



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Agamree (vamorolonom)
we wskazaniu
dystrofia mięśniowa Duchenne'a
- leczenie pacjentów pediatrycznych**
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.10.2024

Data ukończenia: 09 lipca 2024 r.

Wykaz skrótów

AESI	zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. adverse event of special interest)
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMD	dystrofia mięśniowa Becker'a
DMB	Dystrofia mięśniowa Beckera (ang. Becker Muscular Dystrophy)
DMD	dystrofia mięśniowa Duchenne'a (ang. Duchenne Muscular Dystrophy)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

²podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

1. Spis treści

1. Spis treści	4
2. Podstawowe informacje o zleceniu	6
3. Streszczenie raportu	7
4. Przedmiot i historia zlecenia	10
5. Problem decyzyjny	11
5.1. Problem zdrowotny	11
5.2. Oceniana technologia medyczna	12
5.3. Technologie alternatywne	13
5.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią	13
5.5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje kliniczne	15
7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	17
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
7.2. Opis badań włączonych do analizy	17
7.2.1. Charakterystyka badań	18
7.2.2. Ocena jakości badań	21
7.3. Wyniki analizy klinicznej	22
7.3.1. Podstawowa analiza skuteczności	23
7.3.1.1. Wamorolon vs. placebo	23
7.3.2. Dodatkowa analiza skuteczności	24
7.3.2.1. Wamorolon vs naturalny przebieg choroby	24
7.3.2.2. Skuteczność długoterminowa	24
7.3.2.3. Skuteczność wamorolonu u pacjentów leczonych wcześniej prednizonem	24
7.3.3. Podstawowa analiza bezpieczeństwa	25
7.3.3.1. Wamorolon vs. prednizon	25
7.3.3.2. Wamorolon vs. prednizon/placebo	26
7.3.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	26
7.3.4.1. Wamorolon vs prednizon	26
7.3.4.2. Bezpieczeństwo długoterminowe	27
7.3.4.1. Wamorolon (bez grupy kontrolnej)	27
7.3.4.2. Bezpieczeństwo wamorolonu u pacjentów leczonych wcześniej prednizonem	28
7.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29
7.5. Aktualnie trwające badania kliniczne	29
7.6. Ograniczenia badań i analizy	30
8. Analiza ekonomiczna	31
9. Rekomendacje refundacyjne	32
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	34
10.1. Rozwiązania organizacyjne w Polsce	34

10.2. Analiza wpływu na budżet.....	34
10.2.1. Metodyka	34
10.2.2. Wielkości populacji.....	35
10.3. Koszty.....	35
10.4. Wyniki.....	35
11. Źródła.....	37
12. Załączniki.....	39
12.1. Strategia wyszukiwania publikacji	39
12.2. Diagram selekcji badań	40
12.3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji.....	40

2. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

04.04.2024 r.

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.508.2024.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy Agamree, vamorolonum, zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2023 r. poz. 1859 z późn. zm).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Agamree, vamorolonum, zawiesina doustna, 40 mg/ml

Do finansowania we wskazaniach:

- dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych

3. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Celem opracowania analitycznego jest ocena zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Agamree, vamorolonum, zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a, populacja pediatryczna.

Wamorolon nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Wamorolon we wskazaniu DMD jest obecnie w trakcie oceny Agencji dla technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności, której ukończenie planowane jest do końca marca 2025.

Problem zdrowotny

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) to choroba genetyczna związana mutacją genu kodującego dystrofinę – białko niezbędne do prawidłowej czynności włókna mięśniowego. DMD dotyka głównie chłopców, częstość występowania wynosi 1/3 500-6 000 urodzeń. DMD jest chorobą szybko postępującą, charakteryzuje się ciągłym obniżaniem sprawności fizycznej, aż do całkowitej utraty możliwości samodzielnego poruszania się (ok. 10 r.ż.). Zgon zwykle następuje w okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości.

Oceniana technologia medyczna

Wamorolon jest zarejestrowany w leczeniu DMD u pacjentów w wieku od 4 lat. Jest on zmodyfikowanym kortykosteroidem zmniejszającym stan zapalny poprzez blokowanie wytwarzania cytokin. Sposób działania u pacjentów z DMD nie jest w pełni poznany.

Technologie alternatywne

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

Glikokortykosteroidy są stosowane w leczeniu DMD pozarejestacyjnie i nie są refundowane w Polsce dla pacjentów w tym wskazaniu. Pacjenci z DMD spowodowaną mutacją nonsensowną mogą być w Polsce leczeni w ramach programu lekowego B.130 z zastosowaniem atalurenu.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono cztery wytyczne praktyki klinicznej (PTCHNM 2009, WPK-PZ 2024, BTS 2023, AAN 2022) odnoszące się do leczenia DMD. **Żadne z wytycznych nie odniosły się do stosowania wamorolonu w leczeniu DMD.** Wszystkie wytyczne wskazują na możliwość zastosowania glikokortykosteroidów w leczeniu DMD.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W analizie klinicznej uwzględniono wyniki trzech badań pierwotnych (cztery publikacje, Hoffman 2019, Mah 2022, Guglieri 2022, Dang 2024). Ocena skuteczności wamorolonu obejmowała parametry motoryczne tj. prędkość TTSTAND (czasu wstania z pozycji leżącej), prędkości TTRW (czasu biegu/marszu na 10 metrów), prędkości TTCLIMB (czasu na pokonanie czterech schodów), wynik z testu 6 minutowego marszu (6MWT) i ocenę w skali North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Analiza bezpieczeństwa obejmowała wyniki związane ze wzrostem i masą ciała pacjentów (BMI z score, percentyle wzrostu). Badania kliniczne charakteryzowały się umiarkowanym -wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Odnaleziono dodatkowo badania walidacyjne oceniające minimalną różnicę istotną klinicznie dla surogatowych punktów końcowych przeprowadzone były w populacjach heterogenicznych i nie były dostępne dla większości punktów końcowych.

Podstawowa analiza skuteczności wykazała istotną przewagę wamorolonu vs. placebo/brak leczenia w odniesieniu do średniej prędkości TTSTAND, prędkości TTCLIMB, wartości 6MWT i NSAA (Guglieri 2022) oraz prędkości TTRW (Guglieri 2022, Hoffman 2019) przy czym za istotne klinicznie można uznać jedynie zmiany wyniku 6MWT oraz NSAA (brak możliwości oceny istotności klinicznej dla pozostałych punktów końcowych). W badaniu długoterminowym (30 miesięcy) bez grupy kontrolnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowej dla wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności (wamorolon 2- 6 mg/kg.mc./d, Mah 2022).

Wamorolon wykazał istotną statystycznie przewagę nad prednizonem/prednizolonem w zakresie zmniejszenia zahamowania wzrostu u pacjentów z DMD (mierzony różnicą zmiany percentyla wzrostu, zmiany BMI z score).

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%).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dla wamorolonu w DMD. **Wielka Brytania (NICE) wydała negatywną rekomendację refundacyjną.** W uzasadnieniu wskazano na brak przewagi skuteczności klinicznej wamorolonu nad glikokortykosteroidami oraz niską jakość opublikowanych badań klinicznych. **Francja (HAS) wydała pozytywną rekomendację refundacyjną z aż 70% odpłatnością pacjenta.** W uzasadnieniu wykazano relatywnie niewielkie korzyści ze stosowania leku, a decyzję argumentowano brakiem refundacji jakichkolwiek technologii alternatywnych (m.in. glikokortykosteroidów). Można wnioskować, że w praktyce, z uwagi na bardzo wysokie roczne koszty terapii i wysoką dopłatę pacjenta, liczebność pacjentów korzystających z refundacji we Francji będzie bliska zeru.

Rozwiązania organizacyjne – ograniczenia związane z finansowaniem w ramach importu docelowego

Finansowanie wamorolonu dla pacjentów z DMD w ramach importu docelowego wiąże się z szeregiem ograniczeń organizacyjnych:

- brak możliwości uwzględnienia i egzekwowania przy kwalifikacji do leczenia precyzyjnych kryteriów kwalifikacji pacjentów (np. analogicznie do kryteriów kwalifikacji do programów lekowych i raportowania smpt),
- brak możliwości kontrolowania wydatków ze strony płatnika publicznego wynikającym z nieprecyzyjnego raportowania pacjentów z DMD (wspólny kod ICD-10 dla różnych dystrofii mięśniowych),
- brak możliwości negocjacji ceny leku przez Komisję Ekonomiczną.

Dedykowaną formą refundacji terapii wysokokosztowych stanowią w Polsce programy lekowe, które pozwalają na zdefiniowanie precyzyjnych kryteriów kwalifikacji do leczenia, przejrzyste raportowanie i możliwość audytu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Z uwagi na to, że średnia długość życia pacjentów z DMD wynosi ok. 20 lat, zdecydowaną większość pacjentów z tą jednostką chorobową stanowią osoby poniżej 18 r.ż. W analizie podstawowej założono więc, że wamorolonem leczeni będą wszyscy pacjenci z DMD. Wielkość populacji założono na 340 pacjentów w scenariuszu minimalnym (dane epidemiologiczne), 625 pacjentów w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (oszacowanie eksperta) oraz na 3 425 pacjentów w scenariuszu maksymalnym (scenariusz uwzględnia potencjalną możliwość stosowania leku w populacji szerszej z uwagi na kodowanie DMD wspólnym kodem ICD-10 z innymi dystrofiami mięśniowymi).

Roczne koszty płatnika publicznego wyniosłyby **0,3 mld zł** w wariantcie minimalnym, **0,5 mld zł** w wariantcie najbardziej prawdopodobnym i **2,6 mld zł** w wariantcie maksymalnym. Z uwagi na brak refundacji w Polsce dla terapii alternatywnych (tj. glikokortykosteroidów) ww. wyniki stanowią koszty inkrementalne.

Wnioski

- Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym i ciężkim przebiegu. Średnia długość życia pacjentów z DMD wynosi ok. 20 lat. Liczebność populacji jest trudna do oszacowania i zgodnie z danymi epidemiologicznymi wynosi od 340 do 900 pacjentów.
- Wamorolon jest zmodyfikowanym kortykosteroidem, zarejestrowanym przez EMA w leczeniu DMD u pacjentów w wieku od 4 lat. Wamorolon we wskazaniu DMD jest obecnie w trakcie oceny Agencji dla technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności, publikacja planowana jest na marzec 2025.
- Złoty standard farmakoterapii DMD stanowią glikokortykosteroidy, stosowane w Polsce pozarejestacyjnie i nierefundowane dla tych pacjentów.
- Odnaleziono cztery wytyczne praktyki klinicznej (PTCHNM 2009, WPK-PZ 2024, BTS 2023, AAN 2022) dotyczące leczenia pacjentów z DMD. **Żadne z wytycznych nie odniosły się do stosowania wamorolonu w leczeniu DMD.**
- Nie jest możliwe wnioskowanie o skuteczności wamorolonu u pacjentów z DMD z uwagi na: niską jakość badań, krótki okres obserwacji, niską liczebność pacjentów włączonych do badania, a także niejednoznaczność istotności klinicznej wyników.

- Wamorolon posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Lek może mieć przewagę nad glikokortykosteroidami w zakresie zmniejszenia zahamowania wzrostu u pacjentów z DMD.
- Terapia **wamorolonem jest terapią wysokokosztową**, roczny koszt na pacjenta wynosi do 766 tys. zł. Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne (**Wielka Brytania – negatywna**, Francja – pozytywna z odpłatnością pacjenta wynoszącą aż 70%, co w praktyce może skutkować brakiem zainteresowania lekiem ze strony pacjentów).
- **Finansowanie wamorolonu dla pacjentów z DMD w ramach importu docelowego wiąże się z szeregiem ograniczeń organizacyjnych.** Dedykowaną formą refundacji terapii wysokokosztowych stanowią w Polsce programy lekowe, które pozwalają na zdefiniowanie precyzyjnych kryteriów kwalifikacji do leczenia, przejrzyste raportowanie i możliwość audytu.
- Roczne koszty płatnika publicznego wynikające z refundacji produktu leczniczego Agamree w DMD wyniosłyby: **0,3 mld zł** w wariantcie minimalnym, **0,5 mld zł** w wariantcie najbardziej prawdopodobnym i **2,6 mld zł** w wariantcie maksymalnym (scenariusz uwzględnia potencjalną możliwość stosowania leku w populacji szerszej z uwagi na kodowanie DMD wspólnym kodem ICD-10 z innymi dystrofiami mięśniowymi). Z uwagi na brak refundacji w Polsce dla terapii alternatywnych (tj. glikokortykosteroidów) ww. wyniki stanowią koszty inkrementalne.

4. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 04.04.2024 r., znak: PLD.45340.508.2024.1.AB, Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust.3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. Zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Agamree, vamorolonum, zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych.**

Oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2023 r. poz. 1859, z późn. Zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki produktu leczniczego Agamree, (vamorolonum, zawiesina doustna 40 mg/ml, opakowanie 100 ml) wynosi 8 083,15 euro tj. ok. 35 tys. PLN.

Produkt leczniczy Agamree (vamorolonum) nie jest refundowany w Polsce. Lek jest obecnie w trakcie oceny Agencji dla technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności, której ukończenie planowane jest do końca marca 2025.

W ramach importu docelowego, w przedmiotowym wskazaniu oceniane były natomiast produkty lecznicze zawierające substancje czynne takie jak deflazakort (produkty lecznicze: Dezacor i Calcort). Jedynie produkt leczniczy Dezacor uzyskał pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT. Dodatkowo ocenie poddana była również zasadność refundacji, w ramach programu lekowego, produktu leczniczego zawierającego ataluren (Translarna), który pomimo negatywnej Rekomendacji Prezesa dostępny jest dla pacjentów z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny w ramach programu lekowego B.130.

Korespondencja z ekspertami

Celem zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Agamree (vamorolonum) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych, wystąpiono z prośbą opinię do trzech ekspertów klinicznych:

- prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik- Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, Kierownik Oddziału Klinicznego Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie,
- prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka - Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
- prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska - Konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano opinię od jednego z ekspertów klinicznych, odnoszącą się jedynie do liczebności populacji z DMD.

5. Problem decyzyjny

Przedmiotem zlecenie Ministra Zdrowia jest ocena zasadności refundacji produktu leczniczy Agamree, vamorololum, zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych, na zasadzie importu docelowego w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2023 r. poz. 1859 z późn. zm).

W ramach opracowania analitycznego przeanalizowano m.in.:

- rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD),
- aktualnie terapie dla pacjentów z DMD dostępne w Polsce,
- rozwiązania refundacyjne przyjęte w innych krajach w zakresie refundacji produkty leczniczego Agamree dla pacjentów z DMD,
- dostępne dowody naukowe skuteczności i bezpieczeństwa vamorolonu w DMD,
- potencjalny wpływ refundacji produktu leczniczego Agamree dla pacjentów z DMD na budżet płatnika publicznego.

5.1. Problem zdrowotny

Definicja

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) (ICD-10: G71.0) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni. Wyróżnia się:

- dystrofie mięśniowe wrodzone (wrodzona dystrofia mięśniowa związana z niedoborem merozyny, wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy);
- dystrofie mięśniowe o późniejszym początku klinicznym:
 - dystrofinopatie – dystrofie mięśniowe Duchenne'a i Beckera;
 - dystrofie obręczowo-kończynowe spowodowane mutacjami wielu różnych genów;
 - dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa objawiająca się osłabieniem i zanikiem mięśni twarzy, stabilizatorów łopatki i zginaczy grzbietowych stopy, później także mięśni ramienia i obręczy biodrowej (Raport OT.4311.18.2019).

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD, ang. *Duchenne muscular dystrophy*) jest wolno postępującą recesywną sprzężoną z chromosomem X miopatią rozpoczynającą się w dzieciństwie i prowadzącą do utraty funkcji motorycznych (utrata zdolności samodzielnego poruszania się w wieku około 10 lat). Ponadto w jej przebiegu obserwuje się problemy kardiologiczne (niewydolność serca) oraz oddechowe (wymagana nieinwazyjna wentylacja, która z czasem może stać się inwazyjna) (Orphanet 2009).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choroba 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. U chorych obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u zdrowych osób, co związane jest z szybko postępującą progresją choroby i obniżaniem sprawności fizycznej, aż do momentu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Wpływa to także na rodzinę i opiekunów chorego ze względu na konieczność całodobowej opieki (Raport OT.4311.18.2019).

Etiologia

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a spowodowana jest mutacją genu DMD kodującego dystrofinę - białko niezbędne do prawidłowej czynności struktur błonowych włókna mięśniowego (Raport OT.4311.18.2019).

Objawy kliniczne

Dystrofia Duchenne'a objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie (chodzenie po 18. mies. od narodzin). Pierwsze objawy występują najczęściej w 2.-5. r.ż. i obejmują

m.in.: trudność w bieganiu, szybkim chodzeniu i wchodzeniu po schodach, skłonność do upadków, objaw Gowera, osłabionym odruchem skokowym i kolanowym.

W przebiegu choroby w badaniach pomocniczych stwierdza się zwiększoną (>10x) aktywność kinazy kreatynowej (CK) w surowicy, zmiany typowo mięśniowe w badaniu elektromiograficznym (EMG), a w badaniu histologicznym wycinka mięśniowego – cechy postępującego zwyrodnienia. Poza objawami bezpośrednio związanymi z dysfunkcją mięśni szkieletowych, obserwuje się również wady zgryzu, upośledzenie rozwoju umysłowego (ok. 50% przypadków), wczesną osteoporozę (jeszcze u chłopców samodzielnie chodzących), objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz kardiomiopatię (Raport OT.4311.18.2019).

Diagnostyka

Podstawową metodą jednoznacznego rozpoznania DMD są badania genetyczne. Najczęściej pierwszym testem potwierdzającym DMD jest badanie delecji i duplikacji genu dystrofiny (występujących u 70% chorych), przeprowadzone za pomocą multipleksowej amplifikacji sondy zależnej od ligacji (MLPA) lub porównawczej macierzy hybrydyzacji genomowej. Jeśli wynik testu delecji lub duplikacji jest negatywny, należy przeprowadzić sekwencjonowanie genetyczne w celu zbadania pozostałych typów mutacji przypisywanych DMD (występujących u 25-30% chorych), które obejmują mutacje punktowe (nonsens lub missens), małe delecje i małe duplikacje lub insercje (Birnkranz 2018).

W przypadku, gdy testy genetyczne nie potwierdzą klinicznej diagnozy DMD, należy przebadać próbkę z biopsji mięśnia na obecność białka dystrofiny za pomocą immunohistochemii tkanek w kriosekcji tkanek lub metodą western blot ekstraktu białka mięśniowego (Birnkranz 2018).

Leczenie

Nie ma skutecznego leczenia przyczynowego DMD. Leczenie objawowe obejmuje przede wszystkim fizykoterapię, która ma na celu zapobieganie rozwojowi przykurczy i zniekształceniu kręgosłupa oraz zachowanie jak najdłużej zdolności chodzenia przed 12. r.ż. (Raport OT.4311.18.2019).

W odniesieniu do farmakoterapii standardem opieki jest codzienne doustne leczenie kortykosteroidami (np. prednizonem, deflazakortem), które opóźniają utratę zdolności poruszania się i innych zdolności motorycznych. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami powoduje jednak szereg działań niepożądanych m.in. zahamowanie wzrostu, przyrost masy ciała, zaburzenia nastroju, niewydolność nadnerczy, zespół Cushinga, niską gęstość kości (Dang 2024).

Rokowanie

Większość chorych na DMD umiera około 20. roku życia. Najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa (ok. 40%) powiązana z infekcją płucną lub bez niej, a następnie niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii (10–40%). (Raport OT.4311.18.2019).

5.2. Oceniana technologia medyczna

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii (ChPL Agamree, EPAR Agamree).

Nazwa handlowa, postać i dawka	Agamree, zawiesina doustna, 40 mg/ml.
Kod ATC	kod ATC: H02AB18, grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykoidy,
Substancja czynna	Wamorolon
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, lecz prowadzi do mniejszej aktywacji transkrypcyjnej innych genów. Ponadto wamorolon hamuje aktywację receptora mineralokortykoidowego przez aldosteron. Dokładny mechanizm, poprzez który wamorolon wywiera swoje działanie terapeutyczne u pacjentów z DMD, nie jest znany.
Wskazanie oceniane	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych
Wskazania zarejestrowane	leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.
Dawkowanie we wskazaniu zarejestrowanym	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. Pacjenci powinni być leczeni najwyższą tolerowaną dawką w zakresie dawek.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (kwas cytrynowy jednowodny, disodu fosforan, glicerol, aromat pomarańczowy, woda oczyszczona, sodu benzoosan, sukraloza, guma ksantanowa, kwas solny). 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	14.12.2023 r.
Podmiot odpowiedzialny	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH, Marie-Curie Strasse 8, D-79539 Lörrach, Niemcy.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK

5.3. Technologie alternatywne

Opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu pacjentów z DMD obejmują m.in.:

- glikokortykoidy: m.in. prednizon, prednizolon, deflazakort;
- postępowanie rehabilitacyjne;
- leczenie objawowe (zależnie od występujących zaburzeń, m.in. oddechowe, endokrynologiczne, psychospołeczne);
- leczenie celowane w przypadku wystąpienia konkretnych mutacji np. ataluren (Raport OT.4311.18.2019).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.:

- na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę brak jest leków rekomendowanych w DMD,
- w ramach programu lekowego B.130 „Leczenie chorych z Dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (ICD-10: G71.0)” refundowany jest ataluren (produkt leczniczy Translarna).

Uwagi Analityków: Kryterium włączenia do ww. programu lekowego stanowi obecność mutacji nonsensownej w genie dystrofiny, a więc jedynie część populacji (10-15%) z DMD może zostać do niego zakwalifikowana. W 2023 roku w programie lekowym leczonych było 23 pacjentów.

5.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią

Produkt leczniczy Agamree i substancja czynna wamorolon **nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT**.

Aktualnie, równolegle do przedmiotowego zlecenia MZ, w Agencji prowadzone są prace dotyczące oceny produktu leczniczego Agamree na potrzeby zasadności wydawania zgód na refundację w innej jednostce chorobowej – dystrofii mięśniowej Beckera (Zlecenie MZ z 24.04.2024 r., znak PLD.45340.789.2024.AD) oraz oceny Agamree we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a u pacjentów w wieku 4 lat i starszych w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 (Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności, przewidywana data publikacji – marzec 2025).

Dotychczas Agencja oceniła zasadność finansowania terapii DMD innymi produktami leczniczymi, zawierających substancje czynne tj. deflazakort i ataluren.

Przedmiotem oceny Agencji była zasadność 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.

Przedmiotem oceny Agencji była również zasadność finansowania w ramach programu lekowego atalurenu (produkt Translarna). Zarówno Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości nie rekomendowała objęcia refundacją atalurenu 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)”. Lek otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną Ministra Zdrowia i jest obecnie dostępny dla pacjentów w ramach ww. programu lekowego.

Rekomendacje Prezesa AOTMiT i Stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące refundacji ww. leków zamieszczono w załączniku (patrz Załącznik 12.3)

5.5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono do dwóch ekspertów klinicznych z dziedziny chorób neurologicznych oraz jednego eksperta z dziedziny genetyki klinicznej celem pozyskania informacji niezbędnych w toku realizacji zlecenia tj.:

- prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik- Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, Kierownik Oddziału Klinicznego Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie,
- prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka - Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
- prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska - Konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano jedną odpowiedź od eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska, Konsultanta krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej. W swojej opinii ekspertka ograniczyła się jedynie do danych dotyczących liczby chorych w Polsce.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Stanowisko eksperta klinicznego

Wskazanie	Liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań/ rok w Polsce
Dystrofia mięśniowa Duchenne'a	<p>Dzieci: brak rejestru DMD/BMD; w stowarzyszeniach zrzeszonych jest aktualnie ok 600 chorych, ale nie są to wszyscy chorzy z DMD/BMD.</p> <p>Dorośli: brak informacji ilu jest w tej chwili dorosłych z DMD</p>	<p>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.</p>

Skróty: DMD, dystrofia mięśniowa Duchenne'a; BMD, dystrofia mięśniowa Beckera

6. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniach 13-14.06.2024 r. przeszukano źródła informacji medycznej przy zastosowaniu słów kluczowych: *Duchenne muscular dystrophy, guidelines, recommendations*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery wytyczne postępowania terapeutycznego w przebiegu DMD. W żadnej z nich **nie odnaleziono** informacji o stosowaniu wamorolonu, natomiast we wszystkich odnaleziono rekomendacje dotyczące stosowania prednizonu lub deflazakortu, bądź ogólnie kortykosteroidów (BTS 2023). Jedne wytyczne (WPK-PZ 2024) jako opcje terapeutyczne wskazały również kreatynę oraz ataluren. Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na **rozpoczęcie terapii kortykosteroidami w wieku dziecięcym**.

Najważniejsze informacje zawarte w ww. wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wytyczne postępowania terapeutycznego w dystrofii mięśniowej Duchenne'a

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTCHNM 2009 Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (Polska) <i>Metodyka:</i> konsensus ekspercki przy uwzględnieniu przeglądu literatury <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania wamorolonu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a.</p> <p>Wytyczne w leczeniu DMD zalecają jedynie podanie kortykosteroidów w czasie, w którym fizyczna sprawność dziecka jest stabilna lub w okresie poprzedzającym (najczęściej pomiędzy 4 i 6 r. ż.).</p> <p>Kortykosteroidy stosowane w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prednizon/prednizolon 0,75 mg/kg mc. dziennie, lub - deflazakort 0,9 mg/kg mc. dziennie. <p>Możliwe zmniejszenie dawki oraz stopniowe wycofanie kortykosteroidów w przypadku wystąpienia efektów ubocznych.</p> <p>Wytyczne zawierają również zalecenia dietetyczne (m. in. dostarczanie organizmowi sodu, wapnia i witaminy D) oraz w zależności od objawów towarzyszących rekomendacje dot. leczenia infekcji dróg oddechowych i kardiomiopatii.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie oceniono</i></p>
<p>WPK-PZ 2024 Wytyczne praktyki klinicznej – przegląd zakresu <i>Metodyka:</i> przegląd systematyczny <i>Konflikt interesów:</i> brak konfliktu</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania wamorolonu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a.</p> <p>Spośród wytycznych odnalezionych w trakcie systematycznego przeszukania trzy dokumenty zawierały zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego. Wytyczne kolumbijskie obejmowały najszerszy zakres i zalecały leczenie sterydami i kreatyną, natomiast odradzały stosowanie atalurenu w celu zmniejszenia śmiertelności, poprawy jakości życia oraz zmniejszenia duszności i zmęczenia. W wytycznych NICE oceniono jednak stosowanie atalurenu u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, którzy mogą chodzić oraz wydano warunkowe zalecenie (jedynie w przypadku, gdy firma dostarcza ataluren zgodnie z umową handlową). Ponadto wytyczne kolumbijskie i AAN zgadzają się na stosowanie prednizonu lub deflazakortu w celu zmniejszenia śmiertelności, poprawy funkcji motorycznych w czasie i zmniejszenia progresji skoliozy.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie oceniono</i></p>
<p>BTS 2023 British Thoracic Society (Wielka Brytania) <i>Metodyka:</i> przegląd dowodów naukowych i konsensus ekspertów <i>Konflikt interesów:</i> brak konfliktu</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania wamorolonu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a.</p> <p>Dokument wskazuje, że obecnie nie ma skutecznej terapii w leczeniu DMD i tylko kortykosteroidy są rutynowo zalecane od najmłodszych lat, ponieważ spowalniają tempo spadku funkcji mięśni i przedłużają okres poruszania się pacjenta o własnych siłach. Kortykosteroidy opóźniają również zanik oddychania i pomagają zachować funkcje oddechowe na dłużej.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie oceniono</i></p>
<p>AAN 2022 American Academy of Neurology (USA) <i>Metodyka:</i> przegląd systematyczny <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p>	<p>Aktualność dokumentu z 1 lutego 2016 r potwierdzona na dzień 22 stycznia 2022 r.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania wamorolonu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a.</p> <p>Wytyczne w leczeniu DMD zalecają stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prednizonu: <ul style="list-style-type: none"> • u dzieci w celu poprawy siły i czynności płuc [poziom dowodu B]; • poprawa wytrzymałości [poziom dowodu B] i poprawa motoryki [poziom dowodu C]; • poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu B]; • redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C]; • opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C]; - deflazakortu: <ul style="list-style-type: none"> • poprawa wytrzymałości i czasowych funkcji motorycznych oraz wydłużenie zdolności poruszania o 1,4-2,5 roku [poziom dowodu C];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu C]; • redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C]; • opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C]; • zwiększenie przeżywalności w 5 i 15 letnim badaniu kontrolnym [poziom dowodu C]. <p>W wytycznych zwrócono uwagę na konieczność monitorowania przewlekłej terapii GKS ze względu na ich działania niepożądane.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na brak wystarczających danych [poziom dowodu U] na korzystny wpływ GKS i terapię skojarzoną GKS z bifosfonianami na przeżywalność oraz na wpływ GKS na poprawę jakości życia.</p> <p><u>Siłę rekomendacji określono wg następującej skali:</u></p> <p><i>A - określone jako skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe (lub przydatne/przewidywalne lub nieprzydatne/przewidywalne) dla danego stanu w określonej populacji. (Klasa na poziomie A wymaga co najmniej dwóch spójnych badań klasy I.)*</i></p> <p><i>B - prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe (lub prawdopodobnie przydatne/przewidywalne lub nieprzydatne/przewidywalne) dla danego stanu w określonej populacji. (Ocena na poziomie B wymaga co najmniej jednego badania klasy I lub dwóch spójnych badań klasy II.)</i></p> <p><i>C - prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe (lub potencjalnie przydatne/przewidywalne lub nieprzydatne/przewidywalne) dla danego stanu w określonej populacji. (Ocena na poziomie C wymaga co najmniej jednego badania klasy II lub dwóch spójnych badań klasy III.)</i></p> <p><i>U - nieodpowiednie lub sprzeczne dane; biorąc pod uwagę obecną wiedzę, brak dowodów na skuteczność leczenia (testu, czynnika prognostycznego).</i></p> <p><i>*W wyjątkowych przypadkach jedno badanie klasy I o wysokim poziomie wiarygodności może wystarczyć do uzyskania rekomendacji „A”, jeśli 1) spełnione są wszystkie kryteria, 2) wielkość efektu jest duża (względny odsetek poprawy wyniku > 5, a dolna granica przedziału ufności wynosi > 2).</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych określono wg następującej skali:</u></p> <p><i>Klasa I: Badanie kohortowe z prospektywnym gromadzeniem danych od szerokiego spektrum osób z podejrzeniem choroby, przy użyciu akceptowalnego standardu odniesienia dla definicji przypadku. Badanie diagnostyczne ma charakter obiektywny lub jest wykonywane i interpretowane bez znajomości stanu klinicznego pacjenta. Wyniki badań pozwalają na obliczenie miar trafności diagnostycznej.</i></p> <p><i>Klasa II: Badanie kliniczno-kontrolne szerokiego spektrum osób z chorobą ustaloną na podstawie akceptowalnego standardu odniesienia w porównaniu z szerokim spektrum kontroli lub badaniem kohortowym, w którym dane zebrano retrospektywnie, obejmujące szerokie spektrum osób z podejrzeniem choroby. Test diagnostyczny jest obiektywny lub wykonywany i interpretowany bez wiedzy o stanie choroby. Wyniki badań pozwalają na obliczenie miar trafności diagnostycznej.</i></p> <p><i>Klasa III: Badanie kliniczno-kontrolne lub badanie kohortowe, w którym osoby z daną chorobą lub osoby z grupy kontrolnej należą do wąskiego spektrum. Warunek jest określony przez akceptowalny standard referencyjny. Wzorzec odniesienia i test diagnostyczny są obiektywne lub wykonywane i interpretowane przez różnych obserwatorów. Wyniki badań pozwalają na obliczenie miar trafności diagnostycznej.</i></p> <p><i>Klasa IV: Badania niespełniające kryteriów klasy I, II lub III, w tym konsensus, opinia eksperta lub opis przypadku.</i></p>

Skróty: GKS, glikokortykosteroidy;

7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dnia 18 czerwca 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne dowodów naukowych skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wamorolonu u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library.

Zastosowane strategie wyszukiwania oraz diagram selekcji badań przedstawiono w Załączniku (patrz Rozdział 12). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem dystrofia mięśniowa Duchenne'a.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Wamorolon	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia.
Komparator	Placebo lub terapia produktem leczniczym dostępnym w Polsce, innym niż wamorolon	Niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wamorolonu.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Badania wtórne: przeglądy systematyczne/ metaanalizy. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne, • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane. 	Niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia.
Inne	Publikacje z min. miesięcznym okresem obserwacji. Publikacje w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe.	Publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono sześć publikacji oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo wamorolonu w leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a (przegląd systematyczny z metaanalizą Elhalag 2023 oraz badania pierwotne: Hoffman 2019, Smith 2020, Mah 2022, Guglieri 2022, Dang 2024).

Wszystkie ww. publikacje opierały się na danych z badań klinicznych których charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 5). Wszyscy uczestnicy, którzy ukończyli 4-tygodniowe badanie fazy IIa (VBP15-002) zostali włączeni do 24 -tygodniowego badania fazy II (VBP15-003; bez zmiany dawki leku), a następnie do długoterminowego badania przedłużonego (VBP15-LTE).

Tabela 5. Charakterystyka badań klinicznych VBP15 dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wamorolonu w leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a

Badanie kliniczne	Charakterystyka badania klinicznego	Źródła
NCT02760277 (VBP15-003) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> ReveraGen BioPharma	Badanie: faza II, rozszerzone, nierandomizowane, niezaślepienie Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności wamorolonu u dzieci z DMD (w porównaniu ze prednizonem stosowanym we wcześniejszym badaniu) Interwencja: Wamorolon 0,25 mg/kg/dobę, 0,75 mg/kg/dobę, 2,0 mg/kg/dobę, 6,0 mg/kg/dobę Populacja: chłopcy z DMD w wieku od 4 do < lat 7 lat, N=48 Okres obserwacji: 24 tygodnie	Smith 2020 Hoffman 2019
NCT03439670 (VBP15-004; VISION-DMD) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> ReveraGen BioPharma	Badanie: faza IIb, randomizowane, podwójnie zaślepienie Cel: ocena bezpieczeństwa, skuteczności farmakoekonomiki i farmakodynamiki wamorolonu u dzieci z DMD w porównaniu ze prednizonem i placebo Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • Wamorolon 2,0 mg/kg i 6,0 mg/kg mc./dobę • Prednizon 0,75 mg/kg mc./dobę 	Guglieri 2022 Dang 2024

Badanie kliniczne	Charakterystyka badania klinicznego	Źródła
	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo <p>Populacja: chłopcy z DMD w wieku od 4 do < lat 7 lat, N=114</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie/48 tygodni</p>	
NCT03038399 (VBP15-LTE) <u>Źródło finansowania:</u> ReveraGen BioPharma	<p>Badanie: faza II, przedłużone długoterminowe, nierandomizowane, niezaślepienie</p> <p>Cel: ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności i farmakodynamiki wamoronolu u dzieci z DMD biorących udział w badaniach VBP15-002 i VBP15-003</p> <p>Interwencja: Wamoronol 0,25 mg/kg/dobę, 0,75 mg/kg/dobę, 2,0 mg/kg/dobę, 6,0 mg/kg/dobę</p> <p>Populacja: chłopcy z DMD w wieku od 4 do < lat 7 lat, którzy uczestniczyli w rozszerzonych badaniach podstawowych fazy IIa VBP15-002 i VBP15-003</p> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące</p>	Smith 2020 Mah 2022

7.2.1. Charakterystyka badań

W ramach przeglądu literatury zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny literatury oraz trzy badania pierwotne. Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz opis analizowanych punktów końcowych i ich interpretację przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka badania wtórnego włączonego do analizy Agencji

Przegląd systematyczny	Charakterystyka badania	Włączone badania
<p>Elhalag 2023</p> <p>Efficacy of vamorolone in treatment of Duchene muscle dystrophy. A meta-analysis</p> <p>Skuteczność wamoronolu w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Metaanaliza</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p> <p><u>Synteza wyników:</u> za pomocą oprogramowania RevMan 5.4, analiza wrażliwości (test leave-one-out)</p> <p><u>Ocena przeglądu według AMSTAR 2:</u> krytycznie niska</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów</p>	<p>Ocena skuteczności wamoronolu w porównaniu z placebo i kortykosteroidami w leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a (DMD)</p> <p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z DMD <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, kontrolowane badania obserwacyjne – przekrojowe, prospektywne lub retrospektywne badania kohortowe, w których oceniano skuteczność wamoronolu w porównaniu z placebo i kortykosteroidami w leczeniu pacjentów z DMD <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, opisy przypadków, serie przypadków, artykuły redakcyjne i recenzje <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wamoronol <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo, • glikokortykosteroidy. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prędkość TTSTAND, • prędkość TTRW, • prędkość TTCLIMB, • percentyl wzrostu dla wieku, • BMI z-core <p>Okres wyszukiwania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do 17.11.2022 r. <p>Najważniejsze wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • że pacjenci wamoronolem mieli istotnie statystycznie lepsze wyniki prędkości TTRW względem pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy [MD=0,14 m/s; 95%CI (0,01; 0,26); p=0,03] jednakże osiągnęli oni porównywalne wyniki do grupy kontrolnej zakresie pozostałych parametrów motorycznych tj. TTSTAND i TTCLIMB. • wyniki wskazują na statystycznie istotną różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej, w percentylach wzrostu pacjentów pod koniec okresu obserwacji dla danego wieku [MD=17,82; 95% CI (3,89; 31,75), p = 0,01] oraz brak i.s. różnicy w BMI z-score pomiędzy grupami. 	<p>Włączone badania: 4 badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guglieri 2022 (N=121), • Mah 2022 (N=46), • Smith 2020 (N=48), • Hoffman 2019 (N=48)

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Hoffman 2019	Badanie: VBP15-003,	Kryteria włączenia: chłopcy z DMD w wieku od 4 do < lat 7 lat, którzy ukończyli badanie VBP15-002	Skuteczność: Pierwszorządowe PK:

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> m.in. granty</p>	<p>Metodyka: nierandomizowane, niezaślepienie Cel: Określenie optymalnych dawek wamorolonu w leczeniu DMD oraz skuteczności i bezpieczeństwa leku Interwencja: Wamorolon 0,25 mg/kg/dobę, 0,75 mg/kg/dobę, 2,0 mg/kg/dobę, 6,0 mg/kg/dobę Komparator: historyczna grupa kontrolna: (przyjmująca glikokortykosteroidy) lub brak leczenia Czas obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p>Kryteria wykluczenia: bd. Liczba pacjentów: grupa badana 48 osób (badanie ukończyło 46 osób)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TTSTAND <p>Drugorzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT • TTRW • NSAA <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane • BMI
<p>Smith 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> m.in. granty NIH NINDS R44NS095423; NICHD 5U54HD090254; NIAMS U34AR068616; European Commission Horizons 2020 667078</p>	<p>Badanie: VBP15-002, VBP15-003, VBP15-LTE Metodyka: nierandomizowane, niezaślepienie Cel: Ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności wamorolonu w DMD Interwencja: Wamorolon 0,25 mg/kg/dobę, 0,75 mg/kg/dobę, 2,0 mg/kg/dobę, 6,0 mg/kg/dobę Komparator: nd Czas obserwacji: 18 miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia: chłopcy z DMD w wieku od 4 do < lat 7 lat, zakwalifikowani do badania VBP15-002, VBP-003, VBP15-LTE Kryteria wykluczenia: bd. Liczba pacjentów: grupa badana VBP15-002 48 osób; VBP-003 46 osób; VBP15-LTE 46 osób</p>	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTSTAND <p>Drugorzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT • TTRW • TTCLIMB • NSAA • <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane • BMI • Wzrost
<p>Guglieri 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> m.in. granty NIH NINDS R44NS095423; NICHD 5U54HD090254; NIAMS U34AR068616; European Commission Horizons 2020 667078</p>	<p>Badanie: VBP15-004 Metodyka: randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (1 okres 24 tyg.) z 24 tygodniowym okresem obserwacji (2 okres). Cel: ustalenie, czy wamorolon, jest w stanie zachować skuteczność, jednocześnie zmniejszając obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania w DMD. Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wamorolon 2 mg/kg/d przez cały czas, • wamorolon 6 mg/kg/d przez cały czas, • prednizon 0,75 mg/kg/d (okres 1) przejście na wamorolon w dawce 2 mg/kg/d lub na wamorolon w dawce 6 mg/kg/d (okres 2), • placebo (okres 1) naprzemiennie na wamorolon w dawce 2 mg/kg mc./d lub na wamorolon w dawce 6 mg/kg mc./d (okres 2). <p>Komparator: placebo / prednizon / ina dawka wamorolonu Czas obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia: chłopcy z DMD w wieku od 4 do < 7 lat Kryteria wykluczenia: bd. Liczba pacjentów: grupa badana 121 osób</p>	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowe PK</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTSTAND <p>Drugorzędowe PK</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT • TTRW <p>Eksploracyjne PK</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTCLIMB • NSAA <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane • BMI • Wzrost
<p>Dang 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NIH NINDS R44NS095423; NICHD 5U54HD090254; NIAMS U34AR068616; European Commission Horizons 2020 667078.</p>	<p>Badanie: VBP15-004 (kontynuacja) Metodyka: faza IIb, randomizowane, podwójnie zaślepienie Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ciągłego leczenia wamorolonem przez 48 tygodni (2 mg/kg mc./d vs 6 mg/kg mc./d) oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wamorolonu u uczestników z grupy krzyżowej (placebo [okres 1] do</p>	<p>Kryteria włączenia: chłopcy z DMD w wieku od 4 do < lat 7 lat, Kryteria wykluczenia: Liczba pacjentów: 121 (badanie ukończyło 112 osób) Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1 (n=30) 6 mg/kg wamorolonu na czas trwania badania. • Grupa 2 (n=30) 2 mg/kg wamorolonu na czas trwania badania. 	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTSTAND <p>Drugorzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT • TTRW • TTCLIMB • NSAA <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane • BMI

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	wamorolonu [okres 2]; prednizon [okres 1] do wamorolonu [okres 2]) Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> wamorolon 2 mg/kg/d przez cały czas, wamorolon 6 mg/kg/d przez cały czas, prednizon 0,75 mg/kg/d (okres 1) przejście na wamorolon w dawce 2 mg/kg/d lub na wamorolon w dawce 6 mg/kg/d (okres 2), placebo (okres 1) naprzemiennie na wamorolon w dawce 2 mg/kg mc./d lub na wamorolon w dawce 6 mg/kg mc./d (okres 2). Komparator: inna dawka wamorolonu/ placebo Czas obserwacji: 48 tygodni. Badanie składało się z 2 okresów 24-tygodniowych. Okres 1. obejmował 4. grupy (placebo, prednizon, wamorolon 2 mg/kg/d i wamorolon 6 mg/kg/d). W okresie 2. grupy placebo i prednizon losowo przeszły do leczenia wamorolonem (2 lub 6 mg/kg mc./dobę)	<ul style="list-style-type: none"> Grupa 3 (n=15) placebo przez 24 tygodnie, następnie przez dodatkowe 4 tygodnie placebo, a następnie 20-tygodniowe leczenie dawką 6 mg/kg wamorolonu Grupa 4 (n=15) placebo przez 24 tygodnie, następnie przez dodatkowe 4 tygodnie placebo, a następnie 20-tygodniowe leczenie dawką 2 mg/kg wamorolonu. Grupa 5 (n=15) prednizon 0,75 mg/kg przez 24 tygodnie, następnie 4 tygodnie wypłukania, a następnie 20-tygodniowa terapia 6 mg/kg wamorolonu Grupa 6 (n=15) prednizon 0,75 mg/kg przez 24 tygodnie następnie 4 tygodnie wypłukania a następnie 20-tygodniowa terapia 2 mg/kg wamorolonu 	<ul style="list-style-type: none"> Wzrost
Mah 2022 <u>Źródło finansowania:</u> m.in. granty: R44NS095423 NIH; 5U54HD090254 NICHD; U34AR068616 NIAMS; 667078 European Commission Horizons 2020	Badanie: VBP15-LTE Metodyka: nierandomizowane, niezaślepienie Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wamorolonu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a Interwencja: wamorolon do 2,0/6,0 mg/kg/d Komparator: pacjenci z DMD leczeni glikokortykosteroidami z Duchenne Natural History Study (DNHS) i NorthStar United Kingdom (NSUK) Network (historyczna grupa kontrolna) Czas obserwacji: 30 miesięcy (w tym 24 tygodnie przyjmowania leku)	Kryteria włączenia: chłopcy w wieku od 4,5 - 7,5 lat z DMD, którzy ukończyli 6-miesięczne badanie ustalania dawki VBP15-003 Kryteria wykluczenia: bd Liczba pacjentów: 46 (badanie ukończyło 41 osób)	Skuteczność Pierwszorządowe PK: <ul style="list-style-type: none"> prędkość TTSTAND (zmiana wartości pod koniec obserwacji względem wartości początkowej tj. od ustalenia dawki podstawowej) 6MWT NSAA Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane BMI Wzrost

Skróty: DMD, dystrofia mięśniowa Duchenne'a; NIH, National Institutes of Health; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NICHD, National Institute of Child Health and Human Development; NIAMS, National Institute for Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases; MDA, Muscular Dystrophy Association; TTSTAND, czas wstania z pozycji leżącej; 6MWT, Test 6-minutowego marszu; TTRW, Czas biegu/marszu 10 metrów; NSAA; skala North Star Ambulatory Assessment.

Tabela 8. Wybrane punkty końcowe uwzględnione w publikacjach włączonych do analizy Agencji

Punkt końcowy	Opis
TTSTAND prędkość	Czas wstania z pozycji leżącej (ang. <i>time to stand from supine</i>), prędkość TTSTAND wraźona w podnoszenie się/sekundę
6MWT	Test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk test</i>) [metry]
TTRW prędkość	Czas biegu/marszu 10 metrów (ang. <i>time to run/walk 10 m</i>), prędkość TTRW wyrażona w m/sekundy
TTCLIMB prędkość	Czas na pokonanie 4 schodów (ang. <i>time to climb 4 stairs</i>), prędkość TTCLIMB wyrażona w zadanie/sekundę
BMI z-score	Miara statystyczna porównująca wskaźnik masy ciała (BMI) danej osoby ze średnim BMI dla danej grupy wiekowej i płci
Percentyl dla wzrostu	Percentyl wzrostu w danej grupie wiekowej
NSAA	Skala oceniająca zdolność chodzenia pacjentów z DMD (ang. <i>North Star Ambulatory Assessment</i>). Całkowity wynik może wynosić od 0 do 34 punktów, przy czym wyższe wartości wskazują na lepszą wydajność funkcjonalną

TTSTAND (czas wstania z pozycji leżącej) 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. Wartość TTSTAND: <5 sekund wskazuje na stabilność funkcjonalną; ≥5 sekund

wskazuje na upośledzenie funkcjonalne; ≥ 10 sekund wskazuje na ryzyko utraty możliwości poruszania się w ciągu kolejnych 2 lat (McDonald 2021).

Prędkość TTSTAND jest równa $1/\text{TTSTAND}$ [powstań/sekundę] i jest stosowana jako punkt końcowy badania klinicznego u pacjentów z DMD u których czas TTSTAND jest długi lub którzy nie mogą już wstawać bez pomocy (prędkość TTSTAND=0) (McDonald 2021).

Uwaga analityczna: 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 ze poprawą TTSTAND o 0,05 powstań/sekundę. Aby osiągnąć tę zmianę prędkości w stosunku do podstawowego czasu narastania wynoszącego 10 sekund, wymagana jest poprawa o 3,3 sekundy (McDonald 2021).

6MWT (Test 6-minutowego marszu) jest miarą tego, jak daleko pacjent jest w stanie przejść w ciągu sześciu minut po twardej, płaskiej powierzchni. Odległości w teście 6MWT uważane za predyktor postępu DMD we wczesnym okresie życia zazwyczaj zwiększają się, następnie stabilizują się, po czym zaczynają się zmniejszać wraz z postępem dystrofii mięśniowej. U pacjentów z DMD za klinicznie istotną można uznać zmianę 6MWT w zakresie 20–30 metrów (McDonald 2013).

TTRW jest to parametr odnoszący się do czasu potrzebnego na przejście lub przebiegnięcie 10 m przez pacjenta. Prędkość TTRW mierzy prędkość potrzebną pacjentowi do przejścia lub biegu na dystansie 10 m i obliczana jest ze wzoru $10/\text{TTRW}$ (m/s).

Uwaga analityczna: nie odnaleziono danych dotyczących znaczenia klinicznego zmian wartości ww. punktu końcowego. Brak ustalonych szacunków minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla ww. punktu końcowego stwarza wyzwania w interpretacji wyników tej miary w badaniach klinicznych.

TTCLIMB mierzy czas potrzebny pacjentowi na pokonanie czterech stopni. Prędkość TTCLIMB oblicza się ze wzoru: $1/\text{TTCLIMB}$ (zadanie/s).

Uwaga analityczna: nie odnaleziono danych dotyczących znaczenia klinicznego zmian wartości ww. punktu końcowego. Brak ustalonych szacunków minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla ww. punktu końcowego stwarza wyzwania w interpretacji wyników tej miary w badaniach klinicznych.

NSAA (North Star Ambulatory Assessment) jest to skala oceniająca sprawność funkcjonalną pacjenta z DMD. Skala odnosi się do 17 aktywności m.in. zdolności do stania na jednej i dwóch nogach (po 3 sekundy każda), chodzenia, wstawania z różnych pozycji, wchodzenia na skrzynię, podnoszenia głowy w pozycji leżącej, skakania i biegania na dystansie 10 metrów. Ww. aktywności są oceniane na od 0 do 2 pkt. gdzie: 0 = niemożliwe, 1 = z pomocą lub zmodyfikowaną techniką, 2 = normalna aktywność. Suma ww. punktów może wynosić od 0 do 34 punktów, przy czym wyższe wartości wskazują na lepszą wydajność funkcjonalną pacjenta. Aktualnie brak jest ustalonych szacunków minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla NSAA co stwarza wyzwania w interpretacji wyników tej miary. Zgodnie z wynikami jednego z 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 punktu (Gupta 2023).

7.2.2. Ocena jakości badań

Ocenę jakości przeglądu systematycznego wykonano w skali AMSTAR 2, wiarygodność badań pierwotnych oceniono narzędziem z Risk of bias Tool (RoB 2.0) dla RCT (Guglieri 2022, Dang 2024) a nierandomizowane (Hoffman 2019, Smith 2020, Mah 2022) narzędziem ROBINS-I.

Jakość przeglądu systematycznego oceniono na krytycznie niską (patrz Tabela 9). Główne zastrzeżenia obejmowały niejasności w raportowaniu danych, brak listy wykluczonych badań oraz powodów wykluczenia. Ponadto przegląd nie zawierał m.in. oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, informacji na temat finansowania oraz analizy potencjalnych źródeł heterogeniczności i ich wpływu na wyniki przeglądu. Ponadto analitycy Agencji zidentyfikowali liczne błędy w analizie danych, obejmujące m.in. analizę różnych skal pomiarowych bez standaryzacji.

W publikacji Guglieri 2022 zidentyfikowano umiarkowane ryzyko błędu systematycznego. Zastrzeżenia dotyczyły min. niepełnego raportowania danych w okresie pandemii COVID-19 wynikającego z niemożliwości oceny niektórych punktów końcowych w sposób zdalny. W badaniu (Dang 2024) zidentyfikowano umiarkowane ryzyko błędu systematycznego. Zastrzeżenia dotyczyły m.in. braku informacji o zaślepieniu sekwencji przydziału pacjentów do interwencji oraz braku określonego przed badaniem protokołu analizy (patrz Tabela 10).

W badaniach nierandomizowanych ryzyko błędu oceniono również na umiarkowane a zastrzeżenia dotyczyły przede wszystkim odchyżeń od założonej interwencji oraz niejasności co do istotności klinicznej wyników (Hoffman 2019, Smith 2020, Mah 2022).

Tabela 9. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2

Źródło	Wynik oceny	Główne ograniczenia przeglądu wg Amstar 2
Elhalag 2023	Krytycznie niska	<ul style="list-style-type: none"> - nie wskazano listy publikacji wykluczonych, zaprezentowano jedynie ilościowe zestawienie przyczyn wykluczeń, co powoduje niepełną transparentność procesu selekcji, - nie wykonano oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego za pomocą narzędzia RoB, - nie przeprowadzono analizy potencjalnych źródeł heterogeniczności i nie omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu, - brak informacji o finansowaniu włączonych badań.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego RCT wg Cochrane RoB 2

Domena	Ryzyko błędu systematycznego	
	Guglieri 2022	Dang 2024
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Pewne zastrzeżenia	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Pewne zastrzeżenia
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach nierandomizowanych wg ROBINS-I

Badanie	Domena							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Ogólnie
Hoffman 2019	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Niskie	Umiarkowane
Smith 2020	Niskie	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Niskie	Umiarkowane	Niskie	Umiarkowane
Mah 2022	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Niskie	Umiarkowane

Skróty: D1, Bias due to confounding; D2, Bias in selection of participants into the study; D3, Bias in classification of interventions; D4, Bias due to deviations from the intended intervention; D5, Bias due to missing data; D6, Bias in measurement of outcomes; D7, Bias in selection of the reported result

7.3. Wyniki analizy klinicznej

Ze względu na krytycznie niską jakość przeglądu systematycznego z metaanalizą (Elhalag 2023) oraz liczne zastrzeżenia analityków Agencji do sposobu analizy ilościowej danych odstąpiono od przedstawiania wyników publikacji. Ponadto odstąpiono również od analizy publikacji Smith 2020 przedstawiającej skuteczność i bezpieczeństwo wamorolonu na podstawie wyników z nierandomizowanych badań klinicznych (VBP-002, VBP-003, VBP-LTE – wyniki otrzymane w połowie okresu obserwacji) bez grup kontrolnych. Wyniki z ww. badań klinicznych zostały uwzględnione w pozostałych publikacjach włączonych do analizy klinicznej.

W podstawowej analizie skuteczności uwzględniono wyniki badania randomizowanego odnoszące się do skuteczności wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./d vs. placebo u pacjentów z DMD (Guglieri 2022). W dodatkowej analizie skuteczności przedstawiono wyniki badań nierandomizowanych: oceniających skuteczności wamorolonu vs brak leczenia DMD (Hoffman 2019) i długoterminowego badania klinicznego bez grupy kontrolnej (Mah 2022). Ponadto zaprezentowano wyniki skuteczności wamorolonu, u pacjentów leczonych wcześniej prednizonem (Dang 2024).

W podstawowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badań randomizowanych odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania wamorolonu vs. placebo u pacjentów z DMD (Guglieri 2022). W dodatkowej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki nierandomizowanych badań klinicznych: oceniających profil bezpieczeństwa wamorolonu vs brak leczenia/leczenie glikokortykosteroidami/brak komparatora (Hoffman 2019, Mah 2022, Dang 2024).

7.3.1. Podstawowa analiza skuteczności

Mimo iż u pacjentów z DMD zwyczajowo stosuje się leczenie kortykosteroidami, leki te nie są refundowane dla tych pacjentów w Polsce. W związku z tym do analizy podstawowej włączono porównanie wamorolonu z placebo. W badaniach klinicznych oceniano skuteczność wamorolonu w dawce podstawowej 6 mg/kg mc/dobę zgodnej z dawkowaniem leku w ChPL oraz w dawkach mniejszych. Analizę podstawową oparto wyłącznie o dawkowanie zgodne z ChPL.

Analiza dodatkowa uwzględniła porównanie z prednizonem.

7.3.1.1. Wamorolon vs. placebo

W podstawowej analizie skuteczności uwzględniono wyniki badania randomizowanego odnoszące się do skuteczności wamorolonu w dawce 6 mg/kg mc./d vs. placebo po 24. tygodniach obserwacji u pacjentów z DMD (Guglieri 2022).

Czas wstania z pozycji leżącej (TTSTAND). Wykazano istotne statystycznie różnice dla zmiany średniej prędkości TTSTAND względem wartości początkowej dla wamorolonu vs. placebo (średnia zmiana 0,05±0,07 powstań/s vs. -0,01±0,06 powstań/s; różnica 0,06 powstań/s; 95%CI (0,02; 0,10); p=0,002) na korzyść grupy badanej (Tabela 12, Guglieri 2022). Brak możliwości oceny istotności klinicznej wyniku.

Czas biegu/marszu na 10 metrów (TTRW). Wykazano istotne statystycznie różnice dla zmiany średniej prędkości TTRW względem wartości początkowej dla wamorolonu vs. placebo (średnia zmiana prędkości 0,28±0,28 m/s vs. 0,02±0,33 m/s; różnica [0,24 m/s; 95% CI, (0,09; 0,39); p=0,002) na korzyść grupy badanej (Tabela 12, Guglieri 2022). Brak możliwości oceny istotności klinicznej wyniku.

Test 6 minutowego marszu (6MWT). Wykazano istotne statystycznie różnice dla zmiany średniej odległości 6MWT względem wartości początkowej dla wamorolonu vs. placebo (średnia zmiana 28,8±49,7 m vs. -23,9±59,6 m; różnica 41,6 m; 95%CI, (14,2; 68,9); p = 0,003) na korzyść grupy badanej (Tabela 12, Guglieri 2022). Wykazana różnica w zmianie wyniku 6MWT może być uznawana za istotną klinicznie. Zgodnie z wynikami badania walidacyjnego, istotna klinicznie różnica dla 6MWT wyniosła 20-30m (McDonald 2013).

Czas na pokonanie 4 schodów (TTCLIMB). Wykazano istotne statystycznie różnice dla zmiany średniej prędkości TTCLIMB względem wartości początkowej dla wamorolonu vs. placebo (średnia zmiana 0,06±0,02 vs. -0,01±0,02; różnica [0,07; 95% CI, (0,03; 0,11); p< 0,001) na korzyść grupy badanej (Tabela 13Tabela 12, Guglieri 2022). Brak możliwości oceny istotności klinicznej wyniku.

North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Wykazano istotne statystycznie różnice dla zmiany średniego wyniku NSAA względem wartości początkowej dla wamorolonu vs. placebo (średnia zmiana 2,85± 0,61 vs. -0,73±0,62; różnica 3,57; 95% CI, (1,90; 5,25); p < 0,001) na korzyść grupy badanej (Tabela 13Tabela 12, Guglieri 2022). Wykazana różnica w zmianie wartości wyniku NSAA może być uznawana za istotną klinicznie. Zgodnie z wynikami badania walidacyjnego, istotna klinicznie różnica dla NSAA wyniosła 2,3-3,5 pkt, dla populacji pacjentów z DMD w wieku 7-10 lat (Gupta 2023). Należy wskazać, że populacja włączona do badania klinicznego była młodsza (4-7 lat).

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności wamorolonu w 24 tygodniowym okresie obserwacji (Guglieri 2022)

Punkt końcowy [jednostka]	Liczebność populacji badanej/kontrolnej	Zmiana względem wartości początkowej (średnia±SD)		Różnica (95%CI)	p
		Wamorolon 6 mg/kg/dobę	Placebo		
Prędkość TTSTAND [powstań/s]	27/28	0,05±0,07	-0,01±0,06	0,06 (0,02; 0,10)	0,002
Prędkość TTRW [m/s]	25/24	0,28±0,28	0,02±0,33	0,24 (0,09; 0,39)	0,002
6MWT [m]	20/19	28,8±49,7	-23,9±59,6	41,6 (14,2; 68,9)	0,003

Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności wamorolonu w 24 tygodniowym okresie obserwacji (Guglieri 2022)

Punkt końcowy [jednostka]	Liczebność populacji badanej/kontrolnej	Zmiana względem wartości początkowej (średnia±SE)		Różnica (95%CI)	p
		Wamorolon	Placebo		
Prędkość TTCLIMB [zadań/s]	28/28	0,06±0,02	-0,01±0,02	0,07(0,03; 0,11)	<0,001
NSAA	28/28	2,85±0,61	-0,73±0,62	3,57(1,9; 5,25)	<0,001

7.3.2. Dodatkowa analiza skuteczności

W ramach dodatkowej analizy skuteczności przedstawiono wyniki nierandomizowanych badań klinicznych, porównujące wamorolon 6 mg/kg mc./d. vs. brak leczenia (Hoffman 2019) lub oceniające skuteczność wamorolonu (dawki od 2 do 6 mg/kg mc./d.) po 30 miesiącach obserwacji, bez grupy kontrolnej (Mah 2022). Ponadto zaprezentowano wyniki skuteczności wamorolonu 6 mg/kg mc./d. u pacjentów leczonych wcześniej prednizonem (Dang 2024).

7.3.2.1. Wamorolon vs naturalny przebieg choroby

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące różnic dla zmian po 24. tygodniach obserwacji względem wartości wyjściowych, w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności, dla wamorolonu 6 mg/kg mc./d vs. naturalny przebieg choroby (Hoffman 2019).

Czas wstania z pozycji leżącej (TTSTAND). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla zmiany średniej prędkości TTSTAND dla wamorolonu vs. naturalny przebieg choroby ($0,04 \pm 0,05$ powstań/s vs. $0,01 \pm 0,06$ powstań/s; $p=0,1$) (Tabela 14, Hoffman 2019).

Czas biegu/marszu na 10 metrów (TTRW). Wykazano istotne statystycznie różnice dla zmiany średniej prędkości TTRW dla wamorolonu vs. naturalny przebieg choroby ($0,27 \pm 0,25$ m/s vs. $-0,01 \pm 0,26$ powstań/s; $p=0,004$), na korzyść grupy badanej (Tabela 14, Hoffman 2019). Brak możliwości oceny istotności klinicznej wyniku.

Czas na pokonanie 4 schodów (TTCLIMB). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla zmiany średniej prędkości TTCLIMB dla wamorolonu vs. naturalny przebieg choroby ($0,05 \pm 0,06$ zadań/s vs. $0,01 \pm 0,06$ zadań/s; $p>0,05$) (Tabela 14, Hoffman 2019).

Tabela 14. Wyniki dotyczące skuteczności wamorolonu w 24 tygodniowym okresie obserwacji (Hoffman 2019)

Punkt końcowy [jednostka]	Liczebność populacji badanej/kontrolnej	Zmiana po 24 tygodniach względem wartości początkowej (średnia \pm SD)		P (dla różnicy zmian między grupami)
		Wamorolon 6mg	Brak leczenia	
Prędkość TTSTAND [powstań/s]	11/29	$0,04 \pm 0,05$	$0,01 \pm 0,07$	0,1
Prędkość TTRW [m/s]	11/30	$0,27 \pm 0,25$	$-0,01 \pm 0,26$	0,004
Prędkość TTCLIMB [zadań/s]	11/31	$0,05 \pm 0,06$	$0,01 \pm 0,06$	$>0,05$

7.3.2.2. Skuteczność długoterminowa

Poniżej przedstawiono wyniki badania bez grupy kontrolnej dotyczące długoterminowej skuteczności wamorolonu w różnych dawkach (od 2 mg/kg mc./d. do 6 mg/kg mc./d.) po 30 miesiącach obserwacji (Mah 2022).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla ocenianych punktów końcowych względem wartości początkowej (patrz tabela poniżej).

Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności wamorolonu w długoterminowym badaniu (Mah 2022)

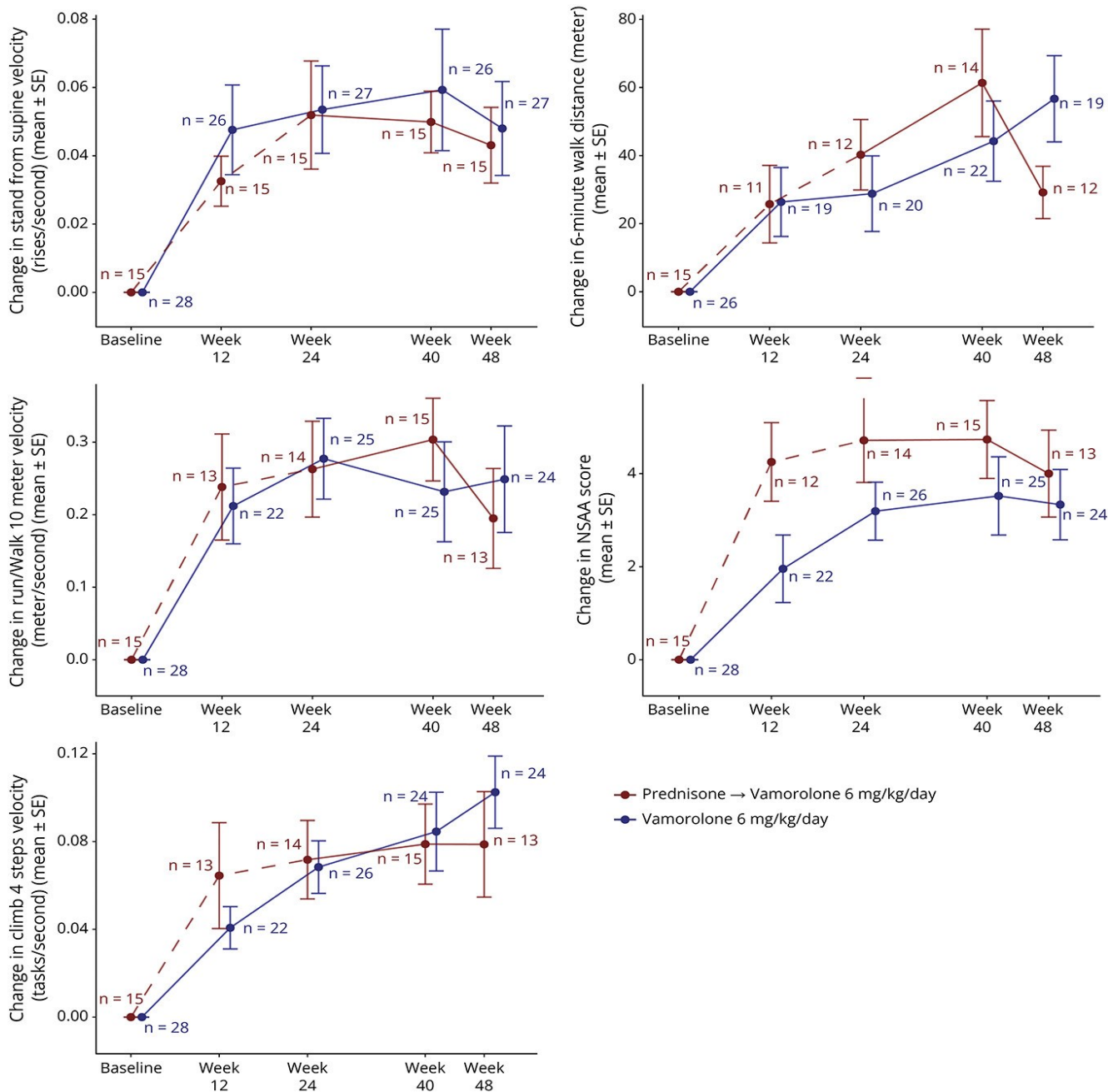
Punkt końcowy [jednostka]	Liczebność populacji	Zmiana po 30 miesiącach względem wartości początkowej (95%CI)	p
Prędkość TTSTAND [powstań/s]	23	$-0,011 (-0,068; 0,046)$	$>0,05$
Prędkość TTCLIMB [zadań/s]	18	$0,035 (-0,051; 0,121)$	$>0,05$
Prędkość TTRW [m/s]	18	$0,061 (-0,272; 0,394)$	$>0,05$
6MWT [m]	15	$32,0 (-18,95; 82,95)$	$>0,05$
NSAA	18	$1,6 (-2,92; 6,14)$	$>0,05$

7.3.2.3. Skuteczność wamorolonu u pacjentów leczonych wcześniej prednizonem

TTSTAND, 6MWD, TTRWV, TTCLIMBV, NSAA

Wykazano, że 20. tygodni leczenia wamorolonem 6 mg/kg mc./d powoduje utrzymanie poprawy wyników (względem wartości wyjściowych) w zakresie motoryki (prędkości TTSTAND, 6MWD, TTRWV, TTCLIMBV, NSAA) zaobserwowaną po 24 tygodniowym leczeniu prednizonem (Rysunek 1, Dang 2024).

Rysunek 1. Motoryczne punkty końcowe podczas 48 tygodniowego okresu leczenia dla populacji, u której zmieniono prednizon na wamorolon 6 mg/kg/dobę w 24 tygodniu leczenia oraz dla populacji przyjmującej wamorolon w dawce 6 mg/kg/dobę przez cały okres leczenia (Dang 2024)



7.3.3. Podstawowa analiza bezpieczeństwa

W podstawowej analizie bezpieczeństwa oceniano bezpieczeństwo stosowania wamorolonu 6 mg/kg mc./d vs. prednizon 0,75 mg/kg mc./d. lub placebo u pacjentów z DMD (24-tyg. obserwacji, Guglieri 2022).

7.3.3.1. Wamorolon vs. prednizon

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wzrostu oraz BMI obserwowanego podczas 24 tygodni leczenia wamorolonem 6 mg/kg mc./d. lub prednizonem 0,75 mg/kg mc./d. (Guglieri 2022).

Percentyl wzrostu dla wieku. Wykazano istotne statystycznie różnice w opóźnieniu wzrostu podczas okresu obserwacji dla wamorolonu vs. prednizon na korzyść grupy badanej [różnica zmiany percentyli 4,98;

95% CI (0,75; 9,21), $p=0,02$] (Guglieri 2022). W grupie pacjentów leczonych prednizonem wystąpiło liniowe opóźnienie wzrostu, którego nie odnotowano w grupie leczonej wamorolonem.

BMI z-score. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie wskaźnika masy ciała dla wamorolonu vs. prednizon [różnica 0,09; 95% CI (-0,19; 0,36), $p>0,05$] (Guglieri 2022).

7.3.3.2. Wamorolon vs. prednizon/placebo

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas 24 tygodni leczenia wamorolonem 6 mg/kg mc./d., prednizonem 0,75 mg/kg mc./d. lub placebo (Guglieri 2022).

Działania niepożądane

W trakcie okresu obserwacji co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zgłosiło:

- 79,3% (23/29) uczestników przyjmujących placebo,
- 83,9% (26/31) uczestników przyjmujących prednizon;
- 89,3% (25/28) uczestników przyjmujących wamorolon (Guglieri 2022).

W grupie leczonej prednizonem zgłoszono również jeden przypadek ciężkiego działania niepożądanego związanego z leczeniem tj. agresja (stopień 3 wg. CTCAE, ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events).

7.3.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki nierandomizowanych badań klinicznych: oceniających profil bezpieczeństwa wamorolonu vs brak leczenia/glikokortykosteroidy (Hoffman 2019, Mah 2022). Dodatkowo uwzględniono wyniki bezpieczeństwa wamorolonu w populacji pacjentów przyjmujących wcześniej prednizon (Dang 2024).

7.3.4.1. Wamorolon vs prednizon

BMI z score. Po 24. tygodniach obserwacji nastąpił wzrost wartości BMI z score zarówno w grupie badanej przyjmującej wamorolon 6 mg/kg mc./d (11 pacjentów) i kontrolnej przyjmującej prednizon (13 pacjentów), ale różnice w zmianach BMI z score między grupami nie były istotne statystycznie ($0,493\pm 0,6363$ vs. $0,5430\pm 0,6646$; $p=0,9261$) (Hoffman 2019).

Istotną statystycznie zmianę wartości BMI z score na korzyść wamorolonu w dawce 0,25 mg/kg m.c./d. i 0,75 mg/kg m.c./d. względem prednizonu, odpowiednio ($-0,161\pm$ oraz $0,75$ mg/kg mc./d vs $0,5430\pm 0,6646$; $p=0,0037$) i ($-0,210\pm 0,3629$ vs $0,5430\pm 0,6646$; $p=0,0003$) (Hoffman 2019). Brak możliwości oceny istotności klinicznej wyniku. Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami dla wamorolonu podawanego w dawce zgodnej z ChPL, tj. 6 mg/kg m.c./d.

Działania niepożądane

W trakcie leczenia u 87,5% pacjentów (42/48) leczonych wamorolonem wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane (TEAE). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Hoffman 2019).

Większość TEAE zgłoszonych w grupie leczonej wamorolonem została uznana przez badaczy za łagodne (stopień 1. wg CTCAE) lub umiarkowane (stopień 2. wg CTCAE) pod względem ciężkości. 16/48 uczestników z grupy leczonej wamorolonem (różne dawki) doświadczyło TEAE uznanych za umiarkowanie ciężkie a dwóch pacjentów leczonych wamorolonem 6 mg/kg/dzień (2/11, 18%) doświadczyło TEAE zaklasyfikowanego jako ciężkie (stopień 3. wg CTCAE), ale uznano je za niezwiązane z terapią wamorolonem (Hoffman 2019).

Tabela 16. Działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia wamorolonem (Hoffman 2019)

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów u w których wystąpiło działanie niepożądane [n/N; (%)]
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	20/48 (41,7%)
Gorączka	17/48 (35,4%)
Kaszel	9/48 (8,8%)
Wymioty	7/48 (14,6%)
Biegunka	5/48 (10,4%)

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów u w których wystąpiło działanie niepożądane [n/N; (%)]
Zapalenie spojówek	4/48 (8,3%)
Zaparcie	4/48 (8,3%)
Infekcja ucha	4/48 (8,3%)
Ból głowy	4/48 (8,3%)
Grypa	4/48 (8,3%)
Nadwyrężenie mięśni	4/48 (8,3%)
Ból w górnej części brzucha	3/48 (6,3%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3/48 (6,3%)

Skróty: n, liczba osób u której wystąpiło dane działanie niepożądane; N, liczba osób u których wystąpiło dowolne działanie niepożądane

7.3.4.2. Bezpieczeństwo długoterminowe

Bezpieczeństwo długoterminowe oceniano w horyzoncie do 24 miesięcy. Poniżej zestawiono wyniki dla wamorolonu podawanego w dawce 2 mg/kg m.c./d lub większej.

BMI. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w zmianach średnich wyników BMI, podczas okresu obserwacji, pomiędzy uczestnikami otrzymującymi wamorolon (≥ 2 mg/kg mc./d) i uczestnikami z historycznej grupy kontrolnej przyjmującymi glikokortykosteroidy (Mah 2022).

Wzrost. Pod koniec obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę w zmianie średniego percentyla wzrostu, względem wartości początkowych, pomiędzy uczestnikami otrzymującymi wamorolon (≥ 2 mg/kg mc./d) i uczestnikami z historycznej grupy kontrolnej przyjmującymi glikokortykosteroidy [0,37 percentyla/miesiąc; 95%CI (0,23; 0,52)] na korzyść grupy badanej, bez dowodu na spowolnienie wzrostu w grupie otrzymującej wamorolon (Mah 2022).

Działania niepożądane

U wszystkich 46 pacjentów leczonych wamorolonem wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Łącznie wystąpiły dwa poważne zdarzenia niepożądane powstałe w związku z leczeniem tj. umiarkowane zapalenie płuc u jednego uczestnika i ciężka mioglobinuria, która wystąpiła dwukrotnie u jednego uczestnika. Dodatkowo jeden uczestnik wycofał się z badania z powodu umiarkowanego osłabienia mięśni (Mah 2022).

Spośród 41 uczestników otrzymujących wamorolon w dawce 6,0 mg/kg/dobę, u 10 uczestników (24,4%) zmniejszono dawkę do 2,0 mg/kg/dobę z powodu przyrostu masy ciała.

U 6/46 uczestników (13,0%) stwierdzono łącznie siedem klinicznych przypadków złamań:

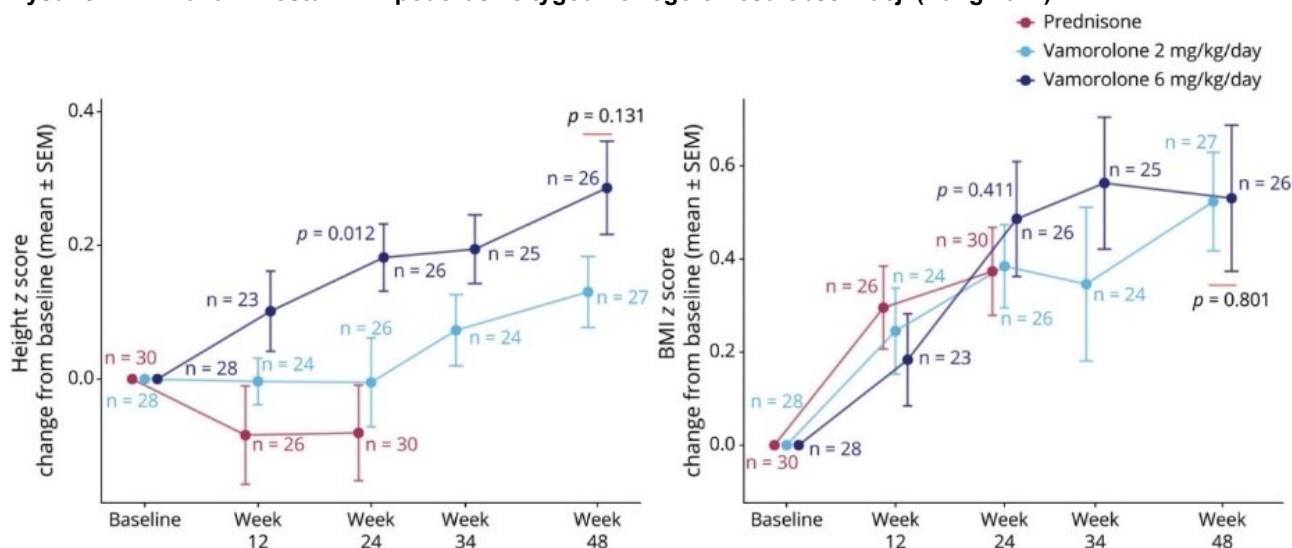
- złamanie kręgu i złamaniem stopy (1/6),
- złamanie kończyny górnej (3/6),
- złamanie kompresyjne kręgu (1/6),
- złamanie kilku kręgów kręgosłupa (1/6) (Mah 2022).

7.3.4.1. Wamorolon (bez grupy kontrolnej)

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wzrostu, BMI oraz działań niepożądanych obserwowanych podczas 48. tygodni leczenia wamorolonem (Dang 2024).

Percentyl wzrostu dla wieku, BMI z-score. Podczas leczenia wamorolonem nie wykazano spowolnienia wzrostu u uczestników, niezależnie od dawki leku (Rysunek 2, Dang 2024).

BMI z-score. Podczas leczenia wamorolonem wykazano wzrost średniego BMI z-score uczestników, niezależnie od dawki (Rysunek 2, Dang 2024).

Rysunek 2. Zmiana wzrostu i BMI podczas 48 tygodniowego okresu obserwacji (Dang 2024)

Działania niepożądane

W trakcie leczenia wamorolonem 6 mg/kg mc./d., zgłoszono dwa ciężkie zdarzenia **niepożądane** (uznane przez badaczy za niezwiązane z w. lekiem) tj.: perforacyjne zapalenie wyrostka robaczkowego i astmę.

Ponad to odnotowano 28 przypadków innych zdarzeń niepożądanych m.in.:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (14,3% wszystkich zdarzeń niepożądanych; 4/28 zdarzeń),
- wymioty (21,4%; 6/28),
- cechy zespołu Cushinga (32,1%; 9/28),
- kaszel (10,7%; 3/28),
- gorączka (10,7%; 3/28),
- biegunka (7,5%; 5/28) (Dang 2024).

7.3.4.2. Bezpieczeństwo wamorolonu u pacjentów leczonych wcześniej prednizonem

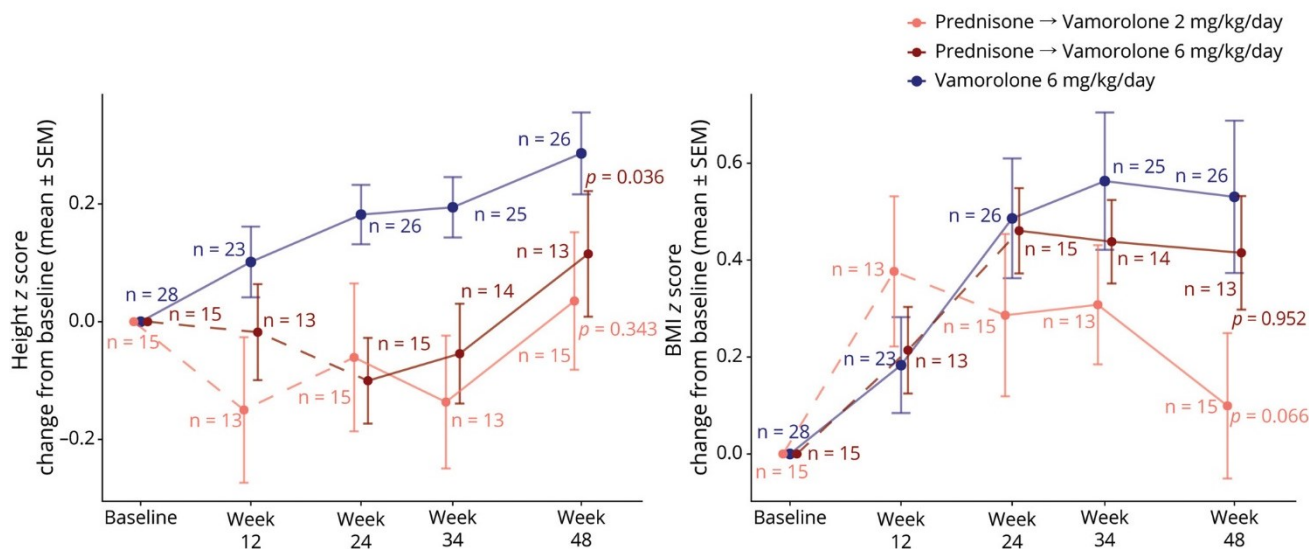
Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wzrostu, BMI oraz działań niepożądanych obserwowanych podczas 20. tygodni leczenia wamorolonem 6 mg/kg mc./d u pacjentów wcześniej leczonych 24. tygodnie prednizonem (Dang 2024).

Wzrost z score. U osób leczonych początkowo prednizonem przejście na wamorolon spowodowała istotną statystycznie zmianę i odwrócenie trajektorii wzrostu - nadrabianie zaległości powstałych podczas leczenia prednizonem [różnica średnich 0,228; 95%CI (0,0157; 0,44); $p=0,036$]. Zmiana z prednizonu na wamorolon 2 mg/kg mc./d nie wiązała się z istotną statystycznie różnicą we wpływie na wzrost pacjentów [różnica średnich 0,0959; 95%CI (-0,108; 0,299); $p=0,3430$] (Dang 2024).

BMI z-score. U osób leczonych początkowo prednizonem zmiana na wamorolon 6 mg/kg mc./d wiązała się stabilizacją masy ciała a różnica w zmianie BMI z-score względem wartości wyjściowych w nie była statystycznie istotna [różnica średnich: -0,0064; 95%CI (-0,22; 0,207); $p = 0,952$].

Zmiana na wamorolon 2 mg/kg/d wiązała się ze zmniejszeniem BMI z-score w stosunku do wartości osiągniętej w trakcie leczenia prednizonem jednak różnica w zmianach względem wartości wyjściowych również nie była istotna statystycznie [różnica średnich: -0,187; 95%CI (-0,387; 0,0129) $p=0,0655$]. Szczegóły przedstawiono poniżej (patrz **Rysunek 3** **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) (Dang 2024).

Rysunek 3. Zmiana wzrostu i BMI pacjentów leczonych prednizonem a następnie wamorolonem, podczas 48 tygodniowego okresu obserwacji (Dang 2024)



Działania niepożądane

Po zmianie z prednizonu na wamorolon roczne częstości występowania zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane/pacjenta/rok) uległy zmniejszeniu o 19,3% (zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów zmniejszyły się o 39,7%). Największe zmniejszenie rocznego wskaźnika zdarzeń niepożądanych na pacjenta/rok zaobserwowano w problemach z zachowaniem (prednizon vs wamorolon; 1,08 vs 0,51; redukcja o 52,8%) i objawach żołądkowo-jelitowych (prednizon vs wamorolon; 0,72 vs 0,60; redukcja o 16,7%) (Dang 2024).

7.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

URPL. Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

Baza ADRR. W bazie ADRR zostało zarejestrowanych 15 pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu wamorolonu. Najwięcej zdarzeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (sześć przypadków), infekcji i zakażeń, zaburzeń psychicznych (po pięć przypadków), zaburzenia funkcjonowania ucha i błędnika, żołądka oraz jelit, a także układu nerwowego (po cztery przypadki). Łącznie u 15 pacjentów zarejestrowano 48 zdarzeń niepożądanych (stan na dzień 23.06.2024r).

EMA. Nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej EMA.

FDA. Nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej FDA.

ChPL Agamree. Producent informuje, że do najczęstszych działań niepożądanych wamorolonu należą: obrzęk twarzy (cechy cushingoidalne), zaburzenia psychiczne, wymioty, przyrost masy ciała i niedobór witaminy D, natomiast stosowanie leku może powodować m. in. niewydolność nadnerczy, ciężką reakcję alergiczną, zaćmę lub jaskrę, osteoporozę, wzrost ciśnienia krwi i zatrzymywanie wody w organizmie.

7.5. Aktualnie trwające badania kliniczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazie Clinical Trials (21.06.2024 r.) odnaleziono aktualnie trwające badania kliniczne dotyczących wamorolonu w leczeniu w dystrofii mięśniowych. Szczegóły opisano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Aktualnie trwające badania kliniczne (clinicaltrials.gov)

Nazwa, nr badania, sponsor	Interwencja	Cel badania	Daty	Aktualny status
Badanie oceniające Vamorolone w dystrofii mięśniowej Beckera (BMD) NCT05166109 (VBP15-BMD-001) ReveraGen BioPharma, Inc.	Lek: Wamorolon Lek: Placebo	Badanie ma na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki, farmakodynamiki i eksploracyjnej skuteczności klinicznej wamorolone 500 mg (250 mg na masę ciała <50 kg) u mężczyzn z BMD (podawanego codziennie, doustnie, przez okres leczenia wynoszący 24 tygodnie) w porównaniu z placebo.	07.07.2022 r. - 31.01.2025 r.	Rekrutacja
Badanie oceniające Vamorolone u chłopców w wieku od 2 do <4 lat i od 7 do <18 lat z dystrofią mięśniową Duchenne'a (DMD) NCT05185622 (VBP15-006) Santhera Pharmaceuticals	Lek: Wamorolon	Badanie ma na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności klinicznej, zachowania i neuropsychologii oraz funkcjonowania fizycznego wamorolonu w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni u chłopców w wieku od 2 do <4 lat, którzy wcześniej nie stosowali sterydów, oraz leczonych glikokortykosteroidami i obecnie nieleczonych chłopców w wieku od 7 do <18 lat z DMD.	21.03.2022 r. - 07.2024 r.	Aktywne, nierekrutujące
Protokół rozszerzonego dostępu dla chłopców z dystrofią mięśniową Duchenne'a) NCT03863119 (VBP15-EAP) Santhera Pharmaceuticals	Lek: Wamorolon	Celem jest zapewnienie ciągłego dostępu do wamorolonu pacjentom w Stanach Zjednoczonych, którzy ukończyli protokoły VBP15-LTE, VBP15-004 lub VBP15-006 (i tym samym nie kwalifikują się do zapisania się do innego badania terapii wamorolonem)	bd	bd

7.6. Ograniczenia badań i analizy

Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy klinicznej Agencji.

- Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wamorolonu w porównaniu z innymi niż prednizon steroidami stosowanymi w leczeniu DMD.
- Sponsorem wszystkich badań włączonych do analizy był producent wamorolonu. Badania charakteryzowały się umiarkowanym lub wysokim ryzykiem błędu systematycznego.
- Wyniki badań nie są jednoznaczne ze względu na brak możliwości określenia ich istotności klinicznej (brak odpowiednich badań walidacyjnych).
- Badania kliniczne charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji oraz małą liczebnością próby badanej/kontrolnej. Nie jest jasne czy efekty i bezpieczeństwo wamorolonu są stałe i nie ustępują wraz z czasem stosowania (mając na uwadze charakterystykę choroby spodziewane jest wieloletnie stosowanie leku).
- Grupę badaną stanowili jedynie pacjenci z DMD od 4 do < 7 roku życia, tym samym nie włączono pacjentów starszych, którzy mają odmienną charakterystykę wyjściową i cięższy stan kliniczny.
- W części badań włączonych do analizy (Hoffman 2022, Mah 2024) zastosowano zewnętrzny komparator (historyczną grupę kontrolną przyjmującą glikokortykosteroidy).

8. Analiza ekonomiczna

Dnia 18 czerwca 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących stosowania vamorolonu u pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do ww. technologii medycznej.

9. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rozwiązań refundacyjnych wamorolonu w innych krajach dokonano wyszukania wolnotekstowego na stronach internetowych następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/>,
- Szwajcaria – <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html>,
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>; <https://www.nhsbsa.nhs.uk/>,
- Litwa – <https://e-seimas.lrs.lt>,
- Estonia – <https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>,
- Belgia – <https://www.inami.fgov.be/fr/Pages/default.aspx>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Ponadto dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 24-25.06.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Agamree*, *vamorolonum*, *vamorolone*, *vamorolon*.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono **negatywną rekomendację refundacyjną** dla wamorolonu w Wielkiej Brytanii (projekt wytycznych NICE do konsultacji). Wykazano, że wamorolon może przynieść istotne korzyści ze względu na jego potencjał w zmniejszaniu działań niepożądanych związanych z glikokortykosteroidami, natomiast **brakuje wystarczających dowodów**, aby stwierdzić, że wamorolon jest opłacalną opcją leczenia. Podstawą decyzji negatywnej były: niewielka populacja objęta badaniem i krótki okres obserwacji, brak pewności co do podobieństwa w poprawie wyników funkcji układu mięśniowego i zmniejszenia liczby działań niepożądanych w porównaniu z prednizonem, udział w badaniu jedynie osób nieleczonych wcześniej na DMD, brak porównania z innymi glikokortykosteroidami oraz niepewność szacunków opłacalności w oparciu o dostępne dowody naukowe i model ekonomiczny.

We Francji wamolon uzyskał **pozytywną opinię refundacyjną, ale proponowany poziom refundacji wskazano na 30% (z 70% dopłaty pacjenta)**.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące refundacji wamorolonu w ww. krajach.

Tabela 18. Refundacja wamorolonu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a w innych krajach.

Kraj	Warunki refundacji
Francja HAS (12 czerwca 2024)	Rekomendacja pozytywna Decyzja została wydana m. in. w oparciu o następujące argumenty: <ul style="list-style-type: none"> - małe prawdopodobieństwo dodatkowego wpływu produktu na system opieki zdrowia, - brak możliwości porównania skuteczności wamorolonu i prednizonu oraz brak możliwości ustalenia priorytetu wamorolonu nad preparatami zawierającymi prednizon i stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi, - przewagę wamorolonu nad placebo dla pierwszorzędownego punktu końcowego, - brak użyteczności wyników dotyczących kryteriów jakości życia, - brak zaobserwowania korzystniejszego profilu bezpieczeństwa w stosunku do prednizonu, - niepewność co do długoterminowej tolerancji wamorolonu. Proponowany poziom refundacji: 30%
Wielka Brytania; NICE (ID4024, 24 marca 2024) Dostępny tylko projekt rekomendacji (draft)	Rekomendacja negatywna Decyzja została wydana m. in. w oparciu o następujące argumenty: <ul style="list-style-type: none"> - niewielka populacja objęta badaniem, - krótki okres obserwacji, - brak pewności co do podobieństwa w poprawie wyników funkcji układu mięśniowego i zmniejszenia liczby działań niepożądanych w porównaniu z prednizonem, - udział w badaniu jedynie osób nieleczonych wcześniej na DMD, - brak porównania z innymi kortykosteroidami, - niepewność szacunków opłacalności w oparciu o dostępne dowody naukowe i model ekonomiczny

W wyniku przeszukania odnaleziono również raport HTA z Francji oceniający wamorolon we wskazaniu: leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a u pacjentów w wieku 4 lat i starszych.

Opracowanie HAS (Francja) zawiera **pozytywną opinię refundacyjną** wamorolonu 40 mg/ml, zawiesina doustna, który stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu DMD. Treść raportu została zatwierdzona 12 czerwca 2024 r., a ocena skuteczności wamorolonu opierała się na wynikach badania RCT fazy IIb (badanie VBP015-004 – VISION DMD zostało także ujęte w opracowaniu Agencji). W raporcie zostało jednak wykazane, że istnieje **małe prawdopodobieństwo dodatkowego wpływu** produktu na system opieki zdrowia oraz brak poprawy efektów w stosunku do leków opartych na prednizonie. Zwrócona została uwaga m. in. na **brak użyteczności** porównania wamorolonu z prednizonem, wyników dotyczących kryteriów jakości życia, braku korzystniejszego od prednizonu profilu bezpieczeństwa oraz niepewność co do długoterminowej tolerancji wamorolonu.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Rozwiązania organizacyjne w Polsce

Zgodnie ze zleceniem MZ produkt leczniczy Agamree (wamorolon) miałby być refundowany dla pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne'a w ramach importu docelowego. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Powyższe rozwiązanie refundacyjne wiąże się z wieloma ograniczeniami tj. m.in.:

- brakiem możliwości uwzględnienia precyzyjnych kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia lekiem sprowadzonym w ramach importu docelowego (analogicznie do programów lekowych),
- brakiem możliwości kontrolowania wydatków ze strony płatnika publicznego wynikającym z nieprecyzyjnego raportowania w systemie pacjentów z DMD (wspólny kod ICD-10 dla różnych dystrofii mięśniowych),
- brakiem możliwości negocjacji ceny leku tak jak to ma miejsce w przypadku np. refundacji leków wydawanych na receptę w aptece.

W przypadku terapii wysokokosztowych takich jak terapia DMD wamorolonem zasadne wydaje się rozważanie innych rozwiązań refundacyjnych np. w ramach programu lekowego, tak jak ma to miejsce w przypadku finansowania terapii atalurem (program lekowy B.130 „Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny (ICD-10: G71.0)”). Takie rozwiązanie pozwoliłoby na uniknięcie ww. ograniczeń, m.in. umożliwiłoby zdefiniowanie precyzyjnych kryteriów kwalifikacji do leczenia, przejrzyste raportowanie leczenia pacjentów z DMD i możliwość audytu.

10.2. Analiza wpływu na budżet

10.2.1. Metodyka

Poniżej przedstawiono założenia i metodykę analizy potencjalnych skutków finansowych w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii medycznej.

Założenia ogólne:

Wamorolonem leczeni będą wszyscy pacjenci z DMD (pediatryczni oraz dorośli; dane NFZ za 2023 r.), ale z uwagi na krótkie przeżycie większość pacjentów stanowią osoby poniżej 18 r.ż.

Horyzont czasowy: rok

Założono, liczba pacjentów będzie stała i nie wzrośnie w kolejnych latach, zatem wyniki dla kolejnych lat będą stałe.

Perspektywa: płatnika publicznego

Liczebność populacji:

Przyjęto trzy scenariusze populacyjne:

- scenariusz minimalny: wartość minimalna na podstawie danych epidemiologicznych (dzieci i dorośli),
- scenariusz najbardziej prawdopodobny: wartość średnia na podstawie opinii Konsultanta Krajowego (dzieci i dorośli),
- scenariusz maksymalny: na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ dla rozpoznania ICD-10 G71.0 (dzieci i dorośli). W scenariuszu maksymalnym założono, że z uwagi na brak specyficznego dla DMD kodu ICD-10, w praktyce klinicznej lek mógłby być stosowany w szerszej populacji, tj. populacji pacjentów z dystrofiami mięśniowymi ogółem.

Koszty leczenia:

Założono średnią masę pacjenta na poziomie 40 kg (zgodnie z danymi Lamb 2018). Założono dawkowanie równe 6 mg/kg mc./d (zgodnie z ChPL) oraz kosztem leku równym 8,74zł/mg wamorolonu (zgodnie z danymi w zleceniu MZ).

Nie uwzględniono wpływu kosztów nieróżniących tj.: rehabilitacji, zakupu wyrobów medycznych, leczenia chorób współistniejących oraz kosztów leczenia wspomagającego. Nie szacowano również kosztów terapii alternatywnych ponieważ glikokortykosteroidy nie są refundowane dla pacjentów z DMD i nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego.

10.2.2. Wielkości populacji

Dane dotyczące wielkości populacji pacjentów z DMD w Polsce pozyskano z trzech źródeł: dane epidemiologiczne, dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ oraz opinia Konsultanta Krajowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19. Dane dotyczące liczebności populacji z DMD w Polsce

Populacja	Liczba chorych w Polsce	Źródło danych
Pacjenci z DMD zgodnie z danymi epidemiologicznymi	340-900 osób	Średnia długość życia (20 lat) (Raport OT.4311.18.2019 Zapadalność 1/3 500-1/9 300 męskich urodzeń (EPAR)
Pacjenci z DMD w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej	500-750 osób	Orphanet
Pacjenci z rozpoznaniem ICD10: G71.0	3 425 osób (dorośli i dzieci)	Baza NFZ (dane za 2023 r.)

10.3. Koszty

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ cena brutto sprzedaży do apteki produktu leczniczego Agamree, (vamorolonum, zawiesina doustna 40 mg/ml, opakowanie 100 ml) wynosi 8 083,15 euro tj. ok. 35 tys. zł co odpowiada kosztowi na poziomie 8,74 zł za mg substancji czynnej.

Na podstawie danych z źródeł literaturowych średnią masę pacjenta z DMD przyjęto na poziomie 40 kg (Lamb 2018). Zgodnie z ChPL dawkowanie wamorolonu zależy od wagi pacjenta – zalecana dawka leku dla pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg wynosi 6mg/kg mc./d (240 mg/dobę).

Zatem, roczny koszt terapii jednego pacjenta z DMD wynosi ok. 766 tys. zł. Szczegóły powyższych oszacowań przedstawiono w tabelach poniżej (patrz Tabela 20).

Tabela 20. Dane wejściowe dotyczące ceny wamorolonu

Oszacowanie kosztów	Wartość
Cena brutto sprzedaży do apteki [zł]	35 000
Cena wamorolonu za mg [zł]	8,74
Dawka zalecana leku Agamree na podanie dla pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg [mg/dobę]	240
Liczba podań/rok/pacjenta	365
Koszt roczny wamorolonu/pacjenta [zł]	765 954

10.4. Wyniki

Roczny koszt dla płatnika publicznego terapii DMD wamorolonem oszacowano na:

- wariant minimalny: **0,3 mld zł.**
- wariant najbardziej prawdopodobny: **0,5 mld zł.**
- wariant maksymalny: **2,6 mld zł.**

Ze względu na to, że alternatywne terapie DMD (tj. glikokortykosteroidy) nie są aktualnie finansowane w Polsce we przedmiotowym wskazaniu, ww. wyniki stanowią koszty inkrementalne.

Szczegóły powyższego oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wydatki płatnika publicznego

Wariant	minimalny	najbardziej prawdopodobny	maksymalny
Liczebność populacji	340	625	3 425
Roczny koszt płatnika [zł]	260 425 000	478 722 000	2 623 394 000

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- założono, że wamorolonem leczeni będą wszyscy pacjenci z DMD (pediatryczni oraz dorośli) jednak z uwagi na krótkie przeżycie zdecydowaną większość pacjentów z DMD stanowić będą osoby poniżej 18 r.ż. (włącznie z pacjentami aktualnie leczonymi w ramach programu lekowego B.130 tj. ok. 35 osób (dane NFZ za 2023 r.))
- założono, że liczba pacjentów będzie stała i nie wzrośnie w kolejnych latach;
- ze względu na to, że wamorolonu nie wykazał istotnej klinicznie przewagi skuteczności nad glikokortykosteroidami w analizie wpływu na budżet odstąpiono od szacowania kosztów nieróżniących tj.: rehabilitacji, zakupu wyrobów medycznych, leczenia chorób współistniejących oraz kosztów leczenia wspomagającego,
- Wariant maksymalny oszacowano na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ, gdzie oceniane wskazanie raportowane jest wspólnie z innymi dystrofiami kodem ICD10: G71.0: Dystrofia mięśniowa: dziedziczna autosomalnie recesywnie, typ dziecięcy, przypominający dystrofię Duchenne'a lub Beckera, łagodna [Beckera], łagodna łopatkowo-strzałkowa z wczesnymi przykurczami [Emery'ego-Dreifussa], dystalna, twarzowo-łopatkowo-ramienna, obręczy kończyn, oczna, oczno-gardłowa, łopatkowo-strzałkowaciężka [Duchenne'a]. W związku z powyższym precyzyjne szacowanie populacji dla ocenianego wskazania nie jest możliwe.

11. Źródła

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

- Conklin 2018** Conklin LS, Damsker JM, Hoffman EP, Jusko WJ, Mavroudis PD, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Mah JK, Guglieri M, Nevo Y, Kuntz N, McDonald CM, Tulinius M, Ryan MM, Webster R, Castro D, Finkel RS, Smith AL, Morgenroth LP, Arrieta A, Shimony M, Jaros M, Shale P, McCall JM, Hathout Y, Nagaraju K, van den Anker J, Ward LM, Ahmet A, Cornish MR, Clemens PR. Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first-in-class dissociative steroidal anti-inflammatory drug. *Pharmacol Res.* 2018 Oct;136:140-150. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6218284/> dostęp: 24.06.2024 r.
- Dang 2024** Dang, Utkarsh J et al. "Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Controlled Trial." *Neurology* vol. 102,5 (2024): e208112. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11067696/> dostęp: 24.06.2024 r.
- Hoffman 2019** Hoffman, Eric P et al. "Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function." *Neurology* vol. 93,13 (2019): e1312-e1323. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011869/> dostęp: 24.06.2024 r.
- Guglieri 2022** Guglieri, Michela et al. "Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial." *JAMA neurology* vol. 79,10 (2022): 1005-1014 Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9425287/> dostęp: 24.06.2024 r.
- Smith 2020** Smith, Edward C et al. "Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study." *PLoS medicine* vol. 17,9 e1003222. 21 Sep. 2020 Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505441/> dostęp: 24.06.2024 r.
- Mah 2022** Mah, Jean K et al. "Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial." *JAMA network open* vol. 5,1 e2144178. 4 Jan. 2022. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8790668/> dostęp: 24.06.2024 r.
- Elhalag 2023** Elhalag, Rowan H et al. "Efficacy of vamorolone in treatment of Duchene muscle dystrophy. A meta-analysis." *Frontiers in neurology* vol. 14 1107474. 1 Feb. 2023 Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9929286/> dostęp: 24.06.2024 r.

Rekomendacje kliniczne

- PTCHNM 2009** Dystrofia mięśniowa Duchenne'a Standardy diagnostyki i opieki nad chorymi na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a. Źródło: https://www.ptchnm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/standardy_diagnostyki_i_opieki_DMD.pdf dostęp: 17.06.2024 r.
- WPK-PZ 2024** Malaga M. et al. (2024) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy: a scoping review. *Front. Neurol.* 14:1260610. doi: 10.3389/fneur.2023.1260610 dostęp: 17.06.2024 r.
- BTS 2023** Childs AM, et al. Development of respiratory care guidelines for Duchenne muscular dystrophy in the UK: key recommendations for clinical practice. *Thorax.* 2024 Apr 15;79(5):476-485. doi: 10.1136/thorax-2023-220811. PMID: 38123347; PMCID: PMC11041593. dostęp: 17.06.2024 r.
- AAN 2022** Childs AM, et al. Development of respiratory care guidelines for Duchenne muscular dystrophy in the UK: key recommendations for clinical practice. *Thorax.* 2024 Apr 15;79(5):476-485. doi: 10.1136/thorax-2023-220811. PMID: 38123347; PMCID: PMC11041593. dostęp: 17.06.2024 r.

Pozostałe publikacje

- Raport OT.4311.18.2019** 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. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację (nr w BIP 235/2019). Źródło: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6350-235-2019-zlc>
- McDonald 2021** McDonald CM, Henricson EH, Leinonen M, Gordish-Dressman H, and the CINRG Investigators. Evolution of time to stand velocity in glucocorticoidusing and non-using patients with DMD. Poster presented at PPMD Annual Conference. June 22–26, 2021 Virtual format. Źródło: https://www.santhera.com/assets/files/content/scientific-literature/PPMDposter_NaturalEvolutionTTSTANDvelocity_FINAL.pdf dostęp: 01.07.2024 r.
- Gupta 2023** Ayyar Gupta V, Pitchforth JM, Domingos J, Ridout D, Iodice M, et al. (2023) Determining minimal clinically important differences in the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) for patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLOS ONE* 18(4): e0283669. Źródło: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283669> dostęp: 01.07.2024 r.
- McDonald 2013** McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM; PTC124-GD-007-DMD Study Group; Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz S. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013 Sep;48(3):343-56. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3824082/> dostęp: 01.07.2024 r.

- Lamb 2018** Lamb MM, Cai B, Royer J, Pandya S, Soim A, Valdez R, DiGuseppi C, James K, Whitehead N, Peay H, Venkatesh SY, Matthews D; Muscular Dystrophy Surveillance, Research, and Tracking Network (MD STARnet). The effect of steroid treatment on weight in nonambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet A*. 2018 Nov;176(11):2350-2358. doi: 10.1002/ajmg.a.40517. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30256515; PMCID: PMC7533648.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults. Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> dostęp: 17.06.2024 r.
- Birnkrant 2018** Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management, *The Lancet Neurology*, Volume 17, Issue 3, 2018, Pages 251-267, ISSN 1474-4422, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3). dostęp: 17.06.2024 r.

12. Załączniki

12.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Agamree (wamorolonu) w bazie Medline (data wyszukiwania: 18.06.2024 r.)

ID	Kwerenda	Wynik
1	Search: ((Agamree[Title/Abstract]) OR (Vamorolonum[Title/Abstract])) OR (Vamorolone[Title/Abstract])	36

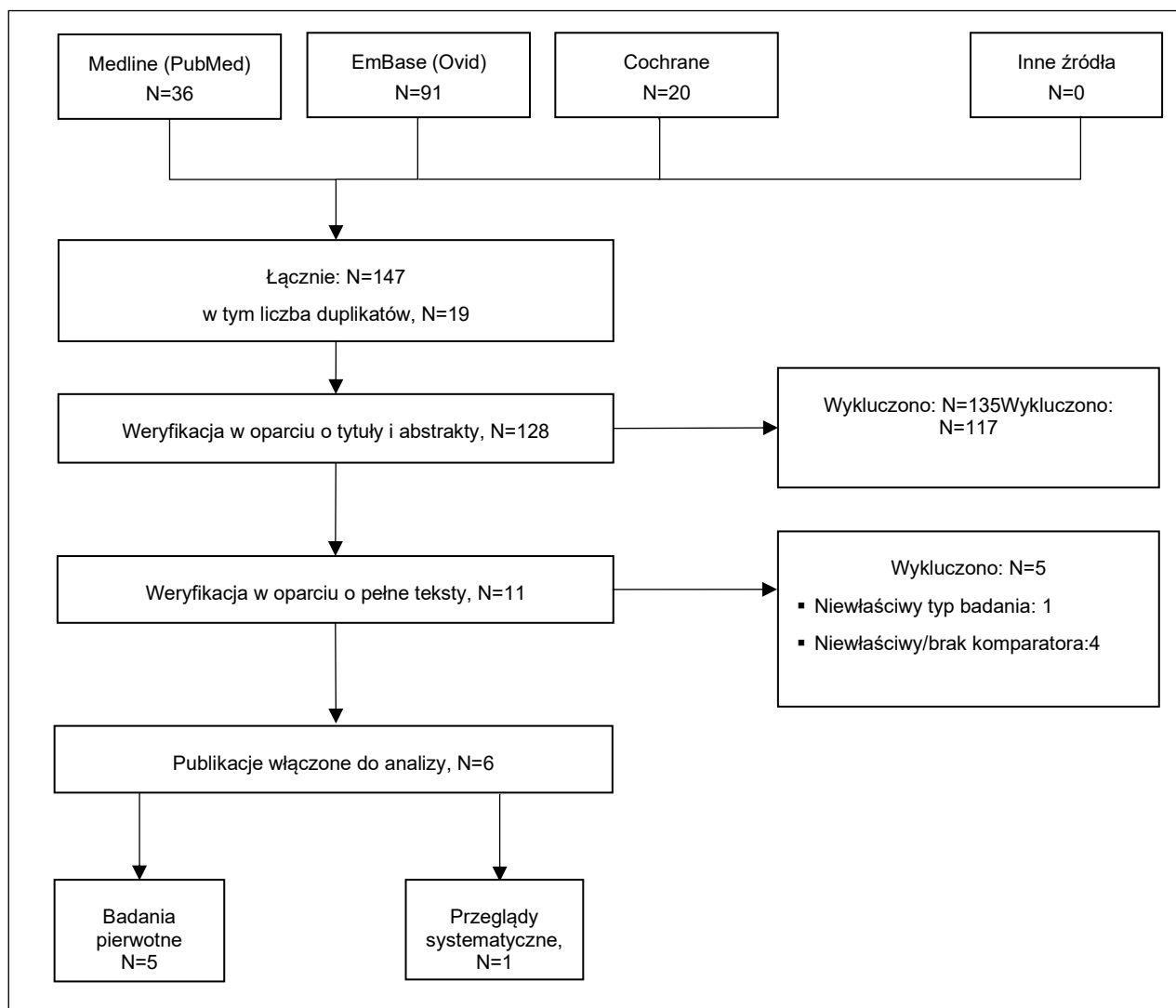
Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Agamree (wamorolonu) w bazie Embase (data wyszukiwania: 18.06.2024 r.)

ID	Kwerenda	Wynik
1	Exp Vamorolone /	117
2	Vamorolone.ab,kw,ti.	65
3	Vamorolonum.ab,kw,ti.	0
4	Agamree.ab,kw,ti.	2
5	1 or 2 or 3 or 4	122
6	5 and "Conference Abstract" [Publication type]	31
917	5 not 6	91

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Agamree (wamorolonu) w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 18.06.2024 r.)

ID	Kwerenda	Wynik
#1	(Vamorolonum):ti,ab,kw	0
#2	(Vamorolone):ti,ab,kw	20
#3	(Agamree):ti,ab,kw	0
#4	#1 or #2 or #3	20

12.2. Diagram selekcji badań



12.3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
Dezacor, deflazacort		
2021 BIP: 109/2021	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2021 z dnia 24 sierpnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Dezacor (deflazacort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) – leczenie pacjentów pediatrycznych</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Dezacor (deflazacort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) – leczenie pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Przewlekłe podawanie glikokortykosteroidów stanowi podstawowe postępowanie objawowe u pacjentów z DMD. Dostępne w chwili obecnej dane naukowe sugerują istnienie niewielkiej przewagi deflazakortu nad prednizonem w leczeniu DMD, głównie w zakresie profilu bezpieczeństwa. Rekomendacje kliniczne wymieniają deflazakort obok prednizonu jako GKS standardowo stosowany w DMD. Niemniej, ze względu na ograniczenia zidentyfikowane dla tych badań, ich wyniki powinny być traktowane z należytą ostrożnością.</p> <p>Biorąc pod uwagę całość danych naukowych, rekomendacje wskazujące na możliwość stosowania deflazakortu u pacjentów z DMD, pozytywne stanowisko ekspertów klinicznych, wygodną formę podawania w kroplach dla małych dzieci oraz niewielkie obciążenia budżetowe, Rada uznaje finansowanie produktu leczniczego Dezacor za zasadne.</p> <p>Rekomendacja nr 106/2021 z dnia 30 sierpnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazacort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a - leczenie pacjentów pediatrycznych</p>	Pozytywna

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazacort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Pod uwagę wzięto, że w przeglądzie systematycznym Matthews 2016 (badania Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012) wykazano, że stosowanie kortykosteroidów poprawia parametry funkcjonalne mięśni. Uzyskano również wyniki wskazujące na mniejszy przyrost masy ciała pacjentów podczas leczenia deflazakortem w porównaniu do przyjmowania prednizonu. Zaś w publikacji McDonald 2020 zaobserwowano, że po 48-tygodniach pacjenci deflazakortem doświadczali istotnie wolniejszego pogarszania się parametrów oceniających ich zdolności motoryczne (dystans przebyty w trakcie 6 minut, czas wstawania z pozycji leżącej, czas wspięcia na 4 stopnie czy wynik uzyskany w skali NSAA) w porównaniu z pacjentami leczonymi prednizonem. Wymienione powyżej badania wiążą się z wieloma ograniczeniami, dlatego też ich wyniki należy traktować z należytą ostrożnością.</p> <p>Obecnie u najmłodszych pacjentów brak jest możliwości stosowania deflazakortu ze względu na postać preparatu (Calcort ma postać tabletek), których podanie jest utrudnione w tej grupie wiekowej. Nie jest także możliwe podanie właściwych dawek, gdyż ich wielkość określa się na podstawie masy ciała pacjenta. Ze względu na brak możliwości podzielenia tabletki na porcje o właściwych dawkach. Lek Dezacor ma formę kropli doustnych, które są bardziej akceptowalną postacią wśród populacji pediatrycznej oraz, m. in. W związku z tym, są łatwiejsze do podania przez rodziców czy opiekunów.</p> <p>Rekomendacje kliniczne oraz eksperci kliniczni w swoich opiniach wskazują deflazakort jako jedną z opcji terapeutycznych dostępnych do stosowania w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a. Zaobserwowany mniejszy przyrost masy ciała może pozytywnie wpłynąć zarówno na szansę zmniejszenia niesprawności ruchowej (większa masa ciała utrudnia poruszanie się i większa obciążenie stawów) oraz na stan psychiczny pacjentów i związane z nim m.in. emocje, budowanie tożsamości, percepcję własnej osoby i otoczenia.</p> <p>Eksperti kliniczni wspominają również o pojawiających się doniesieniach o lepszej efektywności klinicznej deflazakortu i korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z prednizonem. W związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji oraz ceną preparatu należy spodziewać się nieznacznego obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z refundacją ocenianego leku.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.</p>	
Calcort, deflazakort		
<p>2021 BIP: 99/2001</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (daflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Brak nowych dowodów naukowych, pozwalających jednoznacznie potwierdzić przewagę kliniczną deflazakortu nad dostępnymi odpowiednikami.</p> <p>Rekomendacja nr 95/2021 z dnia 26 lipca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (daflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (daflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.</p> <p>Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji nr 67/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań wysokiej jakości, które spełniają kryteria włączenia.</p> <p>Odnaleziono jedno nowe wytyczne kliniczne. Deflazakort jest wymieniany jako jeden z kortykosteroidów stosowanych w leczeniu pacjentów z DMD. Zapis w wytycznych oparty jest o badanie Griggs 2016, które zostało uwzględnione w rekomendacji nr 67/2017.</p> <p>W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano nowych dowodów naukowych, które wykazałyby skuteczność stosowania deflazakortu w porównaniu z prednizonem oraz prednizolonem.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, zasadnym jest utrzymanie negatywnej rekomendacji</p>	Negatywna
<p>2019 BIP: 235/2019</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki á 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.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Brak dowodów naukowych na wyższą skuteczność lub większe bezpieczeństwo deflazakortu w stosunku do powszechnie dostępnych preparatów kortykosteroidowych.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2020 z dnia 6 lutego 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody 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</p>	Negatywna

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD, ang. Duchenne muscular dystrophy), u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>W ramach analizy klinicznej, nie odnaleziono badań, bezpośrednio odnoszących się do określonego w zleceniu wskazania.</p> <p>Uwzględniając powyższe, do analizy włączono dowody naukowe pośrednio odnoszące się do wnioskowanego wskazania: badanie randomizowane z grupą kontrolną (RCT, ang. randomized controlled trial) Griggs 2016 oraz przegląd systematyczny badań RCT Matthews 2016. Do przeglądu Matthews 2016 włączono 2 badania odnoszące się do porównania stosowania deflazakortu z prednizonem w populacji ogólnej pacjentów z DMD, zatem w szerszej populacji niż wskazano w zleceniu.</p> <p>Wnioski z powyższych badań ogranicza przede wszystkim krótki okres obserwacji w kontekście czasu prowadzenia terapii we wskazaniu określonym zleceniem Ministra Zdrowia, co przekłada się na brak wiarygodnych dowodów dot. długoterminowych efektów terapii deflazakortem. Ponadto ocena jakości badań zgodnie z narządkiem Cochrane Collaboration wykazała wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w kluczowych domenach, m.in. dotyczących randomizacji i selektywnego raportowania wyników, wobec czego ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w badaniach interwencji mogła zostać zaburzona.</p> <p>Niemniej jednak, w badaniu Griggs 2016 wykazano, że zarówno stosowanie deflazakortu jak i prednizonu w porównaniu z placebo u pacjentów z DMD, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia siły mięśniowej, poprawy funkcji motorycznych oraz poprawy w zakresie wymuszonej pojemności życiowej płuc. Profil działań niepożądanych obu leków był podobny. Zaobserwowano istotnie rzadsze występowanie rumienia, zmian cushingoidalnych oraz otyłości brzusznej w grupie otrzymującej deflazakort (w dawce 0,9 mg/kg/dobę) w porównaniu z prednizonem (0,75 mg/kg/dobę).</p> <p>Z kolei w przeglądzie systematycznym Matthews 2016, obejmującym 12 badań RCT, w tym 2 badania porównujące prednizon z deflazakortem (Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012) wykazano, że leczenie kortykosteroidami w DMD poprawia siłę i funkcje mięśni. Równocześnie stwierdzono, że dowody niskiej jakości wskazują, że terapia deflazakortem może przyczynić się do mniejszego przyrostu masy ciała w porównaniu z prednizonem. Przytoczony wynik jest jednym z niewielu, dla których możliwe było przeprowadzenie metaanalizy, chociaż wnioskowanie w tym przypadku ogranicza jakość badań włączonych do przeglądu Matthews 2016 (umiarkowana i niska). W przypadku większości punktów końcowych oceniających deflazakort w porównaniu z prednizonem wykonanie metaanalizy nie było możliwe z powodu znaczących różnic metodologicznych, co oznacza brak możliwości pełnej oceny relatywnej efektywności ocenianej technologii względem prednizonu.</p> <p>Podsumowując, brak badań odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanej populacji liczne ograniczenia przytoczonych badań pośrednio odnoszących się do wnioskowanej populacji, powodują że nie ma wystarczających przesłanek do rekomendowania finansowania ze środków publicznych terapii deflazakortem, w populacji określonej zleceniem Ministra Zdrowia.</p>	
<p>2019 BIP: 123/2019</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2019 z 19 sierpnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Carcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniem do zastosowania prednizonu.</p> <p>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 przeciwwskazaniem do zastosowania prednizonu.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>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.</p> <p>Rekomendacja nr 72/2019 z dnia 2 września 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>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.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 opis przypadku (Merlini 2011) dotyczący leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) u pacjenta z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu, przy czym nie umożliwiła on wnioskowania o skuteczności terapii deflazakortem.</p> <p>Dodatkowo do analizy włączono badanie RCT Griggs 2016 oraz przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Matthews 2016, porównujących stosowanie deflazakortu z prednizonem w populacji ogólnej pacjentów z DMD – bez wskazania na przeciwwskazania do stosowania prednizonu (populacja szersza niż wnioskowana).</p> <p>W badaniu Griggs 2016 wykazano, że zarówno stosowanie deflazakortu jak i prednizonu w porównaniu z placebo u pacjentów z DMD, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia siły mięśniowej, poprawy funkcji motorycznych oraz poprawy w zakresie wymuszonej pojemności życiowej płuc. Profil działań niepożądanych obu leków był podobny. Zaobserwowano istotnie rzadsze występowanie rumienia, zmian cushingoidalnych oraz otyłości brzusznej w grupie otrzymującej deflazakort (w dawce 0,9 mg/kg/dobę) w porównaniu z prednizonem (0,75 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie zmian masy ciała, jak również innych analizowanych zdarzeń niepożądanych. Wnioskowanie na podstawie wyników badania ogranicza krótki okres obserwacji, co przekłada się na brak wiarygodnych dowodów dot. długoterminowych efektów terapii deflazakortem.</p> <p>W przeglądzie systematycznym Matthews 2016, obejmującym 12 badań RCT, w tym 2 badania porównujące prednizon z deflazakortem (Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012) wykazano, że leczenie kortykosteroidami w DMD poprawia siłę i funkcje mięśni. Równocześnie stwierdzono, że dowody niskiej jakości wskazują, że terapia deflazakortem może przyczynić się do mniejszego przyrostu masy ciała w porównaniu z prednizonem. Jednakże wnioskowanie w tym przypadku ogranicza jakość badań włączonych do przeglądu Matthews 2016, która uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazakort w porównaniu z prednizonem.</p>	<p>Negatywna</p>

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
<p>2017 BIP: 125/2017</p>	<p>Podsumowując, liczne ograniczenia odnalezionych badań, jak również mała liczba dowodów naukowych odnoszących się do populacji wnioskowanej – pacjentów z DMD z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu (1 opis przypadku) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych, nie ma wystarczających przesłanek do rekomendowania finansowania terapii deflazakortem w DMD ze środków publicznych.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)</p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) należy do grupy chorób rzadkich. Rokowanie w jej przypadkach jest fatalne, związane z postępującą niewydolnością oddechową i krążeniową, powodującą zgon chorych najczęściej w przedziale między 20-30 rokiem życia. Nie jest znane jej leczenie przyczynowe. Stosowane jest leczenie objawowe obejmujące przede wszystkim różne formy fizykoterapii. W ramach farmakoterapii zaleca się m. in. podawanie prednizonu, co może wpłynąć na opóźnienie rozwoju niektórych objawów klinicznych choroby.</p> <p>W toku przeprowadzonej analizy nie zidentyfikowano wysokiej jakości dowodów naukowych przemawiających za przewagą efektów klinicznych wynikających ze stosowania deflazakortu w porównaniu z prednizonem lub prednizolonem. Deflazakort nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce. Na podstawie dostępnych danych można uznać, że profil bezpieczeństwa jego stosowania oraz przeciwwskazania do tego typu leczenia nie odbiegają, w istotny sposób, od oceny, w tym zakresie, innych glikokortykosteroidów. Ministerstwo Zdrowia, w latach 2015-2017, wydawało w ograniczonym zakresie zgody na prowadzenie i refundację deflazakortu. Wydatki na ten cel nie były wysokie i nie powinny wzrosnąć znacząco w przypadkach zastosowania kryterium podanego w opinii Rady.</p> <p>Rekomendacja nr 67/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>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).</p> <p>Mimo pozytywnych opinii eksperta klinicznego oraz stowarzyszenia pacjentów (Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych), na podstawie odnalezionych dowodów nie można wysunąć ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności deflazakortu w porównaniu z prednizonem oraz prednizolonem. W przeglądzie systematycznym Matthews 2016 jakośd włączonych badań niemożliwała przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazakort vs. komparator, natomiast w badaniu Griggs 2016 zidentyfikowano uchybienia metodologiczne w projekcie badania oraz raportowaniu wyników (brak wyników liczbowych oraz informacji nt. istotności statystycznej). Co istotne, oceniano jedynie surogatowe punkty końcowe, natomiast nie raportowano punktów końcowych związanych z całkowitym przeżyciem i jakością życia pacjentów, których analiza byłaby wymagana z uwagi na przebieg kliniczny choroby. Należy jednak wskazać, że wykazano przewagę ocenianej interwencji nad komparatorami w zakresie przyrostu siły mięśni. Natomiast nie ma innych dowodów, niż te z badań bez randomizacji, które potwierdzałyby wpływ kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia. Jednocześnie deflazakort może mieć korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż technologie alternatywne, szczególnie w zakresie przyrostu wagi i wskaźnika BMI. Jest to istotne ze względu na fakt, iż zwiększenie masy ciała należy do działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów.</p> <p>Preparat Calcort (deflazakort) był przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku we wskazaniach: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa i uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Wobec ograniczeń aktualnie odnalezionych dowodów naukowych Prezes uznaje za zasadne podtrzymanie stanowiska z 2013 roku. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii.</p> <p>Z danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczących importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, wynika, że w latach 2015-2017 sprowadzono 24 opakowania dawki 6 mg i 58 opakowań dawki 30 mg na łączną kwotę 21 978 zł netto. Na podstawie uproszczonej analizy ekonomicznej oszacowano koszt netto 1 opakowania produktu leczniczego Calcort, który w przypadku płatnika publicznego wyniósł odpowiednio ok. 140 zł netto dla dawki 6 mg i ok. 321 zł netto dla dawki 30 mg. Natomiast koszt dla pacjenta był równy opłacie ryczałtowej dla świadczeniobiorcy i wyniósł 3,20 zł za opakowanie, niezależnie od dawki (pod warunkiem uzyskania zgody na refundację produktów, co zostało spełnione w analizowanych przypadkach).</p> <p>Nie jest natomiast możliwe oszacowanie rzeczywistego wpływu na budżet płatnika refundacji ocenianej technologii z uwagi na brak danych dot. odsetka osób, które wyczerpały dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p>	<p>Pozytywna / Negatywna</p>
<p>2013 BIP: 079/2013</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa</p> <p>Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.</p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a, w drugiej linii sterydoterapii, przy znacznym przyroście masy ciała (powyżej 20%).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Deflazakort (Calcort) wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizonu. Lek, aczkolwiek stosowany w leczeniu różnych schorzeń, jest słabo zbadany klinicznie i brak jest kontrolowanych badań porównujących jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu toczenia rumieniowatego. Istnieje tylko jedno badanie sprzed 10 lat, oparte na 12 pacjentach, co nie spełnia obecnych wymagań wobec dowodów naukowych, zaś lek jest wielokrotnie droższy.</p> <p>Calcort został więcej przebadany u pacjentów z dystrofią mięśniową, gdzie potwierdzono, że skutecznością w opóźnianiu choroby dorównuje prednizonowi, a w pojedynczych przypadkach (u chłopców) może mieć mniejsze działania uboczne, szczególnie jeśli chodzi o przyrost wagi.</p>	<p>Negatywna</p>

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
	<p>Rekomendacja nr 54/2013 z dnia 20 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że nie można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie leku w terapii toczenia rumieniowatego, z uwagi na brak kontrolowanych badań klinicznych dotyczących jego stosowania. Dostępne jest tylko jedno badanie sprzed 20 lat, przeprowadzonego na 12 pacjentach i niespełniającego obecnych wymagań wobec dowodów naukowych.</p> <p>Więcej dowodów naukowych, choć niewystarczających, jest dostępnych dla stosowania deflazacortu we wskazaniu dystrofia mięśniowa (głównie dystrofia Duchenne'a), dla której potwierdzono, że deflazacort dorównuje skutecznością prednizonowi w opóźnianiu choroby, a w pojedynczych przypadkach może wykazywać mniejsze działania uboczne, szczególnie w zakresie przyrostu wagi.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, nie jest zasadne finansowanie technologii ze środków publicznych.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a, w drugiej linii sterydoterapii, przy znacznym przyroście masy ciała (powyżej 20%).</p>	
Translarna, atalurenum		
<p>2019 BIP: 92/2019</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2019 z 26 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Translarna, (atalurenum) 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)”</p> <p>“Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Translarna (atalurenum), granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 125mg, 30 sasz., EAN: 05909991276591, • Translarna (atalurenum), granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 250mg, 30 sasz., EAN: 05909991276607, • Translarna (atalurenum), granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 1000mg, 30 sasz., EAN: 05909991276614, <p>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)”</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Ataluren jest produktem leczniczym zarejestrowanym do leczenia pacjentów z DMD. Dostępne dane dotyczące jego skuteczności atalurenu w leczeniu DMD są mało przekonujące. Wyniki analiz skuteczności klinicznej w zakresie prespecyfikowanych pierwotnych punktów końcowych dla populacji ITT są negatywne a dodatkowe analizy post-hoc nie są w pełni spójne a ponadto budzą poważne zastrzeżenia metodologiczne, co było szczególnie podkreślane w odmownej decyzji rejestracyjnej amerykańskiej agencji FDA. Lek jest [...] co zostało potwierdzone we wszystkich wariantach analizy wrażliwości. Ponadto pomimo stosunkowo niewielkiej populacji, która byłaby objęta terapią [...]</p> <p>Zaproponowany RSS nie zmienia wnioskowania w tym zakresie. Podsumowując, biorąc pod uwagę brak przekonujących danych klinicznych dotyczących efektywności atalurenu w DMD, jego [...]. Rada nie rekomenduje finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu DMD.</p> <p>Rekomendacja nr 74/2019 z dnia 28 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren) we wskazaniu: Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD: G71.0)</p> <p>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).”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna we wskazaniu: Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD: G71.0).</p> <p>Negatywna opinia Prezesa w znacznym stopniu związana jest z brakiem wyników, jednoznacznie wskazujących na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej. Należy mieć na uwadze, że wyniki odnoszące się do populacji ITT (ang. intention to treat, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), dla porównania atalurenu z wybranym w analizie komparatorem są w większości nieistotne statystycznie.</p> <p>W badaniach 007 oraz 020 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w żadnej z subpopulacji między grupami otrzymującymi ataluren oraz placebo w odniesieniu do odsetka osób, które utraciły zdolność do samodzielnego poruszania się, co obok oceny jakości życia, wydaje się być najistotniejszym spodziewanym efektem leczenia w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego.</p> <p>Różnice na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, które osiągnęły istotność statystyczną są efektem wyselekcjonowania konkretnych subpopulacji lub zastosowania wielu metod statystycznych i z których tylko niektóre wskazywały na wyniki istotne statystycznie</p> <p>Ponadto wiarygodność analizy obniżają: brak wskazania wartości wyjściowych wykorzystanych do analizy niektórych punktów końcowych, co uniemożliwia weryfikację poprawności obliczeń. Warto także mieć na uwadze, że okresy obserwacji w badaniach wynosiły 48 tygodni, co jest zbyt krótkim okresem, aby była możliwość jednoznacznego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii w długim okresie czasu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio, ICUR) [...] ustawowy próg opłacalności dla technologii medycznych. Analiza ekonomiczna, podobnie jak analiza kliniczna cechuje się wieloma ograniczeniami, m.in. w zakresie przyjęcia założenia o wydłużeniu przeżycia i opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia u pacjentów stosujących ataluren.</p> <p>Analiza wpływu na budżet, przedstawiona przez wnioskodawcę, wykazała znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne z innych krajów (nawet te pozytywne) wskazują na niewielkie korzyści płynące ze stosowania ocenianej interwencji, jak również brak wystarczającego uzasadnienia stosunku kosztów do korzyści.</p>	Negatywna

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
<p>2016 BIP: 195/2016</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276591, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren), 125 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276591, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276607, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”</p> <p>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)”.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276614, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna (ataluren), 1000 mg, granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej, 30 saszetek, kod EAN: 5909991276614, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”.</p> <p>Uzasadnienie do powyższych Stanowisk Rady Przejrzystości:</p> <p>Translarna (ataluren) jest prototypowym niskocząsteczkowym lekiem modyfikującym odczyt informacji genetycznej w rybosomach i umożliwiającym wytwarzanie przez komórki białka, mimo że jego gen zawiera nonsensowną mutację. Lek ten został warunkowo zarejestrowany procedurą centralną w Unii Europejskiej w roku 2014 do leczenia bardzo rzadko występującej dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną w genie białka dystrofiny (nmDMD). Dowody na jego skuteczność w tym zastosowaniu budzą jednak poważne wątpliwości (jedynie 2,8% wzrost ekspresji dystrofiny), których wyrazem były zdania odrębne mniejszości członków Komitetu Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) w styczniu 2014r., oraz negatywna decyzja rejestracyjna Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w styczniu 2016r. Warunkowa rejestracja leku Translarna w Unii Europejskiej ma obecnie zostać przedłużona do czasu przedłożenia przez wytwórcę wyników randomizowanego badania 3 fazy, które pozwolą ustalić, czy dla stosowania leku Translarna w dystrofii mięśniowej typu nmDMD stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny. W tym stanie rzeczy Rada uważa, że objęcie obecnie refundacją leku Translarna w terapii dystrofii mięśniowej typu nmDMD byłoby przedwczesne.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że wnioskowana technologia, która nie zapewnia wyleczenia schorzenia, lecz co najwyżej częściowe złagodzenie jego objawów, jest krańcowo nieefektywna kosztowo.</p> <p>Proponowany koszt leczenia dystrofii mięśniowej typu nmDMD lekiem Translarna ponad trzydziestokrotnie przekracza próg ustawowy. Zdaniem Rady zadna tak kosztowna technologia nie powinna być refundowana, niezależnie od tego, jak mało liczna jest grupa pacjentów, u których ma ona być zastosowana.</p> <p>Rekomendacja nr 75/2016 z dnia 9 grudnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125 mg; Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250 mg; Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000 mg w ramach programu lekowego „leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125 mg; • Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250 mg; • Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000 mg <p>w ramach programu lekowego leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna we wnioskowanym wskazaniu. Podstawowym ograniczeniem dotyczącym skuteczności wnioskowanej terapii jest brak informacji na temat wpływu stosowania terapii atalurem na całkowite przeżycie pacjentów oraz wiek utraty zdolności chodzenia, co jest kluczowym zagadnieniem w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto należy zwrócić uwagę, że poprawę wyniku testu 6MWD w ciągu 48 tygodni u chorych stosujących ataluren w porównaniu do grupy kontrolnej uzyskano jedynie w przypadku wyselekcjonowanej podgrupy pacjentów i w zależności od zastosowanych testów statystycznych. Ponadto wiarygodność analizy obniżają: oparcie analizy o wyniki 1 badania RCT, które zawierało porównanie z placebo, brak wskazania wartości wyjściowych przy analizie niektórych punktów końcowych oraz wykorzystanie różnych testów statystycznych w celu wykazania istotności statystycznej dla najważniejszych punktów końcowych badania (m.in. testu chodzenia)</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że ICUR przekracza ustawowy próg opłacalności dla technologii medycznych ponad 30 krotnie, co wskazuje na wysoką nieefektywność kosztową omawianej terapii. Dodatkowo interpretując ten wynik należy mieć na uwadze, że model cechuje się wieloma ograniczeniami, m.in. w zakresie przyjęcia założenia o wydłużeniu przeżycia i opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia u pacjentów stosujących ataluren, co nie ma poparcia w ramach analizy klinicznej. Ze względu na wątpliwą wiarygodność oszacowań uzyskany wynik może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet, przedstawiona przez wnioskodawcę, wskazała na obciążenie budżetu płatnika publicznego na poziomie 43,7 mln PLN w 1 roku oraz 54,8 mln PLN w 2 roku. Należy mieć na uwadze, że ograniczenia zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.</p>	<p>Negatywna</p>

Rok/Nr BIP	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Decyzja
	<p>Należy zauważyć, że wnioskowanie na podstawie każdej z przedstawionych analiz cechują znaczne ograniczenia. Wobec niepewnych efektów terapii i wątpliwości co do utrzymywania się ich w czasie, a także braku efektywności kosztowej ocenianej technologii i nieznanym realnym wpływie na budżet płatnika zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka odnoszący się do każdego obszaru. W odniesieniu do analizy klinicznej oraz ekonomicznej odpowiednim wydaje się mechanizm oparty o efekty zdrowotne, tzn. że w przypadku nieosiągnięcia pożądanego efektu koszty leczenia pokrywa, w całości bądź części, wnioskodawca. Natomiast odnośnie analizy wpływu na budżet zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował mechanizm zabezpieczający budżet płatnika np. poprzez instrument podziału ryzyka oparty o umowę limitującą zużycie (cap).</p>	