

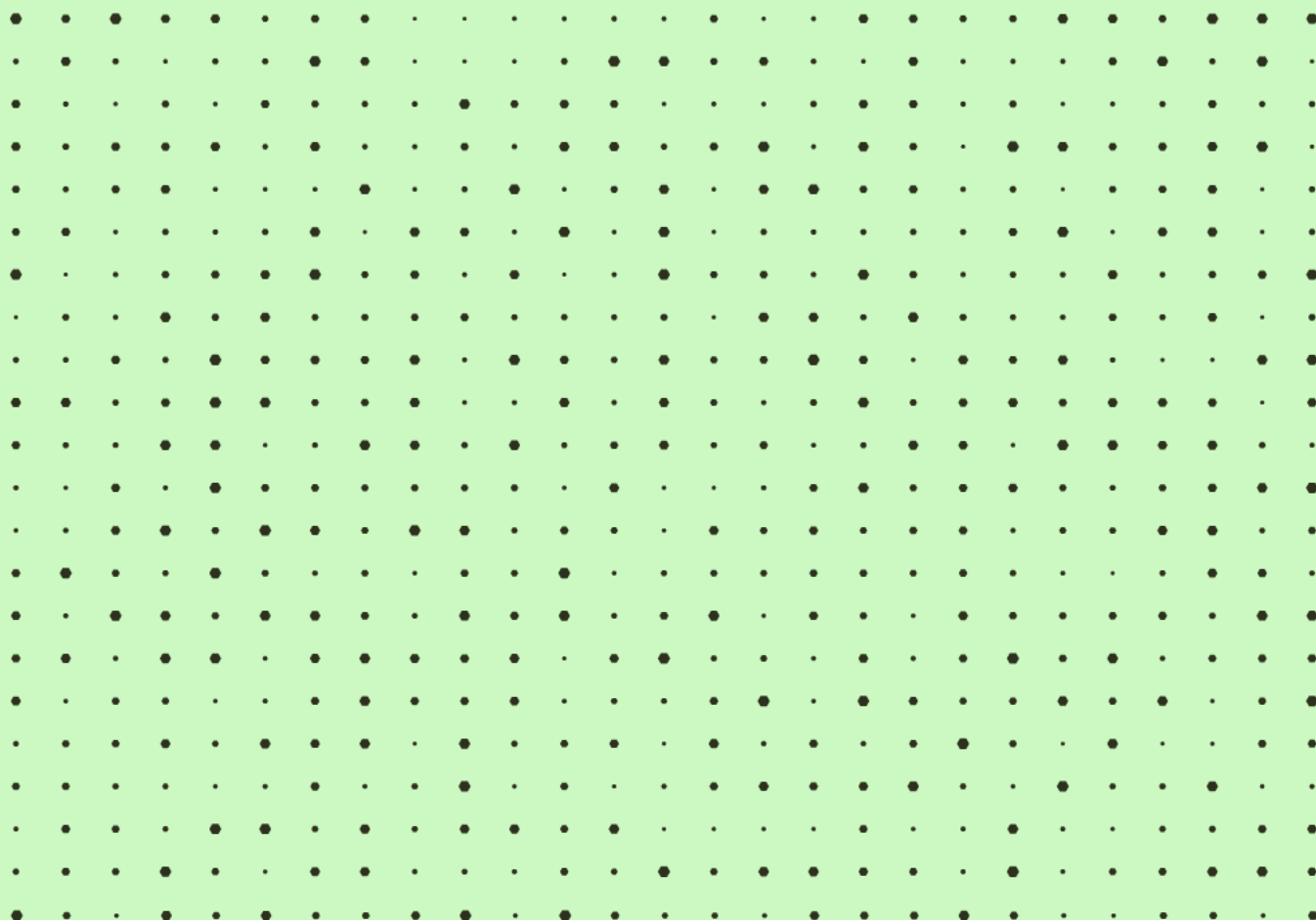
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Vamorolon (Agamree)

Til behandling av Duchenne muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 4 år og eldre.

ID2023_044

15.07.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten

er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Metodevurdering av ID2023_044

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Agamree (vamorolon). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av vamorolon ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at vamorolon har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (1). For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Santhera. De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, klinisk signifikans av studiedata, forventet plassering av vamorolon i behandlingsalgoritmen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen (2)	
Bestilling	ID2023_044 : En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for vamorolon til behandling av Duchenne muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 4 år og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Santhera
Preparat	Agamree
Virkestoff	Vamorolon
ATC-kode	H02AB18
Aktuell indikasjon	Vamorolon til behandling av Duchenne muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 4 år og eldre.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	N/A
Virkningsmekanisme	Vamorolon er et syntetisk kortikosteroid med en bivirkningsprofil som delvis skiller seg fra dagens glukokortikoider.
Dosering	Mikstur, 40 mg/ml. Den anbefalte startdosen med vamorolon er 6 mg/kg én gang daglig hos pasienter som veier under 40 kg. Hos pasienter som veier 40 kg og mer, er den anbefalte dosen vamorolon 240 mg (tilsvarer 6 ml) én gang daglig. Daglig dose kan bli nedtitrert til 4 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag basert på individuell toleranse. Pasienter bør

	holdes på den høyeste tolererte dosen innenfor doseområdet (2). Langvarig behandling.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Duchenne muskeldystrofi (DMD)

Om sykdommen

Duchenne muskeldystrofi skyldes en recessiv mutasjon i dystrofingenet (DMD-genet) som sitter på X-kromosomet. Derfor rammes nesten bare gutter. Dystrofin er et muskelprotein som er nødvendig for normal muskelfunksjon. Hos pasienter med DMD lages ikke dette proteinet, og kroppen klarer ikke å danne nye muskelceller eller erstatte skadet muskelvev. Dette fører til at musklene i kroppen blir svakere over tid (2). Den motoriske utviklingen flater vanligvis ut ved fire- til seksårs alder. Nedsatt muskelkraft fører til redusert gangfunksjon. Etter hvert rammes musklene i armer og overkropp. Manglende gangfunksjon og tap av muskelstyrke i overkroppen gir økt risiko for å utvikle skoliose. Hjertermuskelen svekkes over tid og kan føre til hjertesvikt. Lungefunksjonen reduseres, spesielt etter tap av gangfunksjon, og gir økt risiko for alvorlige infeksjoner. Vektøkning er vanlig på grunn av mindre fysisk aktivitet og behandling med glukokortikoider, mens senere i forløpet kan underernæring oppstå. Omtrent en tredjedel har kognitive vansker, særlig med språk og læring (3).

Pasientgrunnlag i Norge

Godt over 100 norske gutter og menn antas å ha DMD, med fem-seks nye tilfeller hvert år. Det estimeres at om lag 70 pasienter årlig er aktuelle for behandling med vamorolon.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes foreløpig ingen helbredende kur for DMD. Et omfattende tverrfaglig behandlings- og støtteapparat er nødvendig.

Glukokortikoider kan forlenge gående fase og dermed bremse sykdomsutviklingen. Det ser også ut til at behandlingen reduserer utviklingen av skoliose betydelig, og det er holdepunkter for at sykdommens negative påvirkning på pustefunksjon og eventuelt også på hjerterfunksjon bremses (3, 4). Oppstart av behandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazakort) er anbefalt ved fire- til seks års alder. Det medisinske fagmiljøet forteller at det er deflazakort som hovedsakelig brukes i Norge. Deflazakort har en anbefalt startdose på ca. 0,9 mg/kg/dag (5). Startdosen for prednisolon er 0,75 mg/kg/dag. Det er anbefalt kontinuerlig behandling uten planlagte behandlingspauser, og å fortsette behandlingen så lenge pasientene har nytte av den. Behandlingen er dessverre beheftet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger for mange av pasientene. Voksne pasienter behandles derfor med redusert dose, for deflazakort om lag 10-20 mg daglig.

Plassering av vamorolon i behandlingsalgoritmen

Vamorolon vil være et alternativ til deflazakort og prednisolon.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av DMD for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

DMD er en alvorlig og fremadskridende muskelsykdom. Historisk har DMD blitt diagnostisert klinisk ved tap av gangfunksjon før 13 års alder. Medisinske fageksperter forteller at med dagens behandling med glukokortikoider utsettes tap av gangfunksjon med 2-4 år. Det er relativt stor variasjon i alder ved tap av gangfunksjon.

Forventet levealder ved DMD har bedret seg mye de siste årene. Medisinske fageksperter forteller at mange pasienter nå blir opp mot 30-35 år. Median forventet levealder var 26 år for franske pasienter født før 1970, mens den er 41 år for pasienter født etter 1970. Den økte levealderen skyldes i hovedsak bedre behandling ved hjerte-lungesvikt (6).

DMPs vurdering av nytte

Effekten og sikkerhet av vamorolon for behandling av DMD ble evaluert i VISION-DMD studien (N=121), en dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase IIb studie inndelt i to perioder. Periode 1 varte i 24 uker og var grunnlaget for primær effektanalyse. I periode 1 mottok pasientene kontinuerlig vamorolon i det som nå er markedsført startdose, 6 mg/kg/dag (N=30), samt en lavere dose på 2 mg/kg/dag (N=30) som *ikke* er anbefalt startdose. Kontinuerlig prednison¹ 0,75 mg/kg/dag (N=31) og placebo (N=30) var også randomiserte studiebehandlinger. I studieperiode 2 ble pasientene tilordnet på nytt i henhold til et opprinnelig definert randomiseringsskjema til enten vamorolon 6 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag for ytterligere 20 uker med behandling. Ingen pasienter fikk prednison eller placebo i fase 2 (1).

Studiepopulasjonen besto av gutter i alderen 4 til < 7 år med en bekreftet DMD-diagnose, som var kortikosteroid-naïve og hadde gangfunksjon/var ambulerende ved inklusjon (1).

Relativ effekt vs. prednison/prednisolon:

Effekt ble i VISION-DMD studien målt ved ulike tester for motorisk funksjon, bl.a. TTSTAND², 6MWT³, TTRW⁴, TTCLIMB⁵, NSAA⁶. For vamorolon 6 mg/kg/dag ble det ved uke 24 observert en

¹ Tilsvarende brukes prednisolon i Norge

² TTSTAND = Time to Stand Test, dvs. test av tiden det tar å reise seg fra en posisjon hvor pasienten ligger på ryggen (supine) og til stående posisjon uten assistanse

³ 6MWT = 6 Minute Walk Test, dvs. lengden pasienten kan gå på 6 minutter

⁴ TTRW = Time to Run/Walk 10 meters, dvs. tiden det tar å løpe/gå 10 meter.

⁵ TTCLIMB = Time to climb 4 steps, dvs. tiden det tar å gå 4 trappetrinn

⁶ NSAA = North Star Ambulatory Assessment

bedring i motorisk funksjon som var sammenlignbar med den for prednison. Vamorolon 2 mg/kg/dag hadde dårligere effekt enn prednison og er ikke en anbefalt startdose (1).

Relativ effekt vs. deflazakort:

Det finnes ingen studier som direkte sammenligner vamorolon med deflazakort. EMA vurderte en indirekte sammenligning mellom vamorolon 2 og 6 mg/kg/dag (VISION-DMD studien) og deflazakort 0,9 mg/kg/dag (FOR-DMD studien) i MT-prosessen, med ca. 1 års oppfølgingstid (1). Det ble utført en matchet indirekte sammenligning for å justere for forskjeller i pasientkarakteristika. EMA konkluderte med at resultatene ikke kan brukes til å konkludere med hvorvidt effekten er ekvivalent grunnet mangel på studier for å etablere en non-inferiority margin. EMA vurderte likevel at vamorolon 6 mg/kg/dag og deflazakort 0,9 mg/kg/dag ser ut til å ha en sammenlignbar effekt. Vamorolon 2 mg/kg/dag hadde numerisk dårligere effekt enn både deflazakort og prednison (1).

Oppsummert vurderer DMP at effekten av vamorolon 6 mg/kg/dag på motorisk funksjon ikke er vesentlig forskjellig fra dagens behandling med prednisolon eller deflazakort. Dette samsvarer med vurderingen til både EMA, Santhera og de medisinske fagekspertene.

Sikkerhet:

Med økt levealder hos DMD pasientene følger det et behov for å optimalisere pasientenes helse og livskvalitet over en lengre periode enn tidligere. Kontinuerlig behandling med glukokortikoider forlenger gående fase og tiden til tap av andre muskelfunksjoner, men er dessverre heftet med alvorlige og plagsomme bivirkninger.

Sikkerhetsprofilen til vamorolon har vært omtalt i flere publikasjoner. Ettersom bivirkninger er doseavhengige, og det kun er dosen 6 mg/kg/dag som er anbefalt startdose, referer DMP kun til kilder som tydelig vurderer sikkerhet ved denne startdosen.

Jevnt over har sikkerhetsprofilen til vamorolon store likhetstrekk med de klassiske glukokortikoidene (prednison/prednisolon, deflazakort), men med noen viktige unntak som kan forklares av at vamorolon, til forskjell fra disse, bl.a. har en selektiv binding til glukokortikoidreseptoren (1, 2, 7).

I flere studier er det vist redusert beinmineralinnhold hos pasienter med DMD, vurdert ved DXA⁷, og langvarig glukokortikoidbehandling ser ut til å forsterke denne tendensen. Forsinket pubertet og kortvoksthet er kjente problemstillinger hos ungdom med DMD (4). EMA har vurdert at det ser ut til at vamorolon, i motsetning til prednison og deflazakort, ikke induserer hemming av lengdevekst eller ser ut til å gi tap av beinmasse (1).

Ifølge medisinsk fagekspert uttrykker de pediatrike pasientene selv at tapet av lengdevekst er en av de konsekvensene som plager dem mest og at dette er noe de bekymrer seg over.

⁷ Dual-energy X-ray absorptiometry

Medisinske fagekspertene beskriver at bivirkningen tap av lengdevekst ikke har stor somatisk konsekvens, men at den er av psykologisk betydning hos de pediatriske pasientene.

Osteoporose er en utfordring hos litt eldre pasienter. Fagekspertene forteller at pasientene følges av endokrinolog og at forebyggende osteoporosebehandling blir gitt basert på generelle retningslinjer som ved annen langvarig behandling med glukokortikoider. Brudd som følge av steroidbehandling er forbundet med smerter, redusert livskvalitet og kostnader. Hvor mye høyere risikoen for brudd er hos steroid-naïve DMD pasienter sammenlignet med DMD-pasienter som mottar steroider og forebyggende osteoporosebehandling er ikke kjent, og det er heller ikke kjent i hvor stor grad brudd kan unngås ved bytte av behandling fra deflazakort/prednisolon til vamorolon. Det foreligger indirekte evidens fra studier på at beintettheten ikke ser ut til å reduseres med vamorolon, men effekt på brudd er foreløpig ikke vist grunnet for kort oppfølgingstid i studiene. DMP vurderer at det er sannsynlig at bevart beintetthet kan redusere risikoen for brudd, og at antallet sparte brudd i så fall vil være størst hos pasienter som starter behandling med vamorolon i alderen 4-6 år sammenlignet med eldre pasienter som bytter fra deflazakort til vamorolon.

Slik som de andre glukokortikoidene har vamorolon uønskede virkninger med undertrykkelse av hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (adrenal suppression). Undertrykkelsen er korrelert med dose og behandlingsvarighet. Det var en lignende eller høyere insidens av Cushingoide trekk og uønsket vekt/BMI økning for vamorolon 6 mg/kg/dag sammenlignet med prednison i VISION-DMD studien. I aldersgruppen <5 år var adferdsproblemer hyppigere for vamorolon enn for prednison, men adferdsproblemer var hyppigere ved prednison enn vamorolon hos pasienter ≥5 år. Det hyppigst rapporterte adferdsproblemet ved vamorolon var irritabilitet. Flertallet av disse bivirkningene knyttet til vamorolon oppsto i løpet av de første 3-6 månedene (1, 2).

Typen og frekvensen av bivirkninger hos pasienter eldre enn 7 år var i samsvar med de som ble sett hos 4 til 7 år gamle pasienter. Det foreligger ingen tilgjengelig informasjon om effektene av vamorolon på pubertetsutvikling (2).

EMA vurderte at effekten av vamorolon på glukosemetabolismen, blodtrykk og infeksjoner (som en konsekvens av immunsuppresjon) er usikker (1).

Det pågår ingen kliniske studier som kan informere om langtidssikkerhet. Det oppgis at det ikke er noen ny klinisk signifikant informasjon fra «extended access», «named patient» eller «compassionate use» programmer (kilde firma).

Fagekspertene forteller at de kjenner til en håndfull pasienter, både pediatriske og voksne, som per i dag har indikasjon for behandling med glukokortikoider, men som ikke behandles grunnet bivirkninger som alvorlig beinskjørhet. Disse pasientene kunne trolig ha blitt behandlet med vamorolon. Det er ønskelig å starte behandling med vamorolon hos både glukokortikoid-naïve pasienter (4-6 år), samt å bytte til vamorolon hos eldre ungdommer og voksne pasienter.

DMPs vurdering av ressursbruk

DMP sammenligner legemiddelkostnaden (maksimal AUP med mva.) til vamorolon og deflazakort. DMP har lagt til grunn en vekt på 20 kg (gjennomsnittsvikt i VISION-DMD og representativt for en fem år gammel pasient) og 65 kg (benyttet i Santheras beregninger), samt startdoser som beskrevet i preparatomtalene.

Deflazakort finnes som tabletter. For en 20 kg tung pasient vil årskostnaden ved anbefalt startdose (0,9 mg/kg/dag) tilsvare om lag 27 000 NOK. For en 65 kg tung pasient vil årskostnaden være om lag tre ganger høyere; 81 000 NOK.

Vamorolon finnes som mikstur. For en 20 kg tung pasient vil årskostnaden ved anbefalt startdose (6 mg/kg/dag) tilsvare om lag 900 000 NOK. For en 65 kg tung pasient vil årskostnaden være om lag to ganger høyere; 1,8 millioner NOK.

Ettersom det antas å ikke være noen effektforskjell mellom legemidlene ved anbefalte startdoseringer som beskrevet i preparatomtalene, vurderer DMP at det er relevant å se hen til årskostnaden for deflazakort ved vurdering av hvilken årskostnad for vamorolon som kan anses som rimelig i forhold til nytten. DMP vurderer at det i tillegg også bør gjøres en skjønnsmessig vektlegging av mernytte av vamorolon grunnet forskjellene i bivirkningsprofil, det vil si helserelatert livskvalitet knyttet forskjeller i lengdevekst og endret risiko for beinbrudd med medfølgende konsekvenser. Utgifter assosiert med frakturer bør også vektlegges.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger

DMP har estimert at den årlige budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk vamorolon ved behandling av DMD vil være i størrelsesorden 53-108 millioner NOK. Det er lagt til grunn at like mange pasienter som per i dag behandles med glukokortikoider, om lag 71, vil behandles med vamorolon. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	1
Metodevurdering av ID2023_044	3
Metode	3
Sykdom	4
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	5
Innholdsfortegnelse	9
Logg	10
Forkortelser	12
1. Diagnostisering og behandling av DMD i Norge	13
2. Klinisk evidensgrunnlag.....	14
2.1 Oversikt VISION-DMD	14
2.2 Resultater fra VISION-DMD	16
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	18
2.4 Klinisk signifikans av forskjellene i sikkerhetsprofilen	19
3. Kostnadssammenligning	21
3.1 Legemiddelkostnader	21
3.2 Utgifter knyttet til forebygging og behandling av osteoporose og frakturer	21
4. Budsjettberegninger.....	24
5. Tilleggsaspekter ved en eventuell innføring av nye og kostbare legemidler til behandling av DMD.....	29
Referanser	30

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	14-12-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	24-04-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	16-04-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	15-05-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	22-04-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	29-04-2025
Rapport ferdigstilt	15-07-2025
Total tid hos DMP ⁸	90 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	39 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁹	51 dager
Herunder ¹⁰ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	29 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	6 dager

⁸ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

¹⁰ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Roar Fjær	Helse Midt-Norge
Trine Haug Popperud	Helse Sør-Øst
Sean Ciaran Wallace	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og klinisk signifikans av studiedata. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Reidun Os Husteli	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Christine Sommer-Jacobsen	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Har godkjent endelig rapport	Fungerende enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Definisjon
6MWT	6 Minute Walk Test
AUP	Apotekenes utsalgspis
DMD	Duchenne muskeldystrofi
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EMA	European Medicines Agency
FVC	Forced vital capacity
KMI	Kroppsmasseindeks
NF-kB	Nuclear factor-kappa B
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
OUS	Oslo universitetssykehus
RCT	Randomised controlled trials
TTCLIMB	Time to climb 4 steps
TTRF	Timed to rise from floor
TTRW	Time to Run/Walk 10 meters
TTSTAND	Time to Stand Test

1. Diagnostisering og behandling av DMD i Norge

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget forteller at behandlingen av norske DMD pasienter skjer ved lokale sykehus og ikke ved egne spesialiserte senter, slik tilfellet er i mange andre land. Det foreligger ikke norske registre over alle pasienter med DMD. Man har derfor ikke en samlet og fullstendig oversikt over norske DMD-pasienter, herunder hvor mange som behandles med steroider eller hvilke behandlingsregimer pasientene mottar.

Fagekspertene oppgir at DMD Care Considerations Working Groups anbefalinger (Binkrant D. J. et al, 2018) beskriver den utredningen av DMD som gjøres i Norge per i dag, samt behandling hos barn (8, 9). Man følger også ANSN¹¹-konsensus-anbefalingene (10) for behandling av voksne pasienter.

Tap av gangfunksjon defineres i norsk klinisk praksis ved at pasienten ikke klarer å ta ti skritt uten støtte. Historisk sett har DMD blitt diagnostisert klinisk ved tap av gangfunksjon før 13 års alder. Med dagens behandling med glukokortikoider forskyves tap av gangfunksjon med 2-4 år, og mange pasienter med DMD mister nå gangfunksjonen senere enn ved 13 års alder. Det er relativt stor variasjon i hvor gamle pasientene er når de mister gangfunksjonen. Diagnosen stilles generelt tidligere enn før (litt før fire års alder), svært høy kreatin kinase vil være indikasjon for videre utredning.

Fagekspertenes inntrykk er at majoriteten av pasientene nå behandles med deflazakort, men utelukker ikke at noen pasienter kanskje behandles med prednisolon. Ved Oslo universitetssykehus (OUS) og St. Olavs hospital anbefaler man deflazakort basert på evidens fra internasjonale studier. Effekten av deflazakort vurderes som tilsvarende til prednisolon, men pasientene går kanskje litt mindre opp i vekt med deflazakort vs. prednisolon. Vektøkning kommer imidlertid gjerne svært raskt med begge glukokortikoidene.

Barnelege (nevrolog) setter i gang behandling med steroider, og det anslås at 95 % av de pediatriske pasientene starter behandling i alderen 4-6 år. Ved oppstart gis anbefalt dosering basert på vekt. Behandlingen er langvarig. Studier anbefaler å fortsette steroider etter tap av gangfunksjon, for å bevare arm- og annen muskelfunksjon og forebygge skoliose. Doseringen justeres til en viss grad også med økende vekt, men generelt for barn og voksne økes ikke steroiddosen ved vektøkning som skyldes bivirkning av behandlingen, men heller basert på hva som ville vært en normal vekt ved gitt høyde. Dosen reduseres utfra toleranse og bivirkninger. En del tenåringer øker ikke dosen, men står på stabil dose i mange år fra 12-13 årsalder. Relativt få pasienter stopper behandlingen når de blir tenåringer og mange pasienter står også på behandling i voksen alder. Det er ingen anbefalinger for når behandlingen bør avsluttes i internasjonale retningslinjer, og dette vurderes individuelt. Voksennevrolog informerer om at det er anbefalt å fortsette behandlingen med glukokortikoider så lenge pasientene har nytte og ikke for mye bivirkninger. Hos voksne kontinuerer man det som er en relativt liten dose så lenge pasientene tåler det, dette vil gjerne si en daglig dose deflazakort på 10-20 mg.

¹¹ Adult North Star Network

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt VISION-DMD

EMA har vurdert at vamorolon har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av Duchenne muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 4 år og eldre.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er den randomiserte, dobbelblindede placebokontrollerte studien VISION-DMD. Studien er oppsummert i tabellene under. Studien besto av to perioder på henholdsvis 24 og 20 uker, med en fire uker lang overgangsperiode mellom. I periode 1, som var randomisert og placebokontrollert, fikk pasientene vamorolon (2 eller 6 mg/kg/dag), prednison eller placebo. I periode 2, som var en åpen periode, fikk pasienter som var randomisert til prednison eller placebo i periode 1 behandling med vamorolon 2 eller 6 mg/kg/dag. Pasienter som var randomisert til vamorolon 2 eller 6mg/kg/dag i periode 1 fortsatte på med samme dose i periode 2. Ingen pasienter mottok prednison eller placebo i periode 2, og studien var dermed ukontrollert.

Tabell. 1 Studiedesign VISION-DMD

Study Randomization Schedule			
Group	#	Treatment Period #1	Treatment Period #2
1	30	Vamorolone, 2.0 mg/kg/day →	Vamorolone, 2.0 mg/kg/day
2	30	Vamorolone, 6.0 mg/kg/day →	Vamorolone, 6.0 mg/kg/day
3	15	Prednisone, 0.75 mg/kg/day →	Vamorolone, 2.0 mg/kg/day
4	15	Prednisone, 0.75 mg/kg/day →	Vamorolone, 6.0 mg/kg/day
5	15	Placebo →	Vamorolone, 2.0 mg/kg/day
6	15	Placebo →	Vamorolone, 6.0 mg/kg/day

Tabell 2. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for vamorolon

VISION-DMD (VBP15-004) (1)	
Studie ID	NCT03439670
Design	Fase IIb, randomisert, kontrollert, dobbelblindet studie.
Studielokasjon	Global, 33 sentre i 11 land
Populasjon	N = 121, randomisert 2:2:1:1:1:1 (se tabellen over) og stratifisert etter alder ved inklusjon (<6 år og ≥6 år) <u>Inklusjonskriterier:</u> • Gutter ≥4 til <7 år med DMD • Ikke tidligere behandlet med glukokortikoider • Kroppsvekt >13,0 kg og ≤39,9 kg • Evne til å gå selvstendig og uten hjelpemidler • Evne til å gjennomføre TTSTAND uten assistanse >10 sekunder <u>Eksklusjonskriterier:</u> • Tilstedeværelse av eller historikk med betydningsfull renal eller hepatisk svikt, diabetes mellitus eller immunsuppresjon

	• Tilstedeværelse av eller historikk med systemiske fungale eller virale infeksjoner • Akutt sykdom inntil 4 uker før første studiebehandling • Bruk av legemidler med mineralkortikoid virkning (eksempelvis spironolakton, eplerenon, canrenon, prorenon, meksrenon) inntil 4 uker før første studiebehandling • Historikk med primær hyperaldosteroni • Tegn på symptomatisk kardiomyopati • Nåværende eller tidligere bruk av orale glukokortikoider eller andre immunsuppressive legemidler
Intervensjon	Vamorolon 2 mg/kg/dag (oral administrasjon) eller Vamorolon 6 mg/kg/dag (oral administrasjon) Maksimalt 48 ukers behandlingsvarighet
Komparator	Prednison 0,75 mg/kg/dag (oral administrasjon) eller Placebo (oral administrasjon) Maksimalt 24 ukers behandlingsvarighet, deretter behandlingsbytte til vamorolon
Primært endepunkt	Endring fra baseline og til uke 24 for: • TTSTAND hastighet: vamorolon 6 mg/kg vs. placebo
Viktige sekundære endepunkter	Endring fra baseline og til uke 24 testet i prespesifisert hierarkisk orden: • TTSTAND hastighet: vamorolon 2 mg/kg vs. placebo • 6MWT avstand: vamorolon 6 mg/kg vs. placebo • 6MWT avstand: vamorolon 2 mg/kg vs. placebo • TTRW hastighet: vamorolon 6 mg/kg vs. placebo • TTRW hastighet: vamorolon 2 mg/kg vs. placebo • 6MWT avstand: vamorolon 6 mg/kg vs. prednison • 6MWT avstand: vamorolon 2 mg/kg vs. prednison Andre sekundære endepunkt ved uke 24 (endring fra baseline) ble ikke testet for multiple sammenligninger. Ved disse endepunktene ble begge vamorolon-dosene sammenlignet med placebo og prednison • TTCLIMB hastighet • NSAA total score • Muskelstyrke for å rette ut kne • Muskelstyrke for å rette ut albue Alle sekundære endepunkt ble analysert for vamorolon-gruppene ved uke 48, men ikke ved pre-spesifisert hierarkisk orden.
Observasjonstid	48 uker
Datakutt	Primæranalyse ved uke 24 og sekundæranalyse ved uke 48. Den siste pasienten var ferdig i studien i august 2021.

TTSTAND = Test av tiden det tar å reise seg fra en posisjon hvor pasienten ligger på ryggen (supine) og til stående posisjon uten assistanse (Time to Stand Test), 6MWT = Lengden pasienten kan gå på 6 minutter (6 Minute Walk Test), TTRW = Tiden det tar å løpe/gå 10 meter (Time to Run/Walk 10 meters), TTCLIMB = Tiden det tar å gå 4 trappetrinn (Time to climb 4 steps), NSAA = North Star Ambulatory Assessment

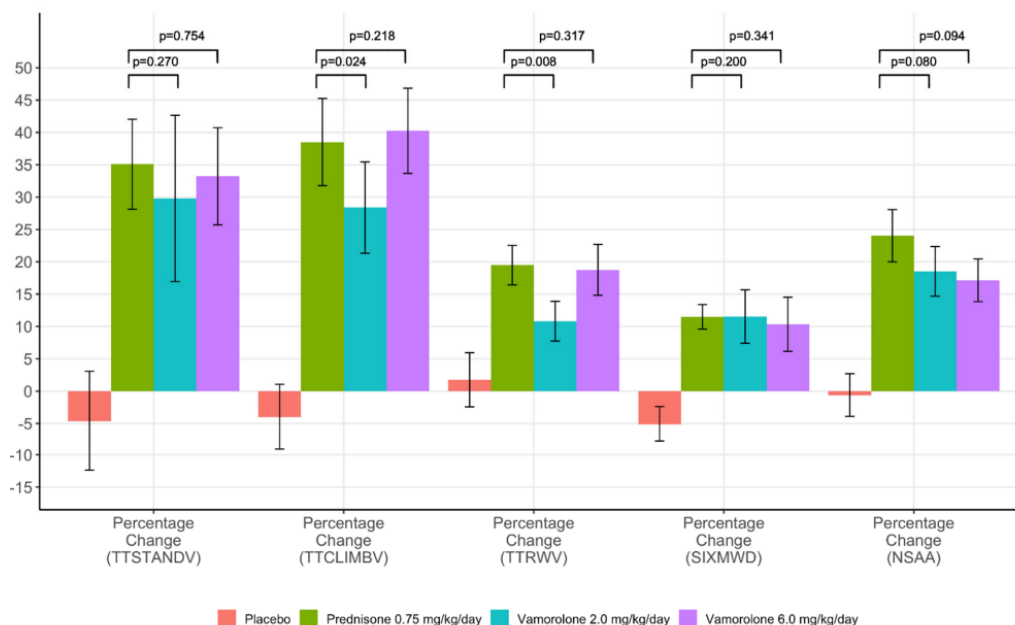
DMPs vurdering

VISION-DMD studien hadde en dobbelblindet fase med placebo og prednison 0,75 mg/kg/dag som komparator. Prednison (prednisolon) er i bruk i norsk klinisk praksis, men glukokortikoidet deflazakort brukes hovedsakelig per i dag. DMP vurderer at det er behov for en evidenssyntese som kan informere om relativ effekt og sikkerhet av vamorolon sammenlignet med deflazakort. Santhera har levert dokumentasjon for en indirekte sammenligning, denne presenteres i kommende delkapitler.

Ettersom VISION-DMD varte 24 (+ 20) uker vil ikke en indirekte sammenligning med pivotalstudien kunne informere om relativ effekt og sikkerhet utover denne perioden. DMP vurderer at VISION-DMD studiens oppfølgingstid er relativt kort ettersom dagens behandling med glukokortikoider gjerne går over flere år. Det finnes en oppfølgingsstudie til VISION-DMD, VBP15-LTE, og selv om dette er enarmet studie som inkluderte relativt få pasienter (N=46), vurderer DMP at denne studien sammen med en pågående PASS studie (post-authorisation safety study) kan gi supplerende informasjon om virkningene av behandling med vamorolon over lengre tid¹².

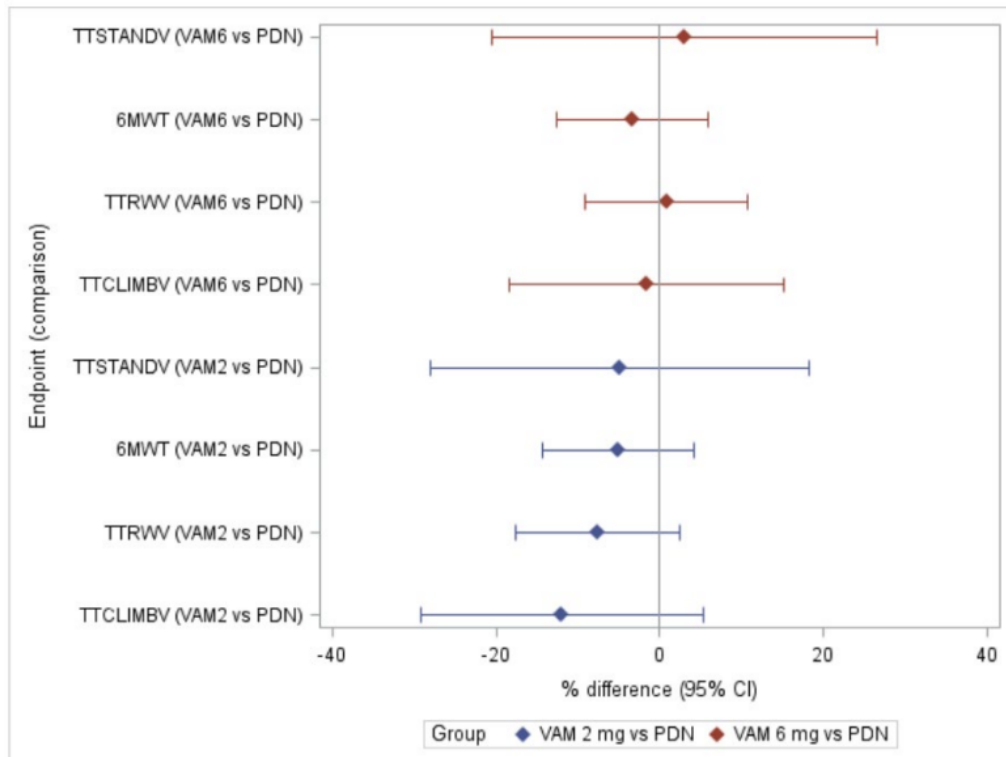
2.2 Resultater fra VISION-DMD

Vamorolon 6 mg/kg/dag viste en bedre effekt enn placebo på motoriske endepunkt ved uke 24 i VISION-DMD studien, se Figur 1 og Figur 2 under (1).



Figur 1 Post hoc, ujustert, analyse av prosentvis endring i motoriske endepunkt ved uke 24 sammenlignet med baseline fra VISION-DMD studien (11)

¹² Resultater fra oppfølgingsstudien og PASS beskrives kun i oppsummeringen først i rapporten



Figur 2 Sammenligning (justert ved mixed models for repeterte målinger) av prosentvis endring fra baseline VISION-DMD studien til uke 24 for vamorolon 6 mg/kg/dag vs. prednisolon (rød farge) og vamorolon 2 mg/kg/dag vs. prednisolon (blå farge). Høyre side/positivt fortegn viser effektfordel i retning vamorolon, venstre side/negativt fortegn viser effektfordel i retning prednison (1)

EMA har vurdert at observert bedring i motorisk funksjon ved uke 24 i VISION-DMD studien var sammenlignbar for vamorolon 6 mg/kg/dag og prednison (1). Figurene 1 og 2 supplerer hverandre og er henholdsvis ujusterte og justerte for manglende observasjoner (mixed model for repeterte målinger). Avhengig av hvilken statistisk metode som benyttes og hvilke endepunkt som vurderes, veksler vamorolon 6 mg/kg/dag og prednison på å vise beste numeriske effekt.

Vamorolon 2 mg/kg/dag har dårligere effekt enn prednison og vamorolon 6 mg/kg/dag, og er ikke en anbefalt startdose (1).

Preparatomtalen oppsummerer at de vanligst rapporterte bivirkningene for vamorolon 6 mg/kg/dag er Cushingoide trekk (28,6 %), oppkast (14,3 %), uønsket vektøkning (BMI) (10,7 %) og irritabilitet (10,7 %). Preparatomtalen beskriver at disse reaksjonene er doseavhengige, at de vanligvis ble rapportert i de første månedene av behandlingen og at de har en tendens til å avta eller stabilisere seg over tid ved kontinuerlig behandling (2).

Effekt av vamorolon utover 1 år (ikke-kontrollerte studiedata):

Effekt og sikkerhet av vamorolon er også undersøkt i en 24 måneder lang oppfølgingsstudie, VBP15-LTE. Dette var en åpen, fase II studie med vamorolon behandling (flere doseringer, N=46, hvor 41 pasienter fullførte studien). Totalt foreligger det data for ≥ 30 måneders behandling med vamorolon i disse to studiene (1).

Bedringene i motorfunksjon som ble sett for vamorolon ved uke 48 i VISION-DMD, ble opprettholdt fram til måned 18 i oppfølgingsstudien VBP15-LTE. Etter 18 måneders oppfølgingsstid i VBP15-LTE ble det observert en gradvis avtagende effekt i retning baseline funksjonsnivå (1).

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Santhera har utført et systematisk litteratursøk (SLR) for effekt og sikkerhet av relevante behandlinger. For å etablere relativ effekt vurderte Santhera at FOR-DMD studien var relevant, ettersom studien inkluderte en deflazakort-arm (0,9 mg/kg/dag) og en prednison-arm (kontinuerlig 0,75 mg/kg/dag). Dette er den samme studien som EMA har brukt som sammenligningsgrunnlag i sin MT-vurdering for vamorolon. Glukokortikoidene i disse behandlingsarmene doseres tilsvarende som i norsk klinisk praksis. DMP har ikke sett nærmere på litteratursøket, men har lagt til grunn at EMA aksepterte FOR-DMD som en relevant ekstern klinisk studie.

Tabell 3. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for vamorolon

For-DMD (VBP15-004) (12)	
Studie ID	NCT01603407
Design	Fase III, randomisert, kontrollert, dobbelblindet studie.
Studielokasjon	Global, 5 vestlige land
Populasjon	N = 196, randomisert 1:1:1 og stratifisert etter land <u>Inklusjonskriterier:</u> - Gutter ≥ 4 til < 8 år med DMD - Ikke tidligere behandlet med glukokortikoider - Evne til å reise seg fra gulv uten assistanse <u>Eksklusjonskriterier:</u> - Tilstedeværelse av eller historikk med betydningsfull renal eller hepatisk svikt, immunsuppresjon eller kontraindikasjoner mot glukokortikoider - Diabetes mellitus - Idiopatisk hyperkalsuri - Tegn på symptomatisk kardiomyopati - Bruk av orale glukokortikoider eller andre immunsuppressive legemidler i over 4 uker sammenhengende - Vekt under 13 kg
Intervensjon	Deflazacort 0,9 mg/kg/dag – kontinuerlig behandling Prednison 0,75 mg/kg/dag – kontinuerlig behandling Prednison 0,75 mg/kg/dag – sykluser med 10 dager behandling og 10 dager pause Maksimalt 36 måneders behandlingsvarighet
Komparator	N/A
Primære endepunkt	Endring fra baseline og til måned 36 for: TTRF (tilsvarer TTSTAND, primært endepunkt i VISION-DMD)

	• FVC (mål for lungekapasitet) • TSQM (mål for tilfredshet ved behandling)
Viktige sekundære endepunkter	• Toleranse • Bivirkningsprofil • NSAA total score • 6MWT • Bevegelsesspenn (goniometri) • Livskvalitet
Observasjonstid	36 måneder
Datakutt	Studien var ferdig i november 2019

Santhera sendte inn dokumentasjon for en matchet indirekte sammenligning hvor effekt og sikkerhet etter om lag et års behandling med vamorolon, prednison og deflazakort, informert av VISION-DMD og FOR-DMD studiene ble sammenlignet. Ettersom EMA i MT prosessen har vurdert en indirekte sammenligning av samme type, har ikke DMP vurdert den innsendte analysen, men heller valgt å referere til resultater fra EMAs vurdering. EMA konkluderte med at resultatene ikke kan brukes til å konkludere med hvorvidt effekten er ekvivalent grunnet mangel på studier for å etablere en non-inferiority margin. EMA vurderte likevel at vamorolon 6 mg/kg/dag og deflazakort 0,9 mg/kg/dag ser ut til å ha en sammenlignbar effekt.

2.4 Klinisk signifikans av forskjellene i sikkerhetsprofilen

Jevnt over har sikkerhetsprofilen til vamorolon store likhetstrekk med de klassiske glukokortikoidene (prednison/prednisolon, deflazakort), men med noen viktige unntak. EMA har vurdert at det ser ut til at vamorolon, i motsetning til prednison og deflazakort, ikke induserer hemming av lengdevekst eller tap av beinmasse (1). Dette er basert på VISION-DMD studien, med støtte fra oppfølgingsstudien samt data fra pasienter som har fortsatt behandlingen i et «extended access program» (EAP).

Lengdevekst

Medisinske fageksperter beskriver at bivirkningen tap av lengdevekst ikke har stor somatisk konsekvens, men at den er av psykologisk betydning hos de pediatriske pasientene. De unge DMD-pasientene har allerede opplevd mange konsekvenser av sin sykdom og behandlingen av denne. Mens jevnaldrende barn gradvis blir mer selvstendige, vet DMD barna at de vil ha en motsatt utvikling hvor de skal miste evnen til å gå og hvor de gradvis vil trenge mer og mer hjelp. Det vil for mange oppleves sårt med forsinket pubertetsutvikling og vektøkning. Kort høyde kommer «på toppen». For de pediatriske pasientene kan forskjellen i påvirkning av lengdevekst for vamorolon sammenlignet med deflazakort og prednisolon dermed være av betydning for livskvalitet, ettersom en lengdevekst nærmere normalen kan fjerne en av de mange bekymringene disse pasienten har.

DMP har ikke funnet noen informasjon som tilsier at tapet av lengdevekst kan forventes å ha en signifikant påvirkning på gangfunksjonen hos disse pasientene, og det foreligger ikke

kontrollerte data fra vamorolons studieprogram (utover 24 uker) som kan belyse betydningen av denne forskjellen. En japansk studie viste at ambulerende, steroid-naïve pasienter med DMD ved alder 6,7 år var om lag 1 standardavvik lavere enn friske kontroller i samme aldersgruppe, noe som kan forklares av at mangelen på dystrofin i seg selv er assosiert med lavere høyde (13). Data fra en retrospektiv, observasjonell, longitudinell studie med data fra UK NorthStar databasen (2003-2020, N=598 og 2604 observasjoner) viser at DMD pasienter som mottar daglig, kontinuerlig behandling med glukokortikoidene prednisolon og deflazakort hadde en statistisk signifikant større svikt av lengdevekst enn DMD pasienter som var glukokortikoid-naïve. Pasientene i deflazakort daglig gruppen tapte 0,25 standardavvik lengdevekst årlig. Studien viste også at kroppsvekt ikke påvirket gangfunksjon signifikant. Betydningen tapet av lengdevekst har på gangfunksjon er omdiskutert. For pasienter yngre enn 10 år ble det i studien ikke vist noen sammenheng mellom høyde og gangfunksjon. For pasienter i alderen 10-11 år var det en *høyere* risiko for å miste gangfunksjon korrelert med *økt* høyde (6 % økt risiko per 0,25 standardavvik økt høyde). For pasienter 11-12 år var det ikke tilstrekkelig med data for å kunne vurdere sammenhenger (14).

DMP vurderer basert på dette at vamorolons egenskap der hemming av lengdevekst ikke induseres, trolig ikke har noen klinisk signifikant mernytte i form av forlenget tid til tap av gangfunksjon.

Beintetthet

En annen viktig forskjell mellom vamorolon, og de andre glukokortikoidene, er at vamorolon ikke ser ut til å gi tap av beinmasse. Bruddene hos steroidbehandlede DMD-pasienter manifesterer seg ofte i ryggraden og lange de lange knoklene i skjelettet som i armer og ben, og kan være både asymptomatiske og symptomatiske (8). En retrospektiv gjennomgang av morbiditet ved brudd fra UK NorthStar databasen (2006-2015, N=832 hvor 564 gutter hadde hatt mer enn en visitt) rapporterte at pasienter som ble behandlet med deflazakort daglig hadde en 16 % større risiko for å få sitt første brudd sammenlignet med glukokortikoid-naïve pasienter. Pasientene var median 6,9 år ved baseline og ble fulgt i fire år (median) (15). Det er ikke kjent hva risikoen er hos pasienter som mottar forebyggende osteoporosebehandling, eller om det var andre systematiske forskjeller mellom glukokortikoidnaive og -erfarne pasienter som kan ha påvirket risikoen. Det er anbefalt å monitorere for osteoporose og beinbrudd hos pasienter med DMD, å vurdere tilskudd av kalsium og vitamin D, samt å starte intravenøs behandling med bisfosfonater (zoledronsyre) ved osteoporose hos DMD pasienter (16). Medisinske fageksperter forteller at norske DMD-pasienter per i dag mottar forebyggende osteoporotisk behandling. Kunnskapen om hvor effektiv den forebyggende behandlingen er hos disse pasientene beskrives som delvis mangelfull. Man vurderer likevel at forebyggende behandling ikke vil eliminere risikoen for brudd ettersom pasientene mottar langvarig behandling med til dels høye doser steroider. Fagekspertene vurderer videre at behandling med vamorolon i stedet for prednisolon/ deflazakort eventuelt kan ta bort en tilleggsrisiko for brudd knyttet til glukokortikoid-behandling, men at man ikke kan forvente en full normalisering på nivå med pasienter som ikke har DMD ettersom også andre faktorer ved sykdommen spiller inn på risikoen for brudd (8). Fagekspertene trekker fram at de indirekte funnene fra kliniske studier på at vamorolon ikke induserer tap av beinmasse er klinisk signifikant, ettersom redusert beintetthet fører til frakturer og smerter ved symptomatiske brudd.

3. Kostnadssammenligning

3.1 Legemiddelkostnader

DMP sammenligner legemiddelkostnaden (maksimal AUP med mva.) til vamorolon og deflazakort. DMP har lagt til grunn en vekt på henholdsvis 20 kg (gjennomsnittsvikt i VISION-DMD og representativt for en fem år gammel pasient) og 65 kg (benyttet i Santheras beregninger). Startdoser som beskrevet i preparatomtalene benyttes. Det er ved disse doseringene vamorolon og deflazakort er vurdert å ha sammenlignbar effekt. Relativ effekt ved lavere doser er ikke kjent.

Deflazakort finnes som tabletter i styrkene 6 mg og 30 mg. Det er bare 6 mg som er markedsført i Norge. Prisen per pakning (60 tabletter á 6 mg) er 1 181,6 NOK (maks AUP eks. mva.). For en 20 kg tung pasient vil årskostnaden ved anbefalt startdose (0,9 mg/kg/dag) tilsvare om lag 21 600 NOK. For en 65 kg tung pasient vil årskostnaden være om lag tre ganger høyere; 64 700 NOK.

Vamorolon finnes som mikstur i styrken 40 mg/ml, flaske à 100 ml. Prisen per flaske er 82 276,00 NOK (maks AUP inkl. mva.). For en 20 kg tung pasient vil årskostnaden ved anbefalt startdose (6 mg/kg/dag) tilsvare om lag 900 000 NOK. For en 65 kg tung pasient vil årskostnaden være om lag to ganger høyere; 1,8 millioner NOK.

3.2 Utgifter knyttet til forebygging og behandling av osteoporose og frakturer

For DMD-pasienter behandlet med glukokortikoider er det i hovedsak lav-traume brudd i ryggraden (vertebrale brudd) og i de lange knoklene i ekstremitetene (eks lår, tibia eller fibula) som oppstår (8). De vertebrale bruddene er oftest asymptomatiske, men opptil 30 % av pasientene opplever symptomatiske vertebrale brudd. 20-60 % av DMD-pasientene opplever brudd i de lange beinene (8). Medisinske fageksperter forteller at alle pasienter som står på langtidsbehandling med glukokortikoider før eller senere utvikler osteoporose, og at det til tross for forebyggende behandling med bisfosfonat og kalsium + vitamin d forventes frakturer.

I opprinnelig dokumentasjonspakke hadde ikke Santhera belyst hvorvidt behandling med vamorolon vs. deflazakort og prednisolon kan medføre endrede utgifter knyttet til forebygging av osteoporose og endret insidens av frakturer. DMP har mottatt dette på forespørsel.

Santhera oppgir at man foreløpig anbefaler at pasienter behandlet med vamorolon følger de samme retningslinjene for forebyggende behandling og monitorering (inkl. DXA) som ved andre kortikosteroider, men at dette kan endre seg etter hvert som man får mer kunnskap om langtidseffektene av vamorolon. DMP tar utgangspunkt i dagens anbefalinger, og inkluderer ikke kostnader knyttet til forebyggende osteoporosebehandling siden disse da vil være like for begge behandlinger.

Når det gjelder insidensen av brudd antar Santhera at denne --informasjon unntatt etter firmas ønske-- ved behandling med vamorolon vs. deflazakort og prednisolon. Dette gjelder både vertebrale (VB) og ikke-vertebrale brudd, og hos både voksne og barn. Santheras antagelse baserer seg på en matchet sammenligning av VB fra oppfølgingsstudien VBP15-LTE og FOR

DMD studien, hvor --informasjon unntatt etter firmas ønske-- av pasientene (barn) behandlet med vamorolon hadde minst et VB, sammenlignet med henholdsvis --informasjon unntatt etter firmas ønske-- av pasientene behandlet med deflazakort og prednisolon. Santheras matchede sammenligning baserer seg på en «data on file rapport» fra 2022. DMP har ikke mottatt denne rapporten og har dermed ikke hatt mulighet til å vurdere kvaliteten på sammenligningen. Santhera selv opplyser at datagrunnlaget er begrenset.

Santhera har også undersøkt hvorvidt det finnes data som er egnet for en tilsvarende sammenligning for både symptomatiske og asymptomatiske ikke-vertebrale brudd, samt hos voksne pasienter, men opplyser at muligheten for en slik sammenligning er mer begrenset. Dette skyldes bl.a. begrenset erfaring med behandling av vamorolon hos voksne pasienter, samt at asymptomatiske brudd (majoriteten av ikke-vertebrale brudd er asymptomatiske) i mindre grad er rapportert. Santhera mener imidlertid at man i mangel på data kan anta samme reduksjon i risikoen for ikke-vertebrale brudd som vertebrale brudd, samt hos voksne sammenlignet med hos barn dersom man sammenligner pasienter som starter behandling ved samme alder.

Videre antar Santhera basert på insidens rapportert i NorthStar databasen en vektet årlige insidens på 0,075 for ikke-vertebrale brudd (0,1 for deflazakort og 0,05 for prednisolon) og 0,05 for vertebrale brudd (prednisolon, data mangler for deflazakort). Den samme insidensen antar Santhera da at gjelder både voksne og barn. DMP har ikke validert Santheras antagelser grundig, men vurderer at de kan være rimelige for å belyse kostnader, uten at det dermed er sagt at de bør legges til grunn for vurdering av sikkerhet av behandlingen. For ikke-vertebrale brudd benytter DMP en årlig insidens på 0,1 ettersom de fleste norske pasientene behandles med deflazakort. For vertebrale brudd benyttes en årlig insidens på 0,05 for deflazakort i mangel på et bedre estimat. DMP bemerker at antagelsene er usikre.

For både vertebrale og ikke-vertebrale brudd har Santhera antatt samme kostnad for behandling, DRG kostnaden for patologiske brudd (89 072 NOK). DMP vurderer at denne er rimelig for de ikke-vertebrale bruddene, men vurderer at den er for høy for vertebrale brudd som ofte er asymptomatiske. Kostnader forbundet med vertebrale brudd er omtalt i tidligere metodevurderinger av legemidler til forebygging av osteoporose (17) og KPI justert til 2025 ligger denne på rundt 25 000 NOK. I tidligere metodevurdering var populasjonen i hovedsak eldre pasienter og med overvekt av kvinner og DMP har ikke vurdert i hvilken grad disse kostnadene er overførbare til gutter og unge menn med DMD, men antar at denne kostnaden er mer rimelig enn DRG-kostnaden for patologiske brudd.

Santhera har utover nevnte DRG kostnad antatt at DMD pasienter har behov for flere liggedøgn på sykehus enn andre pasienter ettersom frakturer gror saktere dersom de skyldes høye kortikosteroid doser, samt at DMD-pasienter med gangfunksjon trenger rehabilitering over en lengre periode enn andre pasienter grunnet lav muskelmasse. DMP har tatt utgangspunkt i disse antagelsene for ikke-vertebrale brudd, men antar ikke ekstra liggedøgn eller ekstra rehabilitering ved vertebrale brudd. DMP antar heller ikke rehabilitering etter ikke-vertebrale brudd for å opprettholde gangfunksjon hos ikke-ambulente pasienter.

Tabell 4. Årlige kostnader og differanse knyttet til brudd forbundet med deflazakort og vamorolon hos pediatriske og voksne DMD pasienter.

	Deflazakort	Vamorolon	Kommentar
Årlig insidens ikke-vertebrale brudd	0,1	0,05	Santheras antagelse for deflazakort og vamorolon
Kostnad per brudd (NOK)	89 072	89 072	DRG kode 239
Kostnad for 7 ekstra liggedøgn på sykehus per brudd	150 696	150 696	Santheras antagelse*
Rehabilitering for gående pasienter per brudd (NOK)	77 263	77 263	DMP har halvert Santheras antagelse fordi ikke alle pasienter har gangfunksjon**
Årlig insidens vertebrale brudd	0,05	0,025	Santheras antagelse for deflazakort og vamorolon
Kostnad per brudd	25 000	25 000	tidligere metodevurderinger (17)
Totale årlige kostnader antatt per pasient forbundet med vertebrale og ikke-vertebrale brudd	32 953	16 477	
Differanse	16 477		

*Santhera antar 7 generelle liggedøgn. DMPs enhetskostnadsdatabase (oppdatert 25.06.2025) angir en kostnad på 21 528 NOK per døgn.

**Santhera antar 12 ukers rehabilitering med fysioterapi 2 dager hver uke. DRG kode 862B (6 529 NOK).

DMP antar at de årlige kostnadene knyttet til brudd vil være om lag 33 000 NOK med dagens behandling med deflazakort/prednisolon, mens den muligens kan halveres til om lag 16 500 NOK med vamorolon. Analysen er forenklet ettersom det antas lik insidens hos voksne og barn, og uavhengig av om pasienten har vært behandlet et eller mange år med glukokortikoider. Anslagene er usikre, og er ment brukt som en omtrentlig kvantifisering av mulig årlig gevinst for ressursbruk knyttet til frakturer. DMP understreker at det ikke er kjent i hvor stor grad brudd kan unngås ved bytte av behandling fra deflazakort/prednisolon til vamorolon. DMP vurderer at det er sannsynlig at bevart beintetthet kan redusere risikoen for brudd, og at antallet sparte brudd i et livstidsperspektiv i så fall vil være størst hos pasienter som starter behandling med vamorolon i alderen 4-6 år, men at man ikke ser denne eventuelle gevinsten før etter noen år.

4. Budsjettberegninger

Med utgangspunkt i at legemidlene har lik effekt, men at det antas en bedre bivirkningsprofil av vamorolon, vurderer de medisinske fagekspertene at man ville ha byttet samtlige pasienter med behov for glukokortikoider over på behandling med vamorolon etter en innføring i Nye Metoder.

Fagekspertene oppgir videre at dersom man først vurderer et behandlingsbytte hos enkeltpasienter, så vil det også samtidig være naturlig å vurdere om det er grunnlag for videre behandling med steroider. For noen pasienter vil man da kunne vurdere at det ikke er videre grunnlag for behandling (hverken med deflazakort eller vamorolon). De medisinske fagekspertene forteller også at det finnes både barn og voksne pasienter som har avsluttet behandling med deflazakort grunnet bivirkninger, men som kunne ha brukt vamorolon dersom legemiddelet var tilgjengelig. Ettersom man trolig vil se at noen pasienter som per i dag ikke kan behandles med glukokortikoider vil starte på vamorolon, samtidig som noen pasienter etter vurdering ikke vil ha grunnlag for videre behandling, antar DMP at omtrent like mange pasienter vil slutte på deflazakort som begynner på vamorolon, uten at det nødvendigvis er de samme pasientene som henholdsvis slutter og begynner.

Pasientanslag og vekt (kg):

DMP har gjort forenklede budsjettberegninger hvor pasientanslaget for både deflazakort og vamorolon er basert på data fra Legemiddelregisteret. Dette viser at 71 mannlige pasienter mellom 4 og 29 år hentet ut deflazakort fra apotek i 2024. Pasientantallet har vært stabilt i årene før. DMP antar at samtlige pasienter har DMD, men ettersom det ikke foreligger opplysninger om diagnose for disse pasientene kan det hende at legemiddelet har vært brukt for andre indikasjoner enn DMD hos noen av pasientene. Samtidig kan det også hende at et mindretall DMD-pasienter behandles med prednisolon uten at DMP har oversikt over disse pasientene. DMP antar i budsjettberegningene at 71 pasienter behandles med deflazakort for DMD, og at ingen behandles med prednisolon. Santhera har i sine budsjettanslag antatt at --informasjon unntatt etter firmas ønske-- av pasientene behandles med prednisolon og at --informasjon unntatt etter firmas ønske-- behandles med deflazakort. DMPs antagelser er mindre konservative enn Santheras ettersom legemiddelkostnaden for deflazakort er høyere enn den for prednisolon.

VISION-DMD studien inkluderte pasienter som var mellom 4 og 7 år gamle. Ved baseline var pasientene gjennomsnittlig 5,4 år gamle, glukokortikoid-naïve, og gjennomsnittlig 108 cm høy og 19,6 kg tung (1). Basert på dette antar DMP at en gjennomsnittlig norsk DMD pasient i alderen 5-6 år er 19 kg. Ellers antar DMP at DMD pasientene følger samme forventede vekturve (18) som en 5,4 år gammel/19,6 kg tung gjennomsnittspasient (vektøkning grunnet bivirkninger av steroidbehandling er ikke inkludert). Estimert vekt per alder er vist i tabellen under. DMP har tatt utgangspunkt i fordeling per aldersgruppe fra Legemiddelregisteret (ref. 71 pasienter som har hentet ut deflazakort fra apotek).

Tabell 5. DMPs estimerer for vekt med økende alder for norske DMD pasienter

	Vekt	Antall pasienter*
4-5 år	17 kg	4
5-6 år	19 kg	4
6-7 år	21 kg	4
7-8 år	24 kg	4
8-9 år	27 kg	3
9-10 år	31 kg	4
10-11 år	34 kg	4
11-12 år	37 kg	3
13 år +	40 kg+	42

*Legemiddelregisteret¹³, 17 pasienter (4)5-9 år, 17 pasienter 10- 14 år, 19 pasienter 15-19 år, 16 pasienter 20-24 år, 2 pasienter 25-29 år. Inndeling per årstrinn er gjort av DMP basert på en antagelse om at det er 3-4 pasienter per årstrinn.

Santhera har også estimert pasientantall og vekt (kg) for den aktuelle pasientpopulasjonen. Disse skiller seg fra DMP sine antagelser ved at Santhera antar at samtlige pasienter som behandles med glukokortikoider har gjennomsnittsvekten til en vanlig norsk gutt på 16 år, denne er på 65 kg. DMP mener at dette overvurderer legemiddelkostnadene og at dette særlig gir seg utslag for vamorolon som får en estimert årskostnad som blir betydelig høyere (mange hundre tusen og opptil en million per pasient per år) enn hva DMP vurderer at er plausibelt.

Årlige legemiddelkostnader på gruppenivå for deflazakort:

Ifølge tall fra Legemiddelregisteret hentet de nevnte 71 pasientene ut 34 240 DDD¹⁴ deflazakort i 2024. Dette er sammenlignbart også med året før. En DDD er 15 mg for deflazakort¹⁵. Samlet tilsvarer dette 1427 pakker Deflazakort (60 stk tabletter á 6 mg), og en årlig kostnad for gruppen på 2,1 millioner NOK (maks AUP inkl. mva). Gjennomsnittlig årskostnad per pasient tilsvarer 29 500 NOK basert på salgstall fra norske apotek.

Santhera har beregnet en gjennomsnittlig årskostnad for deflazakort på i overkant av 87 000 NOK (maks AUP inkl. mva). Santheras beregninger tar utgangspunkt i en antagelse om at en pasient veier 65 kg og at dosen deflazakort ikke reduseres lavere enn 0,9 mg/kg/dag (anbefalt startdose i preparatomtalen).

DMP vurderer at det er rimelig å bruke faktiske salgstall ved beregning av årskostnader for deflazakort.

Årlige legemiddelkostnader på gruppenivå for vamorolon:

Santhera antar i egne beregninger at samtlige pasienter som behandles med vamorolon starter på dosen 6 mg/kg/dag, og at dosen ikke reduseres på noe tidspunkt. Santheras beregninger tar også her utgangspunkt i en antagelse om at en pasient veier 65 kg og at pasientene kontinuerlig

¹³ Alder i Legemiddelregisteret er den alderen pasienten hadde ved utgangen av kalenderåret. Det betyr at alle pasienter som var fire år gamle da år 2024 startet, vil være fem år gamle i statistikken fra Legemiddelregisteret, osv. DMP viser derfor alder som 4-5 år, osv.

¹⁴ DDD = definerte døgndoser

¹⁵ [ATCDDD - ATC/DDD Index](#)

mottar dosen 240 mg/dag (anbefalt maksdose i preparatomtalen). Dette tilsvarer en årskostnad på i overkant av 1,8 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) per pasient.

DMP vurderer at Santhera har overestimert forventet forbruk og årskostnad per pasient for vamorolon fordi Santheras beregninger ikke tar høyde for at mange av pasientene vil veie mindre enn 65 eller 40 kg, og fordi det ikke antas noe dosereduksjon.

På forespørsel fra DMP har Santhera klargjort at gjeldende anbefaling i preparatomtalen til vamorolon er at samtlige pasienter (både glukokortikoidnaïve og pasienter som skal bytte fra prednisolon eller deflazakort) bør begynne på dosen 6 mg/kg/dag vamorolon (maks 240 mg/dag), og at dette gjelder uavhengig av om pasientene skal bytte over fra en redusert dose prednisolon eller deflazakort. Santhera har også oppgitt at det ikke finnes noen konverteringstabell (per mg) mellom vamorolon og andre glukokortikoider. DMP antar på bakgrunn av dette at samtlige pasienter starter på dosen 6 mg/kg/dag vamorolon (maks 240 mg/dag).

Santhera har i innsendt dokumentasjon ikke presentert data for dosereduksjon, men EPAR omtaler dette. DMP har videre utarbeidet to scenarioer som viser hvordan henholdsvis antagelse om ingen dosereduksjon og antagelse om dosereduksjon påvirker budsjettkonsekvensene. I de to scenarioene er den gjennomsnittlige årskostnaden per pasient henholdsvis 300 000 NOK (scenario 1) og 1 050 000 NOK (scenario 2) *lavage* enn i Santheras anslag.

- **Scenario 1: Vekstkurve og ingen dosereduksjon**

DMP har beregnet at dersom pasientene har en estimert alder og vekt som presentert i Tabell 5 og mottar dosen 6 mg/kg/dag vamorolon (maks 240 mg/dag) uten senere dosereduksjon, så vil dette tilsvare en årlig legemiddelkostnad på i overkant av 1,5 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) per pasient, og 110 millioner NOK for 71 pasienter.

Tabell 6. DMPs estimer for dosering (6 mg/kg/dag) med økende alder for norske DMD pasienter

	Vekt	Antall pasienter*	Daglig dose vamorolon	Årlig** antall flasker vamorolon (40 mg/ml, 100 ml)
4-5 år	17 kg	4	96 mg	35 flasker
5-6 år	19 kg	4	108 mg	39 flasker
6-7 år	21 kg	4	120 mg	44 flasker
7-8 år	24 kg	4	144 mg	53 flasker
8-9 år	27 kg	3	156 mg	43 flasker
9-10 år	31 kg	4	180 mg	66 flasker
10-11 år	34 kg	4	204 mg	75 flasker
11-12 år	37 kg	3	216 mg	59 flasker
13 år +	40 kg/ N/A	42	240 mg	920 flasker
Totalt for 71 pasienter per år				1334 flasker
Gjennomsnittlig antall flasker per pasient per år				18,8 flasker

*Legemiddelregisteret¹⁶, 17 pasienter (4)5-9 år, 17 pasienter 10- 14 år, 19 pasienter 15-19 år, 16 pasienter 20-24 år, 2 pasienter 25-29 år. Inndeling per årstrinn er gjort av DMP basert på en antagelse om at det er 3-4 pasienter per årstrinn. **365,25 dager per år

¹⁶ Alder i Legemiddelregisteret er den alderen pasienten hadde ved utgangen av kalenderåret. Det betyr at alle pasienter som var fire år gamle da år 2024 startet, vil være fem år gamle i statistikken fra Legemiddelregisteret, osv. DMP viser derfor alder som 4-5 år, osv.

- **Scenario 2: Vekstkurve og dosereduksjon**

I VISION-DMD studien var det ikke planlagt dosereduksjoner, og denne studien er dermed ikke relevant for å se på dette. I oppfølgingsstudien VBP15-LTE var dosejusteringer imidlertid tillatt. Oppfølgingsstudien inkluderte 46 ambulerende gutter som ble behandlet med vamorolon i doser opptil 6 mg/kg/dag i inntil 24 måneder. Studiepasientene var mellom 4 år (yngste pasient ved baseline) og 9,6 år (eldste pasient ved studieslutt). 11 pasienter startet på dosen 6 mg/kg/dag i denne studien, og 10 av 11 pasienter fikk i løpet av 24 måneder dosen redusert til 2 eller 4 mg/kg/dag grunnet bivirkning med vektøkning (1).

Det var få pasienter som startet på dosen 6 mg/kg/ dag i oppfølgingsstudien, men DMP vurderer likevel basert på disse resultatene, at det trolig vil være aktuelt med dosereduksjon for pasienter behandlet med vamorolon i norsk klinisk praksis. Med unntak av forskjellene i antatt påvirkning på lengdevekst og beintetthet er bivirkningsprofilen til vamorolon i stor grad sammenlignbar med deflazakort og prednisolon, og DMP mener det er rimelig å presentere et scenario hvor vamorolon dosene ved langtidsbehandling reduseres betydelig, ettersom det er dette som er tilfelle for de andre glukokortikoidene. Dosejustering grunnet uønsket vektøkning er beskrevet som en utfordring ved både vamorolon og andre glukokortikoider.

DMP antar for scenario 2 at samtlige pasienter de første 6 månedene etter oppstart av behandling med vamorolon står på startdoseringen som er anbefalt i preparatomtalen, og at man deretter ser dosereduksjon. Perioden på 6 måneder er relativt kort og er valgt fordi det er beskrevet at pasientene ganske raskt opplever plagsomme bivirkninger som vektøkning. DMP antar at dosereduksjoner kan være aktuelt både tidligere og senere i klinisk praksis.

Det hadde være ønskelig å estimere forventet forbruk vamorolon utfra faktisk forbruk deflazakort, men siden det ikke eksisterer en konverteringstabell og anbefalt dosering for vamorolon flater ut ved kroppsvekt over 40 kg, er det ikke grunnlag for å gjøre dette.

I mangel på andre kilder har DMP sett hen til dosereduksjon i oppfølgingsstudien. Ettersom 10 av 11 pasienter her fikk sin dose redusert fra 6 mg/kg/dag og til 2 eller 4 mg/kg/dag velger DMP å legge seg i midten, og antar en halvering av forbruket vamorolon som beskrevet i Tabell 6 etter 6 måneder. Dette tilsvarer en årlig legemiddelkostnad på rundt 750 000 NOK (maks AUP inkl. mva) per pasient etter år 1, og samlet 53 millioner NOK årlig for 71 pasienter. DMP understreker at det mangler tilstrekkelig med data for å gjøre gode antagelser her, og estimatene må tolkes med forsiktighet ettersom usikkerheten er svært stor.

Budsjettkonsekvenser:

Den aktuelle pasientgruppen følges jevnlig opp i spesialisthelsetjenesten og det er uttrykt et behov for dette behandlingsalternativet. DMP antar derfor at samtlige 71 pasienter i løpet av et år har byttet fra deflazakort til vamorolon dersom innført. DMP antar at fordelingen mellom yngre og eldre pasienter fortsetter å være stabil fem år fram i tid.

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og er inkludert merverdiavgift. Eventuelt svinn og søl av vamorolon er ikke medregnet. En flaske vamorolon er holdbar 3 måneder etter åpning (2), og DMP antar at innholdet vil være brukt ved samtlige doseringer

innen den tid. Det er gjort en forenklet sammenligning av kostnader der det antas at andre utgifter (for eksempel knyttet til frakturer) forbundet med behandlingen av DMD er relativt like de fem første årene etter innføring.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 7 (scenario 1) og

Tabell 8 (scenario 2).

Tabell 7. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av vamorolon (dosering som i preparatomtalen uten dosereduksjon, scenario 1) til behandling av DMD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Årlige kostnader.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vamorolon blir innført*	55,9 millioner	109,7 millioner	109,7 millioner	109,7 millioner	109,7 millioner
Vamorolon blir ikke innført**	2,1 millioner	2,1 millioner	2,1 millioner	2,1 millioner	2,1 millioner
Budsjettvirkning av anbefaling	53,8 millioner	107,6 millioner	107,6 millioner	107,6 millioner	107,6 millioner

*Dersom vamorolon innføres antas 50 % forbruk av deflazakort (286 pakker) år 1, og deretter ikke noe bruk. For vamorolon antas 50 % forbruk (dvs 100 % forbruk i 6 mnd, 567 flasker) år 1, deretter 100 % vamorolon (1134 flasker) i kommende år.

** Dersom vamorolon ikke innføres antas 100 % forbruk av deflazakort (571 pakker) og 0 % forbruk av vamorolon alle år.

Tabell 8. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av vamorolon (reduisert dosering, scenario 2) til behandling av DMD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Årlige kostnader.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vamorolon blir innført*	55,9 millioner	54,9 millioner	54,9 millioner	54,9 millioner	54,9 millioner
Vamorolon blir ikke innført**	2,1 millioner	2,1 millioner	2,1 millioner	2,1 millioner	2,1 millioner
Budsjettvirkning av anbefaling	53,8 millioner	52,8 millioner	52,8 millioner	52,8 millioner	52,8 millioner

*Dersom vamorolon innføres antas 50 % forbruk av deflazakort (286 pakker) år 1, og deretter ikke noe bruk. For vamorolon antas 50 % forbruk (dvs 100 % forbruk i 6 mnd, 567 flasker) år 1, deretter 50 % vamorolon (dvs 50 % forbruk i 12 mnd, 567 flasker) i kommende år.

** Dersom vamorolon ikke innføres antas 100 % forbruk av deflazakort (571 pakker) og 0 % forbruk av vamorolon alle år.

DMP antar i både scenario 1 og 2 at budsjettkonsekvensen av å innføre vamorolon vil være på om lag 54 millioner kroner (maks AUP inkl. mva) i år 1. For scenario 1 (vekstkurve og ingen dosereduksjon) antas en budsjettkonsekvens på 108 millioner kroner årlig for år 2-5. For scenario 2 (vekstkurve og dosereduksjon) antas en budsjettkonsekvens på 53 millioner kroner årlig for år 2-5.

Santhera antar et mer beskjedent pasientopptak enn DMP, men som nevnt også en høyere legemiddelkostnad per pasient i egne beregninger. Santheras estimerte budsjettkonsekvenser ligger mellom DMPs scenario 1 og 2.

5. Tilleggsaspekter ved en eventuell innføring av nye og kostbare legemidler til behandling av DMD

Det kommende året er det forventet at andre nye og kostbare legemidler, i tillegg til vamorolon, vil bli vurdert for offentlig finansiering til behandling av DMD. Da nye, kostbare legemidler ble innført til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) ble det etablert støttestrukturer i form av en nasjonal faggruppe, og nasjonalt register for muskelsykdommer fikk bygd ut et enkelt kvalitetsregister til bruk ved oppfølging av legemiddelbehandlingen. Medisinske fageksperter har gitt innspill på at de har god erfaring med støttestrukturene for SMA, og at de mener at det er behov for noe tilsvarende for DMD.

Medisinske fageksperter ser for seg at man i en nasjonal faggruppe for DMD bl.a. kan diskutere behandling med nye legemidler slik som vamorolon, men også dagens behandling hvor det ikke foreligger nasjonale retningslinjer og hvor man per i dag ikke har noen god oversikt over praksis i ulike regioner.

Det vil også være behov for å diskutere hvordan man på et tidlig tidspunkt/ved diagnose kan skille DMD vs. intermediær sykdom¹⁷. En DMD diagnose kan i mange tilfeller stilles ved diagnostikk som inkluderer genetisk testing, og slik testing utføres i Norge i dag. Medisinske fageksperter forteller imidlertid at det i ca. 10 % av tilfellene er utfordrende å predikere det fenotypiske utslag basert på genotypen, og at disse pasientenes fenotype betegnes som intermediær mellom DMD og Beckers MD.

Det er behov for å gi pasienter som har blitt diagnostisert med intermediær sykdom en mer presis prognose, slik at behandling kan startes på hensiktsmessig tidspunkt hos de som trenger det, samtidig som unødvendig behandling ikke igangsettes. Med en eventuell innføring av nye og mer kostbare legemidler vil seleksjon av pasienter utfra predikert fenotype også bli en problemstilling med tanke på kostnadseffektivitet.

For denne metodevurderingen/vamorolon vurderer DMP at det kan være relevant å sette start- og stoppkriterier dersom behandlingen innføres til en annen kostnad enn deflazakort. Det foreligger ikke studiedata for behandling av andre pasienter enn de som var 4-7 år gamle og steroid-naïve ved behandlingsstart, samtidig som indikasjonsordlyden er bred og omfatter alle pasienter med DMD som er fire år eller eldre. De medisinske fagekspertene ønsker i utgangspunktet at vamorolon gjøres tilgjengelig for alle pasienter i henhold til markedsført indikasjon. DMP vurderer at dersom det er relevant å innføre vamorolon for en smalere populasjon enn den som er markedsført, så bør fagekspertene eller en nasjonal faggruppe rådføres.

¹⁷ Intermediær mellom DMD og Beckers muskeldystrofi

Referanser

1. European Medicinal Agency. EPAR - Public assessment report for Agamree. Procedure No EMEA/H/C/005679/00002024.
2. European Medicinal Agency. Preparatomtale for Agamree. 2024.
3. Helse Norge. Duchennes muskeldystrofi (DMD). 2021.
4. Annexstad E. J. et al. Duchennes muskeldystrofi. Tidsskriftet. 2014;134:1361-4.
5. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale for Deflazacort XGX Pharma. 2021.
6. Duan D. et al. Duchenne muscular dystrophy. Nature. 2021;7.
7. Grounds M. D. & Lloyd E. M. et al. Considering the Promise of Vamorolone for Treating Duchenne Muscular Dystrophy. Journal of Neuromuscular Diseases. 2023;10:1013-30.
8. Birnkrant D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018;3(4):347-61.
9. Birnkrant D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;17:251-67.
10. Quinlivan R. et al. Adult North Star Network (ANSN): Consensus Guideline For The Standard Of Care Of Adults With Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2021;2(6):899-926.
11. Guglieri M. et al. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. JAMA. 2022;79:1005-14.
12. Guglieri M. et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327:1456-68.
13. Matsumoto M. et al. P.21 - Height is significantly shorter in Duchenne muscular dystrophy than Becker muscular dystrophy and the incidence of short stature is highest in Dp71 mutated subgroup. Neuromuscular Disorders. 2016;26.
14. Stimpson G. et al. Growth pattern trajectories in boys with Duchenne muscular dystrophy. Orphanet Journal of Rare diseases. 2022;17(20).
15. Joseph S. et al. Fractures and Linear Growth in a Nationwide Cohort of Boys With Duchenne Muscular Dystrophy With and Without Glucocorticoid Treatment. JAMA Neurol. 2019;76:701-9.
16. Landfeldt E. et al. Bisphosphonates in Glucocorticoid-Treated Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. A Systematic Review and Grading of the Evidence. Neurology. 2023;102(2).
17. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2. Evenity (romosozumab) til behandling av etablert osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for fraktur 2021.
18. Vekstkurve gutter (4-19 år). Vekststudien i Bergen. 2007.

Vedlegg 1 Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Santhera har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Santhera har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.