Komitet uważa, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu leczniczego Agamree są umiarkowane w zarejestrowanym wskazaniu. Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia Agamree zarówno do wykazu leków refundowanych dla pacjentów ambulatoryjnych, jak i do wykazu leków refundowanych dla pacjentów hospitalizowanych w ramach zarejestrowanego wskazania. <u>Zalecana stawka refundacji dla pacjentów ambulatoryjnych: 30%.</u>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Agamree odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (Wielka Brytania, Francja, Szkocja, Niemcy). NICE w swojej decyzji podkreśla, że brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo wamorolonu w dłuższej perspektywie. W porównaniu z prednizonem, dowody sugerują, że wamorolon ma prawdopodobnie mniej skutków ubocznych oraz poprawia funkcjonowanie mięśni w porównaniu z placebo. W swojej opinii, HAS zwrócił uwagę na brak dowodów na wyższą skuteczność wamorolonu nad prednizonem oraz podobny profil bezpieczeństwa obu leków. Stosunek skuteczności wamorolonu do działań niepożądanych jest umiarkowany. HAS zaleciło refundację na poziomie 30%. Na podstawie opinii SMC można przypuszczać, że wydana pozytywna rekomendacja wiąże się z akceptacją niekorzystnego modelu ekonomicznego. W swojej opinii G-BA także wskazuje na niewymierną dodatkową korzyść dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na oszacowanie ilościowe.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelowania farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany roczny koszt terapii lekiem Agamree w przeliczeniu na jednego pacjenta przy założeniu masy ciała 20 kg (średnia masa ciała z badania rejestracyjnego) wyniósł około [REDAKTOWANO] PLN. Oszacowana różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a prednizonem, tj. komparatorem zastosowanym w badaniu, który nie jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a, wyniosła ok. [REDAKTOWANO] PLN [REDAKTOWANO]

Oszacowany maksymalny roczny koszt terapii lekiem Agamree w przeliczeniu na jednego pacjenta (przy założeniu masy ciała ≥ 40 kg) wyniósł ok. [REDAKTOWANO] PLN.

Dodatkowo, oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a atalurenem, refundowaną w Polsce opcją terapeutyczną dla pacjentów z DMD, u których obecna jest mutacja nonsensowna w genie dystrofiny. Mutacja ta występuje w ok. 10-15% przypadków, a więc lek ten stanowi komparator jedynie dla części pacjentów z przedmiotowego wskazania. W przypadku atalurenu, różnica kosztów wyniosła ok. [REDAKTOWANO] PLN [REDAKTOWANO]

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla leku Agamree (Wielka Brytania, Szkocja i Niemcy).

Cena katalogowa leku Agamree w Wielkiej Brytanii wynosi ok. 4,6 tys. GBP (≈ 23 tys. PLN) (oceny NICE i SMC). Na podstawie analizy NICE Inkrementalne QALY dla wamorolonu w porównaniu z SoC wyniosło 2,76. Komitet uznał, że wamorolon jest skutecznym lekiem w leczeniu DMD, ze względu na potencjalną możliwość zmniejszenia skutków ubocznych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów, jednakże jego względna skuteczność w porównaniu z innymi kortykosteroidami jest wysoce niepewna.

W przeprowadzonej przez SMC analizie przedstawiono roczny koszt leczenia na pacjenta przy założeniu masy ciała > 40 kg i braku redukcji dawki, który wyniósł ok. 100 tys. GBP (≈ 503 tys. PLN) oraz roczny koszt na pacjenta przy założeniu masy ciała < 40 kg i braku redukcji dawki w wysokości ok. 32 – 99 tys. GBP (≈ 161 – 495 tys. PLN). Zgodnie z analizą, ICER (GBP/QALY) dla porównania wamorolonu z prednizonem wyniósł ok. 15 tys. GBP (≈ 77 tys. PLN), a w porównaniu z deflazakortem ok. 11 tys. GBP (≈ 53 tys. PLN). Pomimo pozytywnej rekomendacji szkocka agencja SMC wskazała niepewności modelu ekonomicznego.

W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem wamorolonu przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł od ok. 42 tys. EUR (≈ 177 tys. PLN) do ok. 140 tys. EUR (≈ 592 tys. PLN) na pacjenta.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Agamree odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (Wielka Brytania, Francja, Szkocja, Niemcy). NICE w swojej decyzji podkreśla, że brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo wamorolonu w dłuższej perspektywie. W porównaniu z prednizonem, dowody sugerują, że wamorolon ma prawdopodobnie mniej skutków ubocznych oraz poprawia funkcjonowanie mięśni w porównaniu z placebo. W swojej opinii, HAS zwrócił uwagę na brak dowodów na wyższą skuteczność wamorolonu nad prednizonem oraz podobny profil bezpieczeństwa obu leków. Stosunek skuteczności wamorolonu do działań niepożądanych jest umiarkowany. HAS zaleciło refundację na poziomie 30%. Na podstawie opinii SMC można przypuszczać, że wydana pozytywna rekomendacja wiąże się z akceptacją niekorzystnego modelu ekonomicznego. W swojej opinii G-BA także wskazuje na niewymierną dodatkową korzyść dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na oszacowanie ilościowe.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Mało liczne grupy badane.
- Krótki okres obserwacji w badaniu – brak informacji odnoszących się do długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Agamree.
- Brak porównania wamorolonu z prednizonem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.
- Brak grupy kontrolnej w drugiej części badania (od 24. do 48. tygodnia).
- W trakcie badania zgłoszono łącznie 733 odstępstwa od protokołu, w tym 82 istotne odstępstwa od protokołu. Łącznie odnotowano 271 odchyłeń od protokołu związanych z COVID-19.
- Brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia.
- Brak danych dotyczących bezpośredniego wpływu na jakość życia.
- Do badania włączono jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych na DMD, co utrudnia wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów poddanych już wcześniej terapii.
- Badanie dotyczyło tylko pacjentów w określonym wieku (między 4 a 7 r.ż., średnia = 5,4) podczas gdy wskazanie obejmuje pacjentów w wieku 4 lat i starszych.
- Niewielki przedział wiekowy badanych pacjentów utrudnia przełożenie wyników na rzeczywistą populację.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było przeprowadzane w warunkach polskich (ośrodki badawcze znajdowały się w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Kanadzie, Australii, Izraelu, Belgii, Czechach, Grecji, Holandii, Hiszpanii i Szwecji).
- Rasa biała stanowiła 82,5% badanej populacji.

8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana populacja docelowa w skali roku w okresie stabilnym (710) oraz nowe przypadki w roku (30) są oszacowaniem niedokładnym.

8.4 Niepewność założeń oceny ekonomicznej

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

- Nie dotyczy.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (krótki okres obserwacji, mało liczne grupy badane, brak grupy kontrolnej w drugiej części badania, brak punktów końcowych bezpośrednio oceniających wpływ interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby, wąski przedział wiekowy badanych) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie modelowania farmakoeconomicznego. Dodatkowo porównanie wamorolonu z prednizonem tylko w niewielkim stopniu było uwzględnione w przyjętych w badaniu punktach końcowych.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności wnioskowania niniejszego opracowania.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Pacjenci w wieku 4 lat i starsi z dystrofią mięśniową Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD).

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej po 24 tygodniach leczenia dla następujących parametrów:
 - szybkość TTSTAND (czas wstania z pozycji leżącej) ;
 - dystans 6MWT (6 minutowy chód);
 - szybkość TTRW (czas biegu/chodu przez 10 min);
 - wynik NSAA (North Star Ambulatory Assessment);
 - szybkość TTCLIMB (czas wspięcia się na 4 stopnie).

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Polepszenie sprawności fizycznej w stosunku do stanu wyjściowego:
 - oczekiwane zwiększenie szybkości TTSTAND;
 - oczekiwane zwiększenie dystansu 6MWT;
 - oczekiwane zwiększenie szybkości TTRW;
 - oczekiwane zwiększenie szybkości TTCLIMB;
 - oczekiwana poprawa wyniku NSAA.

Komentarz Analityków

Zgodnie z danymi, dotyczącymi znaczenia klinicznego poszczególnych wskaźników, przedstawionymi w rozdziale 6.1, oczekiwane korzyści zdrowotne mogą stanowić również:

- *Polepszenie sprawności fizycznej w stosunku do stanu wyjściowego:*
 - *TTSTAND o min. 1,0 sekund;*
 - *6MWT o min. 20 – 30 metrów;*
 - *NSAA o min. 2,3 – 3,5 punktów.*

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne		
Ahmet 2025		Ahmet A. et. al., Adrenal Suppression From Vamorolone and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2b Clinical Trial, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, 00, 1–11 https://academic.oup.com/jcem/article/110/2/334/7726944 [dostęp: 16.01.2025].
Dang 2024		Utkarsh J. Dang et.al., Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Controlled Trial, Neurology 2024; 102 (5) https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/WNL.000000000000208112 [dostęp: 14.02.2024]
Guglieri 2022		Michela Guglieri et.al., Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy A Randomized Clinical Trial, JAMA Neurology 2022;79(10):1005-1014 https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2795868 [dostęp: 14.02.2024]
VBP15-004		Clinical Trials, https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439670?intr=Vamorolone&rank=1 [dostęp: 08.02.2024]
Rekomendacje kliniczne i finansowe		
AWTTC 2023		All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, 2023, Walia https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/vamorolone/ [dostęp: 22.02.2024]
DMD Care UK 2022-2023		Duchenne muscular dystrophy Care, United Kingdom, 2023 https://dmdcareuk.org/clinical-recommendations [dostęp: 05.02.2024]
AAN 2016		American Academy of Neurology, Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy, USA, 2016 https://www.neurology.org/doi/10.1212/wnl.0000000000002337 [dostęp: 28.01.2025]
G-BA 2024		Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2024, Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1050/ [dostęp: 28.01.2025]
HAS 2024		Haute Autorite de Sante, HAS, 2024, Francja https://www.has-sante.fr/jcms/p_3523614/fr/agamree-vamorolone-dystrophie-musculaire-de-duchenne-dmd [dostęp: 28.01.2025]
IQWiG 2024		Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, 2024, Niemcy https://www.iqwig.de/projekte/q24-02.html [dostęp: 28.01.2025]
MDA 2020		Muscular Dystrophy Association, 2020 https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/medical-management [dostęp: 05.02.2024]
NICE 2025		National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11135 [dostęp: 28.01.2025]
SMC 2025		Scottish Medicines Consortium, SMC, 2025, Szkocja https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vamorolone-agamree-full-smc2721/ [dostęp: 28.01.2025]
WDO 2018		The World Duchenne Organization, 2018 https://www.worldduchenne.org/standards-of-care [dostęp: 05.02.2024]
Pozostałe publikacje		
AOTMiT 75/2016	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2016 z dnia 09.12.2016 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/195/REK/RP_Translarna_75_2016_KW.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 67/2017	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 67/2017 z dnia 07.11.2017 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/REK/RP_67_2017_Calcort.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 72/2019	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2019 z dnia 02.09.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/REK/RP_72_2019_Calcort.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 74/2019	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 74/2019 z dnia 28.08.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/092/REK/RP_74_2019_Translarna.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 11/2020	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2020 z dnia 06.02.2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/235/REK/RP_11_2020_Calcort_TN.pdf [dostęp: 07.02.2024]

AOTMiT 95/2021	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 95/2021 z dnia 26.07.2021 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/REK/2021_07_26_BP_Rekomendacja_95-2021_Calcort_DMD_import_BIP.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 106/2021	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2021 z dnia 30.08.2021 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/109/REK/RP_106_2021_Dezacor.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 73/2024	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2024 z dnia 23.07.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/REK/2024%2007%2023%20BP%20RP%20nr%2073_2024%20Agamree%20DMD%20do%20BIP.pdf [dostęp: 23.10.2024]
AOTMiT 142/2024	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 142/2024 z dnia 11.12.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/159/REK/2024%2012%2011%20BP%20RP%20nr%20142_2024%20Calcort%20BIP.pdf [dostęp: 27.01.2025]
AOTMiT 163/2024	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 163/2024 z dnia 30.12.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/210/REK/2024%2012%2030%20BP%20RP%20nr%20163_2024%20Dezacor%20BIP.pdf [dostęp: 27.01.2025]
AOTMiT OT. 4311.9.2019	RPT	Raport Agencji do zlecenia nr 123/2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_(deflazakort)_Duchenne_BIP.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 127/2016	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2016 z dnia 05.12.2016 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/195/SRP/U_43_481_20161205_stanowisko_127_Translarna_1000_mg.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 120/2017	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017 z dnia 30.10.2017 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/SRP/U_42_473_stanowisko_120_CALCORT_deflazakort_import.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 74/2019	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2019 z dnia 19.08.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/SRP/U_33_339_190819_s_74_CALCORT_deflazakort_import.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 75/2019	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2019 z dnia 26.08.2019 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/092/SRP/U_34_345_190826_s_75_TRANSLARNA_atalurenum_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 11/2020	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2020 z dnia 27.01.2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/235/SRP/U_4_31_200127_s_11_CALCORT_deflazakort_imp_doc_zacz.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 95/2021	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2021 z dnia 19.07.2021 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/SRP/U_30_196_19072021_s_95_Calcort_dafnazakort_import_zacz.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 106/2021	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2021 z dnia 24.08.2021 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/109/REK/RP_106_2021_Dezacor.pdf [dostęp: 07.02.2024]
AOTMiT 70/2024	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2024 z dnia 15.07.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/SRP/U_178_20240715_s_70_Agamree_vamorolonum_Duchenne'a_import_zacz.pdf [dostęp: 23.10.2024]
AOTMiT 137/2024	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2024 z dnia 02.12.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/159/SRP/U_326_20241202_s_137_Calcort_import_zacz_REOPTR.pdf [dostęp: 23.10.2024]
AOTMiT 156/2024	SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 156/2024 z dnia 23.12.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/210/SRP/U_360_20241223_s_156_Dezacor_import_zacz.pdf [dostęp: 23.10.2024]
AWA OT. 4331.19.2019		Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 92/2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/092/AWA/ot.4331.19.2019_awa_translarna_14082019_bip.pdf [dostęp: 21.02.2024]
ChPL Agamree		Charakterystyka Produktu Leczniczego Agamree https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/agamree-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.01.2025]
Epar Agamree		European Public Assessment Report Agamree https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 02.02.2024]

EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 28.01.2025]
FDA FAERS	FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 30.01.2025]
Goemans 2013	Goemans et.al. Six-Minute Walk Test: Reference Values and Prediction Equation in Healthy Boys Aged 5 to 12 Years, Plos One 2013, 8(12): e84120 https://www.researchgate.net/publication/259588972_Six-Minute_Walk_Test_Reference_Values_and_Prediction_Equation_in_Healthy_Boys_Aged_5_to_12_Years [dostęp: 23.10.2024]
GUS 2023	Rocznik Demograficzny 2023 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html [dostęp: 21.02.2024]
Lammers 2008	Lammers et.al. The 6-minute walk test: normal values for children of 4–11 years of age, Archives of Disease in Childhood 2008; 93 https://adc.bmj.com/content/93/6/464.full [dostęp: 23.10.2024]
McDonald 2021	McDonald et.al., Evolution of time to stand velocity in glucocorticoidusing and non-using patients with DMD, Poster presented at PPMD Annual Conference, 2021 https://www.santhera.com/assets/files/content/scientific-literature/PPMDposter_NaturalEvolutionTTSTANDvelocity_FINAL.pdf [dostęp: 22.10.2024]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl [dostęp: 27.01.2025]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 06.11.2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (z późn. zm.) https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2013000141301.pdf [dostęp: 12.04.2024]
Raport Agencji OT.4311.9.2019	Raport Agencji do zlecenia nr 123/2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_(deflazakort)_D_uchenne_BIP.pdf [dostęp: 07.02.2024].
Raport Agencji WS.4211.10.2024	Raport Agencji do zlecenia nr 69/2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/RPT/WS.4211.10.2024%20Raport%20Agamree_DMD.pdf [dostęp: 29.10.2024]
Salari 2022	Nader Salari et al., Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis, Journal of Orthopaedic Surgery and Research 17 (2022): 96 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8848641/ [dostęp: 21.02.2024]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 28.01.2025]
Vandoni 2018	Vandoni et.al., Six minute walk distance and reference values in healthy Italian children: A cross-sectional study, Plos One 2018 https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205792 [dostęp: 23.10.2024]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 28.01.2025]

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 Fragmenty EPAR

Epidemiology

DMD is a severe, progressive paediatric neuromuscular disorder that is ultimately lethal. It occurs almost exclusively in males (X-linked recessive disorder) with an estimated male birth prevalence of 1/3,500- 1/9,300. The estimated prevalence in the EU is approximately 15,000 cases.

Aetiology and pathogenesis

DMD is caused by several types of mutations in the gene for dystrophin located on chromosome Xp21. Most mutations are deletions, duplications and point mutations, which produce a shift in the open reading frame of the dystrophin mRNA leading to the absence of functional dystrophin protein. Dystrophin is a cytoplasmic protein, which associates with other proteins to form the dystrophin-associated protein complex that connects the actin cytoskeleton with the extracellular matrix. Functional dystrophin is critical for the structural stability of myofibers in skeletal, diaphragm and cardiac muscle and is also of importance for smooth muscles. In DMD, both dystrophin and the dystrophin-associated protein complex proteins are missing, leading to excessive membrane fragility and permeability, dysregulation of calcium homeostasis, oxidative damage. These factors play a crucial role in muscle cell necrosis. During the progression of the disease, the regenerative capacity of the muscles appears to be exhausted, and connective and adipose tissue gradually replaces muscle fibers.

Clinical presentation, diagnosis

The onset of DMD occurs in early childhood and initial findings may include delays in reaching developmental milestones such as sitting or standing without assistance, toe walking, unusual gait, difficulty climbing stairs or rising from a sitting position (Gower's sign) and repeated falling leading to an increased incidence of fractures in ambulatory subjects. Weakness is more pronounced in proximal than distal muscles and the lower limb more than the upper limb. Affected boys may show a delay in walking (after 18 months of age) accompanied with speech and/or global developmental delay. Autism and behavioural problems, such as attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, obsessive-compulsive disorder, are relatively common. Untreated children with DMD rarely achieve the ability to run or jump. Loss of independent ambulation occurs between the ages of 6 and 13 years, the average being 9.5 years in non-steroid treated patients. Once ambulation is lost, joint contractures and scoliosis develop rapidly, which leads to an impaired pulmonary function. There is gradual loss of upper limb, trunk, and neck function, severely affecting patient quality of life, as well as that of caregivers and families (Bendixen 2012; Magliano 2014; Uzark 2012). Complications from this loss of ambulation have a major cascading effect, including scoliosis. Children with DMD have reduced bone density and an increased risk of developing fractures of certain bones, such as hips and spine. Many affected individuals will display mild to moderate degrees of non-progressive intellectual impairment and learning disabilities.

Symptoms of cardiomyopathy (persistent tachycardia and heart failure) can develop in early teens and are present in almost all patients in their twenties. In affected patients, dilated cardiomyopathy is characterised by extensive fibrosis of the posterobasal left ventricular wall. As the disease progresses, fibrosis can spread to the lateral free wall of the left ventricle. With the involvement of the posterior papillary muscle, significant mitral regurgitation can occur. Inter- and intraatrial conduction abnormalities, possibly involving the AV node, can be seen. Arrhythmias, particularly supraventricular arrhythmias, are also associated with the developing cardiomyopathy (Venugopal, 2022). Another serious complication associated with DMD is weakness and deterioration of muscles in the rib cage. This can result in an increased susceptibility to respiratory infections (e.g., pneumonia), difficulty coughing, and, ultimately, respiratory failure. Without physical therapy treatment, leg braces may be needed by the age 8-9 to assist walking in affected individuals. Most affected individuals require a wheelchair between 10 and 12 years of age. Untreated patients die during late teens to early twenties from respiratory failure and or cardiomyopathy. Achieving a timely and accurate diagnosis of DMD is a crucial aspect of care. Most recent data indicate the mean [median] ages in years of diagnostic milestones as follows: first signs, 2.7 [2.0]; first creatine kinase (CK), 4.6 [4.6]; DNA/muscle biopsy testing, 4.9 [4.8]; and time from first signs to diagnostic confirmation, 2.2 [1.4] (Thomas et al. 2022).

The method for diagnosing DMD has not changed during the last decade. The diagnostic process typically begins in early childhood after suggestive signs and symptoms. Diagnosis is suspected on the basis of the clinical picture, family history and laboratory findings (serum creatine kinase (CK) is 100-200 times the normal level). Genetic testing is the gold standard and involves multiplex-ligation dependent probe amplification (MLPA) for detection of deletions and duplications of exon (s) and full gene sequencing for detecting small deletions and duplications and non-sense or point mutations. Given the value of information provided by genetic analysis muscle biopsy is now

recommended when genetic analysis is inconclusive. Genetic testing is therefore a critical tool in the accurate diagnosis of DMD.

Management

No medical cure exists for DMD, and the disease has a poor prognosis. The main aim of DMD treatment is the modification of the natural course of the disease or prolonging survival. Treatment is centred on glucocorticoid therapy, prevention of contractures, and medical care of cardiomyopathy and respiratory compromise (Shimizu-Motohashi 2019; McMillan 2019). Glucocorticoids should be continued after loss of ambulation according to current guideline recommendations (Birkkrant et al. 2018) and have been shown to improve strength and motor function, delay loss of ambulation by 2 to 3 years, preserve upper limb and respiratory function, avoid scoliosis surgery, and delay the onset of cardiomyopathy. Recent studies confirm the benefits of starting glucocorticoids in younger children, before significant physical decline (Merlini 2012; Lamb 2016). Complications of corticosteroid therapy must be managed and include: weight management, gastric protection, monitoring and treatment of osteoporosis, ophthalmic assessment for cataracts and glaucoma. The two common corticosteroid drugs used to treat individuals with DMD are prednisone and deflazacort. Prednisone is recommended at a dosage of 0.75 mg/kg per day, and deflazacort at 0.9 mg/kg/day. Deflazacort was approved by the FDA in 2017 for the treatment of DMD in patients aged 5 years and older. In 2019, the indication was extended to include patients 2 years of age and older.

Prednisone is available and widely used in the US and in the European Union but is not specifically indicated for DMD. Thus, neither prednisone nor deflazacort are approved for the treatment of DMD in Europe. For a subpopulation of DMD patients, in which mutation created a nonsense stop codon in the dystrophin mRNA resulting in premature termination of translation and, hence, a truncated, non-functional protein, ataluren (Translarna) was granted a conditional marketing authorisation in the EU on 31 July 2014 (EMA/H/C/2720) for the treatment of patients aged 5 years and above, which has been extended to ambulatory patients aged 2 years and older. Thus, there is an unmet medical need for mutation-independent treatments similar to glucocorticoids with an acceptable benefit-risk profile.

11.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 29. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy, DMD*) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
DMD Care UK 2022-2023 Wielka Brytania Link	Część odnalezionych wytycznych opublikowana została przed datą rejestracji ocenianego leku. - Usual steroid regimen, continuous or intermittent (i.e. Prednisolone, Deflazacort or Vamorolone). - For moderate acute illness extra oral steroids in the form of hydrocortisone on top of usual prescribed corticosteroids is our preferred recommendation. - For severe illness or vomiting illness and unable to tolerate oral medication or fractures – hydrocortisone by intramuscular injection is required for emergencies (eg; fracture, recurrent vomiting). - Prescribe Vitamin D supplements to all boys with DMD. W wytycznych nie podano poziomów jakości dowodów naukowych.
American Academy of Neurology 2016 USA Link	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. - Prednisone - prednisone, offered as an intervention for patients with DMD, should be used to improve strength and pulmonary function (Level B – Moderate Evidence); - prednisone, offered as an intervention for patients with DMD, may be used to improve timed motor function, to reduce the need for scoliosis surgery, and to delay the onset of cardiomyopathy by 18 years of age (Level C – Weak Evidence); - data are insufficient to support or refute the benefit of prednisone for survival in DMD (Level U – Insufficient Evidence); - data are insufficient to support or refute the benefit of bisphosphonates for improving survival of patients with DMD who are taking prednisone (Level U – Insufficient Evidence); - data are insufficient to support or refute an effect of prednisone on QoL in patients with DMD (Level U – Insufficient Evidence). - Deflazacort - deflazacort, offered as an intervention for patients with DMD, may be used to improve strength and timed motor function and delay the age at loss of ambulation by 1.4 to 2.5 years (Level C – Weak Evidence); - deflazacort, offered as an intervention for patients with DMD, may be used to improve pulmonary function, to reduce the need for scoliosis surgery, and to delay the onset of cardiomyopathy by 18 years of age (Level C – Weak Evidence);

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	○ deflazacort, offered as an intervention for patients with DMD, may be used to increase survival at 5 and 15 years of follow-up (Level C – Weak Evidence); ○ data are insufficient to support or refute the benefit of bisphosphonates for improving survival of patients with DMD who are taking deflazacort (Level U – Insufficient Evidence); ○ data are insufficient to support or refute an effect of deflazacort on QoL in patients with DMD (Level U – Insufficient Evidence). AAN Classification of Recommendations Level A – Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires at least two consistent Class I studies. Level B – Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires at least one Class I study or two consistent Class II studies. Level C – Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires at least one Class II study or two consistent Class III studies. Level U – Data inadequate or conflicting; given current knowledge, treatment (test, predictor) is unproven. Studies not meeting criteria for Class I–III.
The World Duchenne Organization, WDO 2018 Europa Link	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. • In 2014, based on their clinical perspectives and expertise, the DMD Care Considerations Working Group (CCWG) steering committee identified 11 topics to be included in DMD care considerations: ○ diagnosis; ○ neuromuscular management; ○ rehabilitation management; ○ gastrointestinal and nutritional management; ○ respiratory management; ○ cardiac management; ○ orthopaedic and surgical management; ○ psychosocial management; ○ primary care and emergency management; ○ endocrine management (including growth, puberty, adrenal insufficiency, and bone health); ○ transitions of care across the lifespan. • Care for patients with Duchenne muscular dystrophy is provided by a multidisciplinary team of health-care professionals; the neuromuscular specialist serves as the lead clinician. • The FDA has also granted full approval for deflazacort, making this the first glucocorticoid with a labelled indication specifically for DMD. • Physiotherapy and treatment with glucocorticoids remain the mainstays of DMD treatment. • In August, 2014, ataluren was granted conditional marketing authorisation by the European Commission for use in the European Union. W wytycznych nie podano poziomów jakości dowodów naukowych.
Muscular Dystrophy Association, MDA 2020 USA Link	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. DMD treatment requires multidisciplinary care to coordinate the multiple specialized assessments and interventions needed to maximize function and quality of life for patients. • Most doctors recommend a diet similar to that for any growing boy but with a few modifications. However, some suggest the intake of dietary calcium and vitamin D in the form of dairy products, other foods rich in calcium, a supplementation, and sunshine exposure. Depending on the circumstances and the treatment route (such as glucocorticoids), patients are at risk of malnutrition and weight imbalance. Therefore, it is recommended patients see a nutritionist/dietician at every clinic visit. • Medications belonging to a group known as corticosteroids are the mainstay of pharmacologic treatment as they have been found to be effective in slowing the course of DMD. • The corticosteroids prednisone and deflazacort are beneficial in the treatment of DMD. The FDA on Feb. 9, 2017, approved deflazacort (brand name Emflaza), an oxazoline derivative of prednisone, to treat DMD. • In September 2016, the US Food and Drug Administration (FDA) granted accelerated approval of Eteplirsen, an exon skipping drug that has shown to increase dystrophin in patients with a mutation of the dystrophin gene amenable to exon 51 skipping. • Ataluren (also known as PTC124) is an orally administered drug being developed for the treatment of genetic defects caused by nonsense mutations, allowing bypass of the nonsense mutation and continuation of the translation process to production of a functioning protein, which has been demonstrated in several studies. This approach could benefit the estimated 10% to 15% of patients with DMD/BMD who harbor nonsense (stop) mutations. Ataluren is licensed in the European Union and United Kingdom to treat patients age 2 years and older with DMD caused by nonsense mutations. • In December 2019, Vyondys 53, an "exon skipping" drug that targets a section of DNA called exon 53 was approved by the FDA for treatment of individuals who have a confirmed mutation of the DMD gene that is amenable to a therapeutic strategy called exon 53 skipping. • In August 2020, Viltepso, an "exon skipping" drug that targets a section of DNA called exon 53. was approved by the FDA for treatment of individuals who have a confirmed mutation of the DMD gene that is amenable to a therapeutic strategy called exon 53 skipping.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	W wytycznych nie podano poziomów jakości dowodów naukowych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

1. **Opinia prof. dr hab. Justyny Paprockiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii dziecięcej**

Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1.	Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.	Częstość występowania wynosi 1: 3 500-6 000 urodzeń Liczebność populacji w Polsce jest trudna do oszacowania i zgodnie z danymi epidemiologicznymi wynosi od 340 do 900 pacjentów. W stowarzyszeniach pacjenckich z DMD/ BMD jest zarejestrowanych ponad 600 chorych Zapadalność 1:3 500-1:9 300 męskich urodzeń (EPAR)	W Polsce każdego roku rodzi się 30-35 chłopców z DMD.	Wszyscy pacjenci z rozpoznaną DMD jednakże z powodu krótkiego przeżycia większość pacjentów będą stanowić osoby poniżej 18 roku życia oraz dodatkowo pacjenci, którzy w 2023 roku zostali zakwalifikowani do leczenia atalurenem w liczbie 23.	Dane są szacunkami własnymi Dane NFZ dotyczące programu lekowego B130 za 2023r EPAR

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/ albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.	Glikokortykosterydy (prednizon, prednizolon, deflazakort)	Wszyscy pacjenci z brakiem przeciwwskazań do przewlekłej sterydoterapii obraz dobrej tolerancji leczenia	Wszyscy pacjenci z DMD, jednakże z powodu krótkiego przeżycia większość pacjentów będą stanowić osoby poniżej 18 roku życia	☒	☒	Brak terapii alternatywnych poza sterydami. Do opcji terapeutycznych należą: postępowanie rehabilitacyjne; leczenie objawowe (zależnie od występujących zaburzeń, m.in. oddechowe, endokrynologiczne)

Brak leczenia przyczynowego DMD oraz brak technologii refundowanych.

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Agamree, s. 53-132. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Wszyscy pacjenci (jak w tabeli powyżej) z rozpoznaną DMD powyżej 4 roku życia, u których brak jest przeciwwskazań do zastosowania przewlekłej sterydoterapii. Przeciwwskazaniem do stosowanego leczenia wamorolonem, zgodnie z ChPL, jest nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze oraz ciężka niewydolność wątroby. Z uwagi na czas przeżycia w DMD w docelowej populacji będą dominowały osoby poniżej 18 roku życia.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Myślę, że różnica dotycząca skuteczności leczenia może zależeć od zastosowanego komparatora oraz od czasu wdrożenia glikokortykoterapii.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Podstawową metodą jednoznacznego rozpoznania DMD (przy charakterystycznym obrazie klinicznym z towarzyszącymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych z wysoką aktywnością kinazy kreatyninowej) w Polsce są badania genetyczne. Najczęściej pierwszym testem potwierdzającym DMD jest badanie delecji i duplikacji genu dystrofiny (obecnych u 70% pacjentów), przeprowadzone za pomocą multipleksowej amplifikacji sondy zależnej od ligacji (MLPA) lub porównawczej macierzy hybrydizacji genomowej. Jeżeli powyższy wynik jest negatywny, a obraz kliniczny wskazuje na DMD to należy przeprowadzić sekwencjonowanie w celu zbadania innych typów mutacji występujących u 25-30% pacjentów z DMD (mutacje punktowe typu nonsens lub missens, małe delecje bądź duplikacje lub insercje). Przy braku potwierdzenia genetycznego podłoża DMD, należy wykonać biopsję mięśnia celem oceny obecności białka dystrofiny.

A zatem prowadzona diagnostyka wygląda podobnie.

-
4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Dane literaturowe sugerują, że skuteczność leczenia określana jako brak znaczącej progresji choroby, jest większa im wcześniej zostanie rozpoczęta sterydoterapia.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Badania laboratoryjne, ocena kardiologiczna, ocena okulistyczna, ocena fizjoterapeutyczna, ocena ortopedyczna, pomiary i wskaźniki antropometryczne: wzrost, masa ciała, BMI.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Na bezpieczeństwo i skuteczność ocenianej interwencji może wpływać rozpoczęcie leczenia nie później niż po ukończeniu 4 roku życia. Z uwagi na doustną podaż leku oraz glikokortykoterapię nie wydaje się, iż szkolenie w zakresie podawania leku jest niezbędne.

W zakresie wydawania zgód na refundację deflazakortu, jedynie produkt leczniczy Dezacor uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji do zastosowania u pacjentów pediatrycznych z DMD. W przypadku produktu leczniczego Calcort, pomimo 5-krotnej oceny, nie uzyskano pozytywnej rekomendacji do wydawania zgód na refundację dla pacjentów z DMD.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Z uwagi na charakter choroby leczenie powinno być prowadzone przez neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

W praktyce klinicznej zarówno dla pacjenta jak i lekarza prowadzącego najprostszym sposobem jest doustna podaż leku, optymalnie raz w ciągu doby. To ułatwia pacjentowi przestrzeganie dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem (*compliance*) zaakceptowanym przez lekarza (*adherence*).

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Wystąpienie objawów niepożądanych lub objawów nietolerancji stosowanego leczenia stanowi przyczynę zmniejszania dawki stosowanego glikokortykosterydu lub powód jego odstawienia. W badaniach klinicznych z zastosowaniem wamorolonu najczęściej dokonywano oceny skuteczności po upływie około 6 miesięcy.

W przypadku choroby postępującej „sprawdzenie się efektu terapeutycznego” może oznaczać częściej brak progresji choroby aniżeli poprawę w zakresie ocenianych skal.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami następujące kortykosteroidy stosowane są w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a: prednizon/prednizolon 0,75 mg/kg mc/ dobę, lub - deflazakort 0,9 mg/kg mc/ dobę. Terapia ma charakter przewlekły i wieloletni. Możliwe zmniejszenie dawki oraz stopniowe wycofanie kortykosteroidów w przypadku wystąpienia efektów ubocznych lub działań niepożądanych leku. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./dobę są cechy cushingoidalne (28,6%), wymioty (14,3%), wzrost masy ciała (10,7%) i drażliwość (10,7%).

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Złoty standard farmakoterapii DMD stanowią glikokortykosteroidy, które zmniejszają stan zapalny jednak dokładny ich mechanizm działania w DMD jest nieznan. Leczenie DMD koncentruje się na ograniczaniu objawów postępującej choroby.

Glikokortykosteroidy są stosowane w leczeniu DMD pozarejestryjnie i nie są refundowane w Polsce dla pacjentów w tym wskazaniu.

W zakresie zasadności wdawania zgód na refundację deflazakoru (produkty lecznicze: Dezacor, Calcort). Produkt leczniczy Dezacor uzyskał w tym zakresie pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji (populacja pacjentów pediatrycznych z DMD). Produkt leczniczy Calcort był oceniany łącznie pięć razy, jednakże Prezes Agencji ani razu nie zarekomendował wydawania zgód na refundację ww. technologii dla pacjentów z DMD.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Sposób refundacji jest ważnym problemem. Brak refundacji czy programu lekowego będzie czynnikiem limitującym dostępność ocenianej technologii dla pacjentów z DMD.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu pacjentów z DMD obejmują przede wszystkim:

- a) glikokortykoidy: m.in. prednizon, prednizolon, deflazakort,
- b) rehabilitację ruchową,
- c) leczenie objawowe.

W badaniach klinicznych ważnym punktem oceny staje się oznaczenie markerów prozapalnych, jak: CD23, MDC, IL22BP, LTa1/b2, IGFBP-2, ITGA1 ITGB1, and MMP-12.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Glikokortykosteroidy są stosowane w leczeniu DMD pozarejestacyjnie i nie są refundowane w Polsce dla pacjentów w tym wskazaniu. Bardzo istotnym elementem postępowania terapeutycznego jest funkcjonalna rehabilitacja ruchowa.

Cele stosowania prednizolonu (zgodnie z ANN, 2022):

1. poprawa siły i czynności płuc u dzieci [poziom dowodu B]
2. poprawa wytrzymałości [poziom dowodu B]
3. poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu B]
4. poprawa motoryki [poziom dowodu C]
5. redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C]
6. opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C]

Cele stosowania deflazakortu (zgodnie z ANN, 2022):

1. poprawa wytrzymałości i czasowych funkcji motorycznych [poziom dowodu C]
2. wydłużenie zdolności poruszania o 1,4-2,5 roku [poziom dowodu C]
3. poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu C]
4. redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C]
5. opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C]
6. zwiększenie przeżywalności w 5 i 15 letnim badaniu kontrolnym [poziom dowodu C].

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Aktualny standard opieki DMD zakłada zastosowanie glikokortykosterydów, najczęściej z początkiem w przedziale wiekowym 4-6 rok życia (wg FDA dla deflazakortu nawet po ukończeniu 2 roku życia, dane z załączonego EPAR). W wytycznych zwraca się uwagę na konieczność monitorowania przewlekłej terapii GKS ze względu na ich działania niepożądane.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Ostatnie badania potwierdzają korzyści płynące z rozpoczęcia stosowania glikokortykoidów u młodszych dzieci, przed spadkiem sprawności fizycznej (Merlini 2012; Lamb 2016, EPAR). Zastosowanie terapii glikokortykosterydami pozwoliło na wydłużenie możliwości samodzielnego chodzenia z 7-10 do 10-12 lat.

-
5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

W praktyce klinicznej zarówno dla pacjenta jak i lekarza prowadzącego najprostszym sposobem jest doustna podaż leku /komparatora, optymalnie raz w ciągu doby. To ułatwia pacjentowi przestrzeganie dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem (*compliance*) zaakceptowanym przez lekarza (*adherence*).

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Ocena skuteczności wamorolonu, na podstawie trzech badań pierwotnych (publikacje, Hoffman 2019, Mah 2022, Guglieri 2022, Dang 2024) obejmowała parametry motoryczne tj. TTSTAND (czasu wstania z pozycji leżącej), także TTRW (czasu biegu/marszu na 10 metrów), TTCLIMB (czasu na pokonanie czterech schodów), wynik z testu 6 minutowego marszu (6MWT) i ocenę w skali *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA).

W polskim systemie należałoby rozważyć walidowane w DMD skale funkcjonalne: NSAA, PUL (*performance of upper limb*), u pacjentów chodzących samodzielnie” TTRW, TTSTAND, TTCLIMB.

Poza oceną skuteczności bardzo ważnym elementem jest ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii a zatem: ocena możliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ocenę masy ciała, BMI i wzrostu.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Z klinicznego punktu widzenia badania laboratoryjne mogą być istotne dla bezpieczeństwa prowadzenia/ monitorowania wieloletniej terapii glikokortykosteroidami

Pozostałe pytania

1. Proszę wskazać główny problem w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w przedmiotowym wskazaniu. W jakim obszarze choroba wpływa w sposób najbardziej istotny na życie pacjenta (np. ból, ograniczenie sprawności, skutki emocjonalne i psychologiczne)?

DMD jest dziedziczona w sposób recesywny sprzężony z płcią i dotyczą głównie chłopców ze względu na pojedynczą kopię chromosomu X. Odnotowuje się pojedyncze przypadki zachorowań wśród dziewczynek z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X. Częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a wynosi 1/3500-6000 chłopców. Postępujący niedowład mięśni spowodowany brakiem dystrofiny i wtórnym zapaleniem oraz włóknieniem mięśnia prowadzi zazwyczaj do utraty umiejętności samodzielnego chodzenia około 10-12 rz., przewlekłej niewydolności oddechowej w drugiej dekadzie życia, zaś kardiomiopatii zwykle między 15-20 rz

W chwili obecnej brak jest skutecznego leczenia przyczynowego. Wielkość genu limituje możliwości powstania terapii genowej, uniwersalnej dla wszystkich pacjentów z DMD.

Biorąc pod uwagę powyższe, uzasadnione jest aby potencjalne farmakoterapie rozpoczynać możliwie wcześniej, zanim utrata mięśnia jest znacząca, a z drugiej strony istnieją wyraźne ograniczenia zależnie od charakteru mutacji i tego czy pacjenci mogą się kwalifikować np. do leczenia lekami opartymi na

omijaniu eksonu (*exon-skipping*) czy terapii genowej (obecnie ograniczenie wiekowe i wyłączenie chłopców z mutacjami obejmującymi ekson 8-9 i brak pozytywnej oceny EMA).

Choroba wpływa wielokierunkowo na stan pacjenta i rodziny, początkowo głównie jako ograniczenie sprawności motorycznej, konieczność całodobowej, przewlekłej opieki oraz niosąc ze sobą konsekwencje emocjonalne i psychologiczne dla osoby chorej i jej rodziny.

Podsumowując, istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna na terapię DMD niezależnie od typu mutacji z akceptowalnym profilem korzyści do ryzyka.

2. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długookresowe, jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Zgodnie z prowadzonymi badaniami klinicznymi wamorolonu w większości punkty kontrolne były wyznaczane co 3-6 miesięcy. Być może dobrym rozwiązaniem byłaby ocena badań laboratoryjnych co 3 miesiące oraz ocena w skalach funkcjonalnych oraz wykonywanie badań dodatkowych i konsultacji specjalistycznych co 6 miesięcy, przy założeniu stosowania tej samej dawki wamorolonu.

3. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami powoduje jednak szereg działań niepożądanych m.in. zahamowanie wzrostu, przyrost masy ciała, zaburzenia nastroju, niewydolność nadnerczy, zespół Cushinga, obniżenie gęstości kości.

Badania niezbędne przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania: badania laboratoryjne, ocena kardiologiczna, ocena okulistyczna, ocena fizjoterapeutyczna, ocena ortopedyczna, pomiary i wskaźniki antropometryczne: wzrost, masa ciała, BMI oraz skale funkcjonalne (w zależności od możliwości motorycznych pacjenta): NSAA, PUL (*performance of upper limb*), TTRW, TTSTAND, TTCLIMB. Przy monitorowaniu leczenia do rozważenia dodatkowo densytometria.

4. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Zalecana dawka we wskazaniu zarejestrowanym wamorolonu wynosi 6 mg/kg mc. raz na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg. U pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg zalecana dawka wamorolonu to 240 mg (co odpowiada 6 ml) raz na dobę. Dawkę dobową można zmniejszyć do 4 mg/kg mc./dobę lub 2 mg/kg mc./dobę w zależności od indywidualnej tolerancji leku. Pacjenci powinni być leczeni najwyższą tolerowaną dawką w zakresie dawek.

Dawkowanie prednizonu wynosi 0,75mg/kg, deflazakortu 0,9mg/kg- jest takie samo w badaniach klinicznych z udziałem wamorolonu jak w praktyce klinicznej.

5. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie trudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Rozwiązaniem byłoby wprowadzenie programu lekowego (oraz raportowania smpt) dedykowanego dla dystrofii mięśniowej Duchenne'a, podobnie jak było to w przypadku obecnie niestosowanego już leku atalurenu, dedykowanemu leczeniu DMD z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny. Inny sposób finansowania wamoloru, w mojej opinii, spowoduje wyraźne ograniczenia w spełnianiu precyzyjnych i transparentnych kryteriów kwalifikacji pacjentów do terapii oraz możliwości oceny skuteczności ocenianej technologii/

6. Inne uwagi.

2. Stanowisko dr n. med. Elżbiety Czyżyk - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej

Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1.	Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.	350	30-40	100	dane szacunkowe

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Glikokortykosteroidy	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.	Glikokortykosteroidy (prednizon/deflazacort)	Ok. 150		☒	☒	Zastosowanie leczenia GKS w wieku 3-4 do 7 lat u chłopców z DMD jest „złotym standardem” – GKS wydłużają okres sprawności i samodzielnego funkcjonowania, opóźniają utratę funkcji chodu, przedłużają zachowanie prawidłowej siły kończyn górnych, zmniejszają ryzyko skoliozy, opóźniają

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Glikokortykosteroidy	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
						wystąpienie przewlekłej niewydolności oddechowej
	Ataluren (dotyczy tylko pacjentów z mutacją nonsensowną, ok. 10% chorych z DMD)	Ok. 10		☐	☐	Antynonsensowny oligonukleotyd - stosowany w ramach Programu lekowego NFZ
				☐	☐	
				☐	☐	

Upierzmię proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Agamree, s. 53-132. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Pacjenci z DMD w wieku 4 lat i starsi

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Nie

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Wiek dziecka w momencie rozpoczęcia leczenia, stopień zaawansowania choroby oraz choroby współistniejące mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki leczenia, jednak nie powinno to powodować istotnej różnicy w odniesieniu do wyników w badaniach klinicznych.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Wiek dziecka

DMD potwierdzona badaniem genetycznym (delecja/mutacja punktowa w genie DMD)

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leku, niezadowolająca współpraca z Rodzicami/opiekunami - systematyczność, sposób dawkowania, sposób przechowywania leku, informacja o lekach mogących mieć wpływ na metabolizm wamorolonu podwyższających lub obniżających jego stężenie we krwi w przypadku chorób towarzyszących

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Tak – istotne jest, aby leczenie prowadził lekarz neurolog dziecięcy zajmujący się leczeniem pacjentów z dystrofią mięśniową oraz przeszkolony personel

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Tak

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Reakcja alergiczna, nietolerancja leczenia (np. uporczywe wymioty, bóle brzucha itp.)

Ciężkie objawy niepożądane np. podejrzenie polekowego uszkodzenia wątroby, ciężkie zaburzenia elektrolitowe np. hipernatremia, hipokaliemia, oportunistyczne zakażenia układowe

Brak współpracy z Rodzicami/opiekunami – nie stosowanie się do zaleceń

Efekt terapeutyczny należy oceniać co 3 mies. w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 mies. w kolejnych latach (spowolnienie postępu choroby).

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Leczenie powinno być kontynuowane bezterminowo (kilkanaście lat) dopóki jest dobrze tolerowane i skuteczne (kryterium skuteczności to: spowolnienie czasu niepełnosprawności, korzystny wpływ na układ oddechowy – opóźnienie wystąpienia niewydolności oddechowej i konieczności zastosowania wentylacji nieinwazyjnej oraz korzystny wpływ na układ krążenia – opóźnienie postępu kardiomiopatii)

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Wamorolon może zastąpić stosowane aktualnie standardowo GKS z uwagi na mniejsze objawy uboczne (zahamowanie wzrostu, wpływ na mineralizację kości, metabolizm glukozy).

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Nietolerancja leku, objawy niepożądane

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Wamorolon wydaje się być korzystniejszą opcją leczenia niż GKS we wszystkich grupach pacjentów, dotychczas leczonych GSK i nie leczonych, z różnym stopniem zaawansowania choroby, z uwagi na mniej objawów ubocznych a porównywalną skuteczność.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Opóźnienie postępu choroby, wydłużenie okresu sprawności i samodzielnego funkcjonowania

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Objawy niepożądane GKS: wzrost łaknienia, nadmierny przyrost masy ciała, objawy cushingoidalne, zahamowanie wzrostu, osteoporoza, nietolerancja glukozy, cukrzyca posterydowa, zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia oczne - zaćma, jaskra, zaburzenia psychiczne

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Wamorolon jest alternatywą dla GKS opcją leczenia DMD – w obu opcjach wiek dziecka w momencie rozpoczęcia leczenia, stopień zaawansowania choroby (niepełnosprawności) oraz choroby współistniejące (konieczność zastosowania dodatkowo leków, które mogą mieć wpływ na ich metabolizm) wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie, gdyż GKS podobnie jak wamorolon podawane są raz dziennie drogą doustną.

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Stopień samodzielności w zakresie kończyn dolnych – siadanie i wstawanie z pozycji leżącej, chodzenie

Wydolność oddechowa (konieczność wentylacji nieinwazyjnej)

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Tak

Pozostałe pytania

1. Proszę wskazać główny problem w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w przedmiotowym wskazaniu. W jakim obszarze choroba wpływa w sposób najbardziej istotny na życie pacjenta (np. ból, ograniczenie sprawności, skutki emocjonalne i psychologiczne)?

Postępująca niepełnosprawność ruchowa prowadząca nieuchronnie do utraty funkcji chodu i możliwości samoobsługi, w konsekwencji powodująca całkowite uzależnienie od otoczenia, konieczność całodobowej opieki i pielęgnacji.

-
2. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo-jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Czas trwania badania: 2-3 lata

Badanie kontrolne co miesiąc w pierwszym kwartale leczenia (ocena stosowania się do zaleceń – sposobu dawkowania, ocena tolerancji leku, objawów niepożądanych, wyjściowych wyników badań laboratoryjnych, pomiar wzrostu i masy ciała), następnie co 3 mies. w pierwszym roku leczenia, co 6 mies. w drugim i kolejnych latach leczenia (ocena funkcjonalna, pomiar wzrostu i masy ciała, ocena objawów niepożądanych, monitorowanie wyników badań laboratoryjnych i pomocniczych).

3. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Niezbędny do kwalifikacji do leczenia jest wynik badania genetycznego potwierdzający delecję/mutację w genie DMD.

W celu monitorowania leczenia (oceny skuteczności i bezpieczeństwa) wskazane byłyby badania: morfologia krwi z rozmazem, glukoza, elektrolity (Na, K, Cl), wapń, wit. D3, transaminazy, lipidogram – wyjściowo oraz co 3-6 miesięcy oraz: ECHO serca, spirometria (u dzieci współpracujących), USG jamy brzusznej, densytometria – wyjściowo oraz co 1-2 lata.

4. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Dawka wyjściowa wamorolonu 6 mg/kg mc/dobę, co odpowiada dawce prednizonu 0,75 mg/kg mc/dobę oraz deflazocortu 0,9 mg/kg mc/dobę. W razie dobrej tolerancji kontynuacja w/w dawki, w razie upośledzonej tolerancji lub objawów niepożądanych obniżenie dawki wamorolonu do 4-2mg/kg mc/dobę.

5. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Miejsce podawania leku: Oddział Neurologii Dziecięcej lub Poradnia Neurologii Dziecięcej

W razie utrudnień związanych z małą liczbą ośrodków, małą liczbą lekarzy, przeciążeniem ośrodków, trudnościami finansowymi – dodatkowe wynagrodzenie dla ośrodka, lekarza i personelu pomocniczego.

6. Inne uwagi.

11.4 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 30. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących wamorolonu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (NCT03439670)	IIb	Zakończone	bd	29.06.2018	23.02.2021	19.08.2021	121	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439670?intr=Vamorolone&rank=1	13.07.2022
bd	A Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (NCT02760264)	IIa	Zakończone	bd	06.2016	01.05.2018	01.05.2018	48	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760264?intr=Vamorolone&rank=7	02.01.2019
bd	An Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (NCT02760277)	II	Zakończone	bd	28.07.2016	26.04.2018	26.04.2018	48	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760277?intr=Vamorolone&rank=5	23.07.2019
bd	Long-term Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (NCT03038399)	II	Zakończone	bd	02.02.2017	30.04.2020	30.04.2020	46	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03038399?intr=Vamorolone&rank=6	20.05.2021
bd	A Study to Assess Vamorolone in Boys Ages 2 to <4 Years and 7 to <18 Years With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (NCT05185622)	II	Zakończone	bd	21.03.2022	16.07.2024	16.07.2024	54	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185622?intr=Vamorolone&rank=2	Brak
bd	Registry Study to Observe Long-term Safety of Vamorolone (AGAMREE®) in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	bd	Rekrutuje	bd	31.07.2024	09.2030	11.2030	250	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06564974?cond=Duchenne%20Muscular%20Dystrophy%20%5C	Brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	(NCT06564974)								DMD%5C)&intr=Vamorolone&rank=7	
bd	A Study on Safety and Effectiveness of Long-term Treatment With Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (GUARDIAN) (NCT06713135)	IV	Rekrutuje	bd	10.11.2024	09.2028	09.2028	80	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06713135?cond=Duchenne%20Muscular%20Dystrophy%20%5C(DMD%5C)&intr=Vamorolone&rank=8	Brak

bd – brak danych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 27.01.2025].

11.5 Strategie wyszukiwania

Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Agamree w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 855 470
#2	Duchenne muscular dystrophy (DMD) OR DMD OR Duchenne dystrophy OR muscular dystrophy OR Muscular Dystrophy, Duchenne Type OR Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy OR Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy	1 658
#3	vamorolone OR Agamree	23
#4	#1 AND #2 AND #3	20

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Agamree w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 226 588
#2	Duchenne muscular dystrophy (DMD) OR DMD OR Duchenne dystrophy OR muscular dystrophy OR Muscular Dystrophy, Duchenne Type OR Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy OR Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy	46 785
#3	vamorolone OR Agamree	53
#4	#1 AND #2 AND #3	17

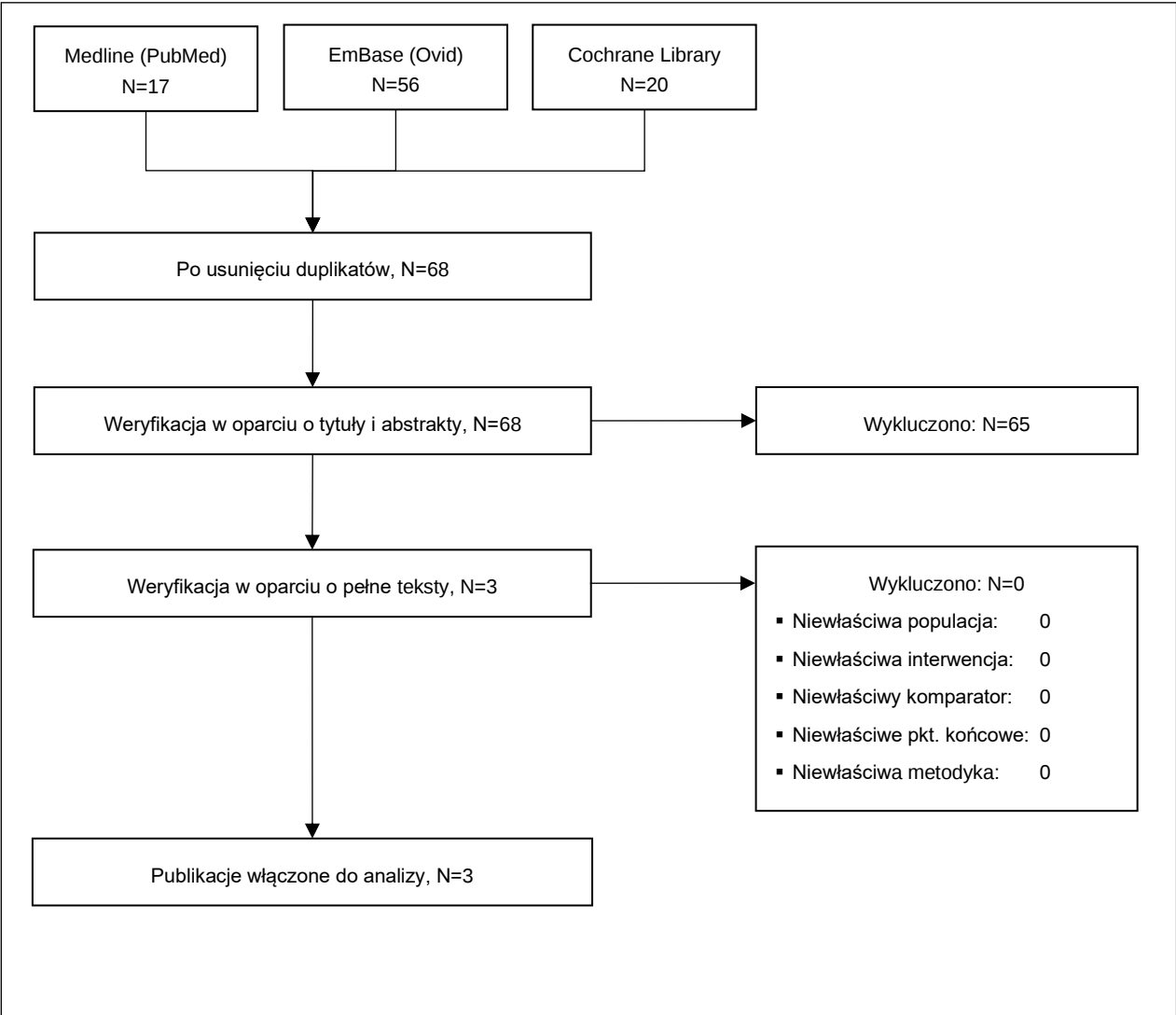
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Agamree w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 434 017
#2	randomized controlled trial.af.	1 157 339
#3	controlled clinical trial.af.	474 193
#4	placebo.af.	549 214
#5	clinical trials.af.	556 866
#6	(Duchenne muscular dystrophy or Duchenne dystrophy or muscular dystrophy or Muscular Dystrophy, Duchenne Type).af	51 972
#7	(vamorolone or Agamree).af	149
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 178 128
#9	6 and 7 and 8	56

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Agamree

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

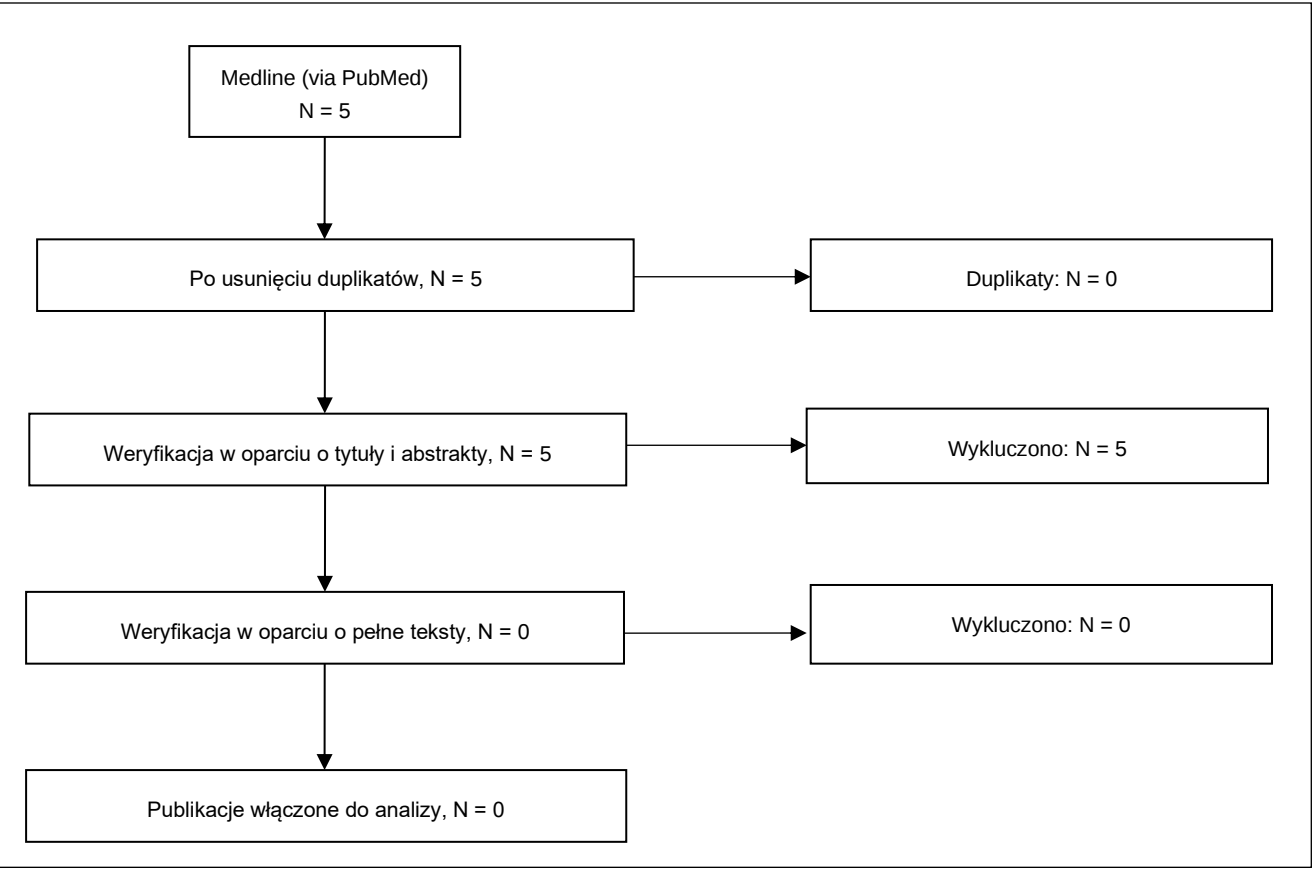
11.7 Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Agamree (data ostatniego wyszukiwania 28.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 875 680
#2	Vamorolone OR Agamree	53
#3	#1 AND #2	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8 Diagram selekcji HTA



Rysunek 2. Diagram selekcji analiz HTA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.