



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VAMOROLONUM

INDICAȚIE: în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste

Data depunerii dosarului

11.11.2024

Numărul dosarului

35419

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: VAMOROLONUM

1.2. DC: AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală

1.3 Cod ATC: H02AB18

1.4 Data eliberării APP: 14 decembrie 2023

1.5. Deținătorul de APP: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	suspensie orală
Concentrație	40 mg/ml
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	1 flac. care conține 100 ml susp. orală+1 adaptor de sticlă+ 2 seringi orale

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. PCUe piseq 472774/30.10.2024 MS-DFDM 472774/06.12.2024:

Mărimea ambalajului	1 flac. care conține 100 ml susp. orală+1 adaptor de sticlă+ 2 seringi orale
Concentrație	40 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	30.311,71
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	30.311,71

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu AGAMREE trebuie inițiat numai de către medici specialiști cu experiență în tratamentul distrofiei musculare Duchenne.

Doze

Doza recomandată de vamorolonă este de 6 mg/kg, o dată pe zi la pacienții cu greutatea sub 40 kg.

La pacienții cu greutatea de 40 kg și peste, doza recomandată de vamorolonă este de 240 mg (echivalentul a 6 ml), o dată pe zi.

Doza zilnică poate fi redusă treptat la 4 mg/kg pe zi sau 2 mg/kg pe zi, în funcție de tolerabilitatea individuală. Pacienții trebuie menținuți la cea mai mare doză tolerată din intervalul de doze.

Tabelul 1: Tabel schemă terapeutică

Greutate corporală	6 mg/kg pe zi		4 mg/kg pe zi		2 mg/kg pe zi	
	Doză în mg	Doză în ml	Doză în mg	Doză în ml	Doză în mg	Doză în ml
12-13	72	1,8	48	1,2	24	0,6
14-15	84	2,1	56	1,4	28	0,7
16-17	96	2,4	64	1,6	32	0,8
18-19	108	2,7	72	1,8	36	0,9
20-21	120	3	80	2	40	1
22-23	132	3,3	88	2,2	44	1,1
24-25	144	3,6	96	2,4	48	1,2
26-27	156	3,9	104	2,6	52	1,3
28-29	168	4,2	112	2,8	56	1,4
30-31	180	4,5	120	3	60	1,5
32-33	192	4,8	128	3,2	64	1,6
34-35	204	5,1	136	3,4	68	1,7
36-37	216	5,4	144	3,6	72	1,8
38-39	228	5,7	152	3,8	76	1,9
40 kg și peste	240	6	160	4	80	2

Doza de vamorolonă nu trebuie redusă brusc dacă tratamentul a fost administrat mai mult de o săptămână. Descreșterea dozei trebuie făcută treptat, în decurs de câteva săptămâni, cu etape de reducere de aproximativ 20 % față de valoarea dozei anterioare. Durata fiecărei etape de descreștere trebuie ajustată în funcție de tolerabilitatea individuală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Doza zilnică recomandată de vamorolonă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) este de 2 mg/kg pe zi pentru pacienții cu greutatea sub 40 kg și de 80 mg la pacienții cu greutatea de 40 kg și peste. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) nu trebuie tratați cu vamorolonă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AGAMREE la copii cu vârsta sub 4 ani nu au fost stabilite.



Mod de administrare

AGAMREE este pentru administrare orală. AGAMREE se poate administra cu sau fără alimente.

Suspensia orală trebuie redispersată prin scuturarea flaconului înainte de administrarea dozei.

Pentru a măsura doza de AGAMREE în ml, se folosește numai seringă orală furnizată împreună cu medicamentul. Doza adecvată se extrage în seringă orală, după care trebuie distribuită direct în gură.

După folosire, seringă orală se demontează, se clătește cu apă curentă rece de la robinet și se usucă la aer. Până la următoarea utilizare, trebuie păstrată în cutie. O seringă orală se poate utiliza maximum 45 zile, apoi se aruncă și se folosește a doua seringă orală furnizată în ambalaj.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: corticosteroizi sistemici glucocorticoizi.

Vamorolona este un corticosteroid disociativ, care se leagă selectiv de receptorul glucocorticoid, ceea ce declanșează efecte antiinflamatorii prin inhibarea transcrierilor mediate de gena NF-κB, dar duce la o activare transcripțională mai redusă a altor gene. În plus, vamorolona inhibă activarea receptorului mineralocorticoid cu aldosteron. Datorită structurii sale specifice, este probabil ca vamorolona să nu fie un substrat pentru dehidrogenazele 11β-hidroxisteroide și, prin urmare, nu este supusă amplificării tisulare locale. Nu se cunoaște mecanismul precis prin care vamorolona își exercită efectele terapeutice la pacienții cu DMD.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologie de Sănătate)

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Genesis Biopharma Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală (DCI VAMOROLONUM), pentru indicația terapeutică: „AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Distrofie musculară Duchenne (DMD) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o afecțiune musculară rară, însă este una dintre cele mai frecvente boli genetice, afectând aproximativ 1 din 3.500 de nou-născuți de sex masculin la nivel mondial. De obicei, este

recunoscută între vârstele de trei și șase ani. DMD se caracterizează prin slăbiciune și atrofierea mușchilor din zona pelviană, urmate de implicarea mușchilor umerilor. Pe măsură ce boala progresează, slăbiciunea musculară și atrofia se extind afectând trunchiul și antebrațele și avansează treptat implicând și alți mușchi ai corpului. În plus, gamba par mărite la majoritatea pacienților. Boala este progresivă, iar majoritatea persoanelor afectate au nevoie de un scaun cu roțile în perioada adolescenței. Astfel pot apărea în cele din urmă complicații grave, care pun viața în pericol, precum boli ale mușchiului cardiac (cardiomiopatie) și dificultăți respiratorii.

DMD este cauzată de modificări (variante) ale genei DMD de pe cromozomul X. Această genă reglează producția unei proteine numite distrofină, care se găsește asociată cu partea interioară a membranei celulelor musculare scheletice și cardiace. Se consideră că distrofina joacă un rol important în menținerea membranei (sarcolemei) celulelor musculare.

Slăbiciunea musculară este principalul simptom al distrofiei musculare Duchenne (DMD). Aceasta poate debuta încă de la vârsta de 2 sau 3 ani, afectând mai întâi mușchii proximali (cei din apropierea trunchiului) și ulterior mușchii distali ai membrelor (cei din apropierea extremităților). De obicei, mușchii membrelor inferioare sunt afectați înaintea mușchilor membrelor superioare. Copilul afectat poate avea dificultăți în a sări, alerga și merge. Alte simptome includ mărirea gambelor, mers legănat și lordoză lombară (o curbură spre interior a coloanei vertebrale). Ulterior, sunt afectați și mușchii inimii și cei respiratori. Slăbiciunea progresivă și scolioza duc la o funcție pulmonară afectată, care poate provoca în cele din urmă insuficiență respiratorie acută.

Epidemiologie

Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o tulburare neuromusculară pediatrică severă și progresivă, care este în cele din urmă letală. Apare aproape exclusiv la băieți (boală recesivă legată de cromozomul X), cu o prevalență estimată la naștere de 1/3.500-1/9.300 la băieți. Prevalența estimată în Uniunea Europeană este de aproximativ 15.000 de cazuri.

Conform site-ului *Orphanet*, prevalența DMD, este estimată la aproximativ 1-9/100.000.

Management și tratament

Nu există un tratament curativ pentru distrofia musculară Duchenne (DMD). Tratamentele sunt orientate către simptomele specifice prezente la fiecare individ. Opțiunile de tratament ar trebui să includă kinetoterapie și exerciții active și pasive pentru a dezvolta forța musculară și a preveni contracturile. În unele cazuri, poate fi recomandată intervenția chirurgicală pentru tratarea contracturilor sau scoliozei. Ortezele pot fi utilizate pentru a preveni apariția contracturilor. Folosirea dispozitivelor mecanice (de exemplu, bastoane, orteze și scaune cu roțile) poate deveni necesară pentru a sprijini mersul (locomoția).

Boala are un prognostic rezervat. Obiectivul principal al tratamentului pentru distrofia musculară Duchenne (DMD) este modificarea cursului natural al bolii sau prelungirea supraviețuirii. Tratamentul se concentrează pe terapia cu glucocorticoizi, prevenirea contracturilor și îngrijirea medicală a cardiomiopatiei și a insuficienței respiratorii. Conform recomandărilor actuale ale ghidurilor, glucocorticoizii ar trebui continuați și după pierderea capacității de mers. S-a demonstrat că aceștia îmbunătățesc forța și funcția motorie, întârzie pierderea capacității de mers cu 2 până la 3 ani, mențin funcția membrelor superioare și cea respiratorie, evită necesitatea intervenției chirurgicale pentru scolioză și întârzie debutul cardiomiopatiei.

Complicațiile terapiei cu corticosteroizi trebuie gestionate și includ: controlul greutateii, protecția gastrică, monitorizarea și tratarea osteoporozei, precum și evaluarea oftalmologică pentru cataractă și glaucom. Cele două medicamente corticosteroide utilizate frecvent în tratarea pacienților cu DMD sunt prednisonul și deflazacortul. Prednisonul este recomandat la o doză de 0,75 mg/kg pe zi, iar deflazacortul la 0,9 mg/kg pe zi. Nici prednisonul și nici deflazacortul nu sunt aprobate pentru tratamentul DMD în Europa.

Pentru o subpopulație de pacienți cu DMD, la care mutația a generat un codon stop în ARN-ul mesager al distrofinei, determinând încetarea prematură a traducerii și, implicit, o proteină trunchiată și nefuncțională, atalurenul (Translarna) a primit autorizație condiționată de comercializare în UE la 31 iulie 2014 (EMA/H/C/2720). Acesta este indicat pentru tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 5 ani și peste, indicație extinsă ulterior pentru pacienți ambulatorii cu vârsta de 2 ani și peste.

Astfel, există o nevoie medicală neacoperită pentru tratamente independente de mutație, similare cu glucocorticoizii, dar cu un profil beneficiu-risc acceptabil.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea AGAMREE pentru tratamentul DMD a fost evaluată în studiul 1, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo și comparator activ, cu durata de 24 de săptămâni, urmat de o fază de extensie dublu-orb. Populația studiului a inclus 121 de pacienți copii și adolescenți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 4 și < 7 ani la momentul înrolării în studiu, cu diagnostic confirmat de DMD, care nu au utilizat anterior corticosteroizi iar tratamentul a fost administrat în ambulatoriu.

Studiul 1 a randomizat 121 pacienți într-unul din următoarele grupuri de tratament: vamorolonă 6 mg/kg pe zi (n = 30), vamorolonă 2 mg/kg pe zi (n = 30), comparator activ prednison 0,75 mg/kg pe zi (n = 31) sau placebo (n = 30). După 24 săptămâni (perioada 1, analiza primară a eficacității), pacienții cărora li s-a administrat prednison sau placebo au fost repartizați din nou, conform unui program de randomizare definit inițial, fie în grupul de tratament

cu vamorolonă 6 mg/kg pe zi, fie în grupul de tratament cu vamorolonă 2 mg/kg pe zi, timp de încă 20 săptămâni de tratament (perioada 2).

În studiul 1, eficacitatea pentru vamorolonă 6 mg/kg pe zi a fost evaluată prin evaluarea modificării vitezei, de la momentul inițial la săptămâna 24, prin testul TTSTAND (Time to Stand Test – TTSTAND), comparativ cu placebo. O analiză ierarhică prestabilită a criteriilor finale de evaluare secundare relevante a constat în modificarea față de valoarea inițială a vitezei conform TTSTAND pentru vamorolonă 2 mg/kg pe zi față de grupul placebo, modificarea față de valoarea inițială la Testul de mers 6 minute (6MWT) pentru vamorolonă 6 mg/kg pe zi, urmată de 2 mg/kg pe zi față de placebo.

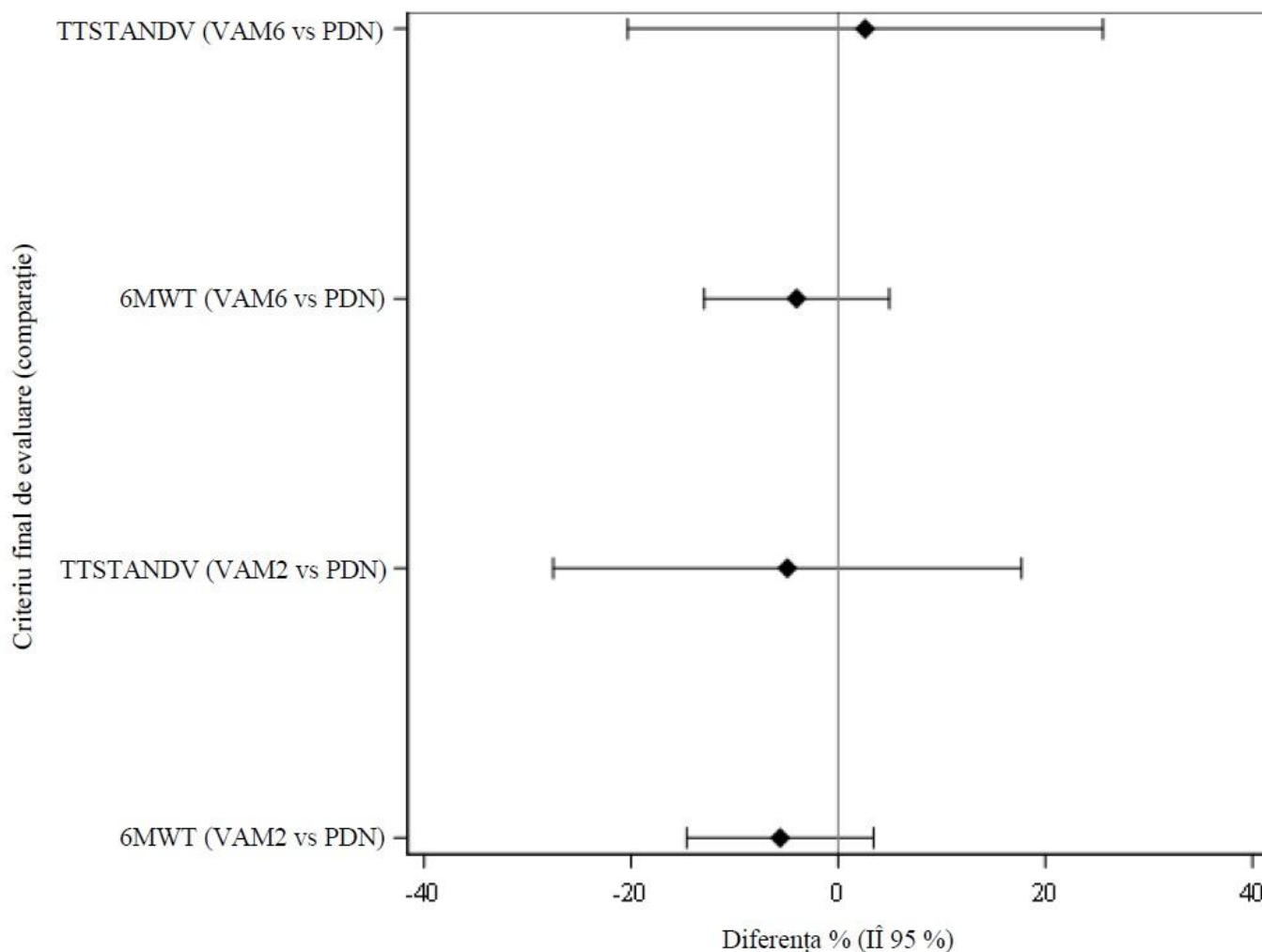
Tratamentul cu vamorolonă 6 mg/kg pe zi și 2 mg/kg pe zi a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a variației vitezei măsurate prin TTSTAND și a variației distanței 6 MWT, între momentul inițial și săptămâna 24, față de placebo (vezi tabelul 2). Studiul 1 nu a fost conceput pentru a menține rata globală de eroare de tip I pentru compararea fiecărui grup de tratament cu vamorolonă comparativ cu grupul de tratament cu prednison; prin urmare, în figura 1 pentru aceste criterii finale de evaluare este prezentată o evaluare globală a diferențelor de tratament între criteriile finale de evaluare, exprimate prin variația procentuală față de valoarea inițială, cu intervale de încredere de 95 %.

Tabelul 2: Analiza variației față de valoarea inițială în grupurile de tratament cu vamorolonă 6 mg/kg pe zi sau cu vamorolonă 2 mg/kg pe zi, față de placebo, în săptămâna 24 (studiul 1)

Velocitate TTSTAND (ridicări/s) / TTSTAND în secunde (s/ridicare)	Placebo	VAM 2 mg/kg pe zi	VAM 6 mg/kg pe zi	PRED 0,75 mg/kg pe zi
Media de referință ridicări/s	0,20	0,18	0,19	0,22
Media de referință s/ridicare	5,555	6,07	5,97	4,92
Schimbare medie după 24 de săptămâni				
Ridicări/s	-0,012	0,031	0,046	0,066
Îmbunătățire în s/ridicare	-0,62	0,31	1,05	1,24
Diferență față de placebo*				
Ridicări/s	-	0,043	0,059	necomunicată
s/ridicare	-	(0,007 ; 0,079)	(0,022 ; 0,095)	necomunicată
Valoarea p	-	0,927 (0,042 ; 1,895)	1,67 (0,684 ; 2,658)	necomunicată
Distanța 6MWT (metri)	Placebo	VAM 2 mg/kg pe zi	VAM 6 mg/kg pe zi	PRED 0,75 mg/kg pe zi
Media de referință (m)	354,5	316,1	312,5	343,3
Schimbare medie după 24 de săptămâni				
	-11,4	+25,0	+24,6	+44,1
Diferență față de placebo*				
	-	36,3	35,9	necomunicată
	-	(8,3 ; 64,4)	(8,0 ; 63,9)	necomunicată
Valoarea p	-	0,011	0,012	necomunicată

Modificările și diferențele medii se bazează pe mediile celor mai mici pătrate (LSM) și pe diferențele medii. Cifrele pozitive indică o îmbunătățire față de valoarea de referință. *Diferențe în LSM prezentate cu I 95 %

Figura 1 Comparații între vamorolonă și prednison în teste cronometrate pentru funcția motorie, analizate ca variații procentuale față de referință (populația MITT-1)



Datele de testare sunt standardizate prin utilizarea modificării procentuale față de valoarea de referință ca parametru final. Modificările percentilei se calculează ca (valoare la vizită – valoare de referință)/valoare de referință x 100 %. VAM: Vamorolonă, PDN: Prednison

Toate valorile de variație procentuală din cele două criterii finale sunt introduse într-un singur model statistic (MMRM).

Pentru vamorolonă 6 mg/kg pe zi, îmbunătățirile tuturor măsurătorilor testate ale funcției membrilor inferioare observate la 24 de săptămâni de tratament s-au menținut în mare măsură timp de 48 de săptămâni, în timp ce rezultatele obținute la nivelul măsurilor de eficacitate pentru doza de vamorolonă 2 mg/kg pe zi au fost mai



detrabă inconsecvente, cu scăderea parametrilor relevanți ai rezultatului funcțional în săptămâna 48, și anume viteza TTSTAND și 6MWT, atingând diferențe semnificative clinic față de vamorolonă 6 mg/kg pe zi, dar au înregistrat doar o scădere minimă a scorului NSAA.

Pacienții care au trecut în timpul studiului 1 de la administrarea de prednison 0,75 mg/kg pe zi în perioada 1 cu administrare de vamorolonă 6 mg/kg pe zi în perioada 2 au părut să-și mențină beneficiul cu privire la aceste criterii finale de evaluare a funcției motorii, în timp ce la pacienții care au trecut la administrarea de vamorolonă 2 mg/kg pe zi s-au observat scăderi.

La momentul inițial, copiii din grupele de tratament cu vamorolonă erau mai scunzi (mediana -0,74 DS și -1,04 SD în scorul z în înălțime pentru grupele de tratament cu 2 mg/kg pe zi și, respectiv, 6 mg/kg pe zi) decât copiii la care s-a administrat placebo (-0,54 SD) sau prednison 0,75 mg/kg pe zi (-0,56 SD). Modificarea percentilei înălțimii și a scorului Z al înălțimii a fost similară la copiii tratați cu vamorolonă sau la care s-a administrat placebo, timp de 24 de săptămâni, în timp ce în urma tratamentului cu prednison au scăzut. Valorile percentilelor de înălțime și ale scorurilor Z nu au scăzut în grupurile de tratament cu vamorolonă în perioada de studiu de 48 săptămâni în studiul 1. Trecerea de la tratamentul cu prednison după 24 de săptămâni în Perioada 1 la administrarea de vamorolonă în Perioada 2 a dus la creșterea scorului mediu și median de înălțime z până la Săptămâna 48.

Profilul de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pentru vamorolonă 6 mg/kg pe zi sunt caracteristici cushingoide (28,6 %), vărsături (14,3 %), creștere în greutate (10,7 %) și iritabilitate (10,7 %). Aceste reacții sunt dependente de doză, raportate în general în primele luni de tratament și tind să scadă sau să se stabilizeze în timp în cursul tratamentului continuu.

Vamorolona duce la suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale, care se corelează cu doza și cu durata tratamentului. Insuficiența suprarenală acută (criza suprarenală) este un efect grav, care poate apărea în perioade de stres crescut sau dacă doza de vamorolonă este redusă sau terapia este oprită brusc.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos potrivit sistemului MedDRA, pe clase de aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență. Tabelul include reacții adverse la pacienții tratați în studiul controlat cu placebo, observate la pacienții tratați cu vamorolonă 6 mg/kg pe zi (grupul 1). Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) (inclusiv cazurile izolate), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă (termen preferat)	Frecvență
Tulburări endocrine	Caracteristici cushingoide	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Creștere ponderală Apetit alimentar crescut	Foarte frecvente
Tulburări psihice	Iritabilitate	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Durere abdominală Durere în etajul abdominal superior	Foarte frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Diaree Cefalee	Frecvente Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Caracteristici cushingoide

Caracteristicile cushingoide (hipercorticism) au fost reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu vamorolona 6 mg/kg pe zi (28,6 %). Frecvența caracteristicilor cushingoide a fost mai mică în grupul de tratament cu vamorolonă 2 mg/kg pe zi (6,7%). În studiul clinic, caracteristicile cushingoide au fost raportate ca „îngrășare la nivelul feței” sau „față rotunjită”, cu intensitate ușoare până la moderate. Majoritatea pacienților au prezentat caracteristici cushingoide în primele 6 luni de tratament (28,6 % în lunile 0 până la 6, față de 3,6 % în luna 6 până la 12 luni pentru vamorolonă 6 mg/kg pe zi) și nu au dus la oprirea tratamentului.

Probleme de comportament

În primele 6 luni de tratament s-au raportat probleme de comportament cu o frecvență mai mare în cazul administrării de vamorolonă 6 mg/kg pe zi (21,4 %) comparativ cu administrarea de vamorolonă 2 mg/kg pe zi (16,7 %) sau placebo (13,8 %), din cauza unei frecvențe crescute a evenimentelor descrise ca fiind iritabilitate ușoară (10,7 % în grupul cu administrare a dozei de 6 mg/kg pe zi, niciun pacient în grupul cu administrare a dozei de 2 mg/kg pe zi sau în grupul cu administrare de placebo). Majoritatea problemelor de comportament a apărut în primele 3 luni de tratament și s-a remis fără oprirea tratamentului. Între luna 6 și luna 12, frecvența problemelor de comportament a scăzut în ambele grupuri cu administrare de doze de vamorolonă (10,7% pentru vamorolonă 6 mg/kg pe zi și 7,1% pentru vamorolonă 2 mg/kg pe zi).

Creștere în greutate

Vamorolona este asociată cu creșterea poftei de mâncare și a greutății corporale. Majoritatea evenimentelor de creștere în greutate din grupul de tratament cu vamorolonă 6 mg/kg pe zi a fost raportată în primele 6 luni de tratament (17,9% în lunile 0-6, față de 0% în lunile 6-12). Creșterea în greutate a fost similară între grupul cu

administrare a dozei de vamorolonă 2 mg/kg pe zi (3,3%) și grupul cu administrare de placebo (6,9%). Înaintea și în timpul tratamentului cu AGAMREE trebuie oferită consiliere nutrițională adecvată vârstei, conform recomandărilor generale privind abordarea nutriției la pacienții cu DMD.

Semne și simptome de sevraj

În caz de tratament prelungit, cu durată mai mare de o săptămână, reducerea bruscă a dozei zilnice de vamorolonă sau oprirea bruscă a terapiei poate duce la criză suprarenală.

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC AGAMREE - DCI VAMOROLONUM (17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionă)

Avizul inițial al Comitetului pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP), care a stat la baza desemnării inițiale a medicamentului orfan în 2014, s-a bazat pe următoarele considerente:

- Intenția de a trata această afecțiune cu produsul medicamentos care conține 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionă a fost considerată justificată pe baza datelor preclinice care au arătat o creștere a forței musculare într-un model relevant pentru această afecțiune;
- Afecțiunea este amenințătoare de viață și cronic debilitantă din cauza slăbiciunii progresive care afectează musculatura proximală, inclusiv mușchii șoldurilor, coapselor, zonei pelvine și umerilor, extinzându-se în cele din urmă la toți mușchii voluntari. Ulterior, aceasta este urmată de cardiomiopatie dilatativă și scăderea debitului cardiac, ceea ce duce la insuficiență respiratorie sau cardiacă terminală, adesea până la sfârșitul adolescenței. Pacienții rareori trăiesc dincolo de vârsta de 30 de ani;
- S-a estimat că această afecțiune afecta mai puțin de 0,8 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană la momentul depunerii cererii.

Astfel, cerințele prevăzute la articolul 3(1)(a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane sunt îndeplinite.

Solicitantul a stabilit, de asemenea, că nu există nicio metodă de tratament satisfăcătoare autorizată în Uniunea Europeană pentru pacienții afectați. Astfel, cerința prevăzută la articolul 3(1)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane este îndeplinită.

COMP concluzionează că cerințele prevăzute la articolul 3(1)(a) și (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane sunt îndeplinite. **Prin urmare, COMP recomandă desemnarea acestui produs**



medicamentos, care conține 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionă, ca produs medicamentos orfan pentru indicația orfană: tratamentul distrofiei musculare Duchenne.

După examinarea cererii la data de 13 octombrie 2023, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) a concluzionat că:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul afecțiunii orfane a medicamentului desemnat ca produs medicamentos orfan;
- prevalența distrofiei musculare Duchenne (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată a rămâne sub 5 din 10.000 de persoane și s-a concluzionat că este de aproximativ 0,2 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul evaluării criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este amenințătoare de viață și cronic debilitantă din cauza slăbiciunii musculare progresive care afectează în cele din urmă toți mușchii voluntari. Aceasta este urmată de cardiomiopatie dilatativă și scăderea debitului cardiac, ceea ce duce la insuficiență respiratorie sau cardiacă terminală;
- În prezent, nu există nicio metodă de tratament satisfăcătoare autorizată în Uniunea Europeană pentru tratamentul întregii populații de pacienți acoperite de indicația terapeutică a medicamentului cu DC Agamree.

Având în vedere informațiile furnizate de companie și pe baza articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP este de părere că:

- criteriile pentru desemnare prevăzute în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- criteriile pentru desemnare prevăzute la articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane recomandă ca Agamree, 17,21-dihidroxi-16-metil-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionă, vamorolon, pentru tratamentul distrofiei musculare Duchenne (EU/3/14/1309), să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Produselor Medicamentoase Orfane.

[Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ](#)

[HAS \(Haute Autorité de Santé\)](#)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 12 iunie 2024, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DC AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală (DCI VAMOROLONUM), pentru indicația terapeutică: „AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste”, este **moderat**.

Luând în considerare:

- rezultatele neexploatabile ale comparației dintre vamorolonă și prednison, prevăzută în ierarhia criteriilor de evaluare secundare ale studiului comparativ versus placebo și versus prednison,
- rezultatele care demonstrează superioritatea vamorolonei față de placebo în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, respectiv diferența în timpul de ridicare în picioare (TTSTAND) în raport cu valoarea inițială, la pacienții tratați cu vamorolonă 6 mg/kg comparativ cu placebo, în săptămâna 24,
- lipsa unui rezultat exploatabil în acest studiu în ceea ce privește criteriile legate de calitatea vieții, acestea fiind evaluate doar în mod descriptiv,
- profilul de siguranță al vamorolonei în cadrul studiului comparativ cu placebo și prednison, care nu pare să fie mai favorabil decât cel al prednisonului; în special, la fel ca în cazul terapiei cu glucocorticoizi, s-a observat o creștere în greutate în timpul tratamentului cu vamorolonă,
- incertitudinile legate de toleranța vamorolonei pe termen lung, în special analiza pe o perioadă restrânsă de 30 de luni, care nu permite confirmarea efectului pozitiv așteptat asupra creșterii copiilor, și lipsa de date referitoare la un posibil efect al vamorolonei asupra pubertății,

Comisia consideră că AGAMREE 40 mg/ml (DCI VAMOROLONUM), suspensie orală, *nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical oferit* (ASMR V) comparativ cu medicamentele pe bază de prednison utilizate off-label, dar recomandate în tratamentul distrofiei musculare Duchenne.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE) în domeniul medicamentului, sunt publicate informații conform cărora rezoluția procesului de evaluare a tehnologiilor medicale pentru medicamentul cu DC AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală (DCI VAMOROLONUM), având indicația terapeutică: „AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste”, va fi publicată pe data de 22 ianuarie 2025.

[SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (SMC) în domeniul medicamentului, sunt publicate informații conform cărora rezoluția procesului de evaluare a tehnologiilor medicale pentru medicamentul cu DC AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală (DCI VAMOROLONUM), având indicația terapeutică: „AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste”, va fi publicată pe data de 13 ianuarie 2025.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare G24-02, emis la data de 3 aprilie 2024, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele aspecte:

- Vamorolona este un medicament orfan, fiind un medicament aprobat pentru tratamentul unei boli rare.
- Conform secțiunii 35a alin. 1, fraza 11 din Codul Social German (SGB V), beneficiul medical suplimentar al medicamentelor orfane este considerat deja dovedit prin aprobarea lor.
- Amplerea beneficiului suplimentar este evaluată de către G-BA. Din acest motiv, evaluarea beneficiului suplimentar nu este obiectul raportului.
- Prin urmare, G-BA a delegat IQWIG, conform secțiunii 35a, alineat 1, fraza 11, SGB V, să evalueze dosarul depus de compania farmaceutică exclusiv în ceea ce privește informațiile despre numărul de pacienți din populația țintă și costurile terapiei.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul G-BA publicat la data de 4 iulie 2024 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al vamorolonei pentru indicația terapeutică: „*AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste*”, conform autorizației de punere pe piață din 14 decembrie 2023.

Pentru evaluarea gradului beneficiului suplimentar al vamorolonei la pacienții cu vârsta de 4 ani și peste, diagnosticați cu distrofie musculară Duchenne (DMD), compania farmaceutică a prezentat rezultatele studiului VB15-004 (VISION-DMD), care a permis obținerea autorizației de punere pe piață, precum și o comparație indirectă a datelor pe termen lung din VISION-DMD cu studiul FOR-DMD.

Compararea vamorolonei, administrată în doza aprobată, cu grupul de control tratat cu prednison la sfârșitul fazei 1 a tratamentului (săptămâna 24) este luată în considerare. Sunt disponibile rezultate din categoriile mortalitate, morbiditate și efecte secundare.

În concluzie, beneficiul suplimentar al vamorolonei este evaluat după cum urmează: pentru pacienții cu vârsta de 4 ani și peste, diagnosticați cu distrofie musculară Duchenne, există **un indiciu a unui beneficiu suplimentar necuantificabil** pentru vamorolonă, deoarece datele științifice disponibile nu permit o cuantificare exactă a beneficiului.

3. PRECIZARE SERVICIUL EVALUARE TEHNOLOGII DE SĂNĂTATE

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Genesis Biopharma Romania SRL, a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 35419/11.11.2024, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie - prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Genesis Biopharma Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală (DCI VAMOROLONUM), pentru indicația terapeutică: „AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste”, **este rambursat într-un singur stat membru ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv Germania.**

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Tratamentul cu AGAMREE trebuie inițiat numai de către medici specialiști cu experiență în tratamentul distrofiei musculare Duchenne.

Doze

Doza recomandată de vamorolonă este de 6 mg/kg, o dată pe zi la pacienții cu greutatea sub 40 kg.

La pacienții cu greutatea de 40 kg și peste, doza recomandată de vamorolonă este de 240 mg (echivalentul a 6 ml), o dată pe zi.

Doza zilnică poate fi redusă treptat la 4 mg/kg pe zi sau 2 mg/kg pe zi, în funcție de tolerabilitatea individuală. Pacienții trebuie menținuți la cea mai mare doză tolerată din intervalul de doze (vezi Tabelul 1).

Doza de vamorolonă nu trebuie redusă brusc dacă tratamentul a fost administrat mai mult de o săptămână. Descreșterea dozei trebuie făcută treptat, în decurs de câteva săptămâni, cu etape de reducere de aproximativ 20 % față de valoarea dozei anterioare. Durata fiecărei etape de descreștere trebuie ajustată în funcție de tolerabilitatea individuală.

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. PCUe piseq 472774/30.10.2024 MS-DFDM 472774/06.12.2024 este următorul:

Mărimea ambalajului	1 flac. care conține 100 ml sups. orală+1adaptor de sticlă+ 2 seringi orale
Concentrație	40 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	30.311,71
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	30.311,71

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul maxim al terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 4.

Tabelul 4: Cost terapie

6 mg/kg pe zi						
Greutate corporală	Doză în mg	Doză în ml	Doză în mg/an	Doză în ml/an	Necesar flacoane/an	Cost terapie/an
12-13	72	1,8	26.280	657	7	212.181,97
20-21	120	3	43.800	1.095	11	333.428,81
30-31	180	4,5	65.700	1.642,5	17	515.299,07
40 kg și peste	240	6	87.600	2.190	22	666.857,62

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

4. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o afecțiune musculară rară, însă este una dintre cele mai frecvente boli genetice, afectând aproximativ 1 din 3.500 de nou-născuți de sex masculin la nivel mondial.
- DMD este cauzată de modificări (variante) ale genei DMD de pe cromozomul X. Această genă reglează producția unei proteine numite distrofina, care se găsește asociată cu partea interioară a membranei celulelor musculare scheletice și cardiace. Se consideră că distrofina joacă un rol important în menținerea membranei (sarcolemei) celulelor musculare.
- Slăbiciunea musculară este principalul simptom al distrofiei musculare Duchenne (DMD). Aceasta poate debuta încă de la vârsta de 2 sau 3 ani, afectând mai întâi mușchii proximali (cei din apropierea trunchiului) și ulterior mușchii distali ai membrelor (cei din apropierea extremităților). Alte simptome includ mărirea gambelor, mers legănat și lordoză lombară (o curbură spre interior a coloanei vertebrale). Ulterior, sunt afectați și mușchii inimii și cei respiratori. Slăbiciunea progresivă și scolioza duc la o funcție pulmonară afectată, care poate provoca în cele din urmă insuficiență respiratorie acută.
- Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o tulburare neuromusculară pediatrică severă și progresivă, care este în cele din urmă letală. Prevalența estimată în Uniunea Europeană este de aproximativ 15.000 de cazuri.
- Conform site-ului *Orphanet*, prevalența DMD, este estimată la aproximativ 1-9/100.000.
- Boala are un prognostic rezervat. Obiectivul principal al tratamentului pentru distrofia musculară Duchenne (DMD) este modificarea cursului natural al bolii sau prelungirea supraviețuirii. Tratamentul se concentrează pe terapia cu glucocorticoizi, prevenirea contracturilor și îngrijirea medicală a cardiomiopatiei și a insuficienței respiratorii.
- Afecțiunea este amenințătoare de viață și cronic debilitantă din cauza slăbiciunii progresive care afectează musculatura proximală, inclusiv mușchii șoldurilor, coapselor, zonei pelvine și umerilor, extinzându-se în cele din urmă la toți mușchii voluntari. Ulterior, aceasta este urmată de cardiomiopatie dilatativă și scăderea debitului cardiac, ceea ce duce la insuficiență respiratorie sau cardiacă terminală.
- În prezent, nu există nicio metodă de tratament satisfăcătoare autorizată în Uniunea Europeană pentru tratamentul întregii populații de pacienți acoperite de indicația terapeutică a medicamentului cu DC Agamree.
- AGAMREE (VAMOROLONUM) este un medicament orfan, indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI VAMOROLONUM** și cu **DC AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală**, pentru indicația terapeutică: „AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste”, întrunește punctajul de **incluere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI VAMOROLONUM** și cu **DC AGAMREE 40 mg/ml suspensie orală**, pentru indicația terapeutică: „AGAMREE este indicat în tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți cu vârsta de 4 ani și peste”.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Agamree (*Aqamree, INN-vamorolone*)
- 2.EPAR Agamree (*Aqamree, INN-vamorolone*)
- 3.DECIZIE COMP medicament orfan (*Aqamree, INN-vamorolone*)
- 4.Orphanet (*Orphanet: AGAMREE*)
- 5.NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/duchenne-muscular-dystrophy/>)
- 6.Aviz HAS (*AGAMREE 40 mg/mL*)
- 7.Aviz NICE (*Project information | Vamorolone for treating Duchenne muscular dystrophy [ID4024] | Guidance | NICE*)
- 8.Aviz SMC (*vamorolone (Aqamree)*)
- 9.Aviz IQWIG (*G24-02 - Vamorolon - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0*)
10. Aviz G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-1050/2024-07-04_Current-Version_Vamorolone_D-1037_EN.pdf)
11. <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy>
12. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23538-duchenne-muscular-dystrophy-dmd>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>

Raport finalizat în data de: 23.01.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU