

Medicinrådets vurdering af vamorolon til behandling af Duchennes muskeldystrofi hos patienter fra 4 år

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. marts 2026

Ikrafttrædelsesdato 25. marts 2026

Dokumentnummer 240333

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Vamorolon (AGAMREE®)

Indikation Behandling af Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos patienter på 4 år og derover.

Lægemiddelfirma Santhera Pharmaceuticals

ATC-kode H02AB18

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 11. februar 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 16. juli 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. januar 2026

Rådets anbefaling 25. marts 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 25 uger og 1 dag (126 arbejdsdage)
Der var clock-stop i sagen fra den 30. september til den 25. november 2025, fordi ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning.
Der var igen clock-stop i sagen fra den 3. februar til den 13. februar 2026 efter ønske fra virksomheden.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende neuromuskulære sygdomme



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet vamorolon (AGAMREE) til behandling af patienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD) fra 4 år og opefter. Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Santhera Pharmaceuticals.

Duchennes muskeldystrofi

DMD er en alvorlig, arvelig muskelsygdom, der stort set kun rammer drenge. Den skyldes mutationer i DMD-genet, hvilket fører til mangel på det muskelstabiliserende protein dystrofin og gradvis nedbrydning af muskelvæv. Symptomer opstår typisk i 2-5-årsalderen, og de fleste patienter mister gangfunktionen i 10-12-årsalderen. I Danmark diagnosticeres 7 nye tilfælde årligt, og prævalensen er omkring 172 personer, hvoraf størstedelen kan være mulige kandidater til behandling med vamorolon. Livskvaliteten er tæt knyttet til funktionsevne og social deltagelse og varierer mellem patienter.

Vamorolon

Vamorolon er en ny type kortikosteroid, udviklet for at reducere bivirkninger og samtidig opretholde den terapeutiske effekt af traditionelle glukokortikoider, herunder forsinke sygdomsprogression og bevare muskelstyrke. Det administreres som oral suspension, én gang dagligt, og doseringen tilpasses patientens vægt og tolerabilitet.

Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen helbredende behandling for DMD. Behandling med glukokortikoid og understøttende pleje kan forsinke sygdomsprogressionen og forbedre livskvaliteten. Standardbehandlingen er glukokortikoiderne prednisolon eller deflazacort, som bevarer muskelstyrke og funktion. Bivirkninger påvirker valg af præparat og doseringen. Begge behandlinger indgår som ligeværdige behandlingsvalg i dansk klinisk praksis og inkluderes derfor begge som mulige komparatorer i den sundhedsøkonomiske analyse.

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af vamorolon er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (VISION-DMD), hvor 121 glukokortikoid-naive drenge med DMD (≥ 4 til < 7 år) blev randomiseret til 24 ugers behandling til henholdsvis vamorolon 2,0 mg/kg/dag (N=28), vamorolon 6,0 mg/kg/dag (N=28), prednisolon 0,75 mg/kg/dag (N=30) og placebo (N=28). Derudover er der gennemført en indirekte sammenligning over 48 uger ved hjælp af *Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC)* mellem vamorolon fra VISION-DMD og de matchede behandlingsarme for prednisolon og deflazacort fra FOR-DMD, et randomiseret, kontrolleret studie, der sammenlignede tre glukokortikoidregimer hos drenge med DMD (≥ 4 til < 8 år).

Effekt

Vamorolon og prednisolon gav i den direkte sammenligning begge klinisk relevante forbedringer på muskelfunktionelle effektmål i forhold til placebo. Sammenlignet med prednisolon præsterede vamorolon statistisk signifikant dårligere og overskred MKRF for



det sekundære effektmål TTCLIMB (tid til at gå op ad trapper) (-0,044 opgaver/s; 95 % CI -0,0846; -0,0038).

På de øvrige effektmål var vamorolon ikke statistisk signifikant forskelligt fra prednisolon efter 24 uger, men resultaterne var numerisk dårligere, selvom MKRF ikke blev overskredet: TTSTAND (tid til at rejse sig fra gulv) (forskell: -0,02 rises/s; 95 % CI -0,056; 0,017), TTRW-hastighed (tid til at løbe/gå 10 meter) (-0,105 m/s; 95 % CI -0,254; 0,044), 6MWT (6-minutters gangtest) (-19,6 m; 95 % CI -45,8; 6,7) og NSAA-score (North Star Ambulatory Assessment) (-1,33 point; 95 % CI -2,97; 0,31). Studierne var ikke dimensioneret til at påvise statistisk signifikante forskelle mellem vamorolon og prednisolon på disse effektmål, og de brede konfidensintervaller indikerer utilstrækkelig power til disse sammenligninger. Baseret på disse data og den korte opfølgingsperiode, hvor det er uklart, hvordan de numeriske, men ikke statistisk signifikante forskelle udvikler sig på længere sigt, vurderer Medicinrådet, at der ikke er robust evidens for, at de to præparater har ens effekter, men at de anvendte effektparametre konsistent viser mindre effekt på trods af lav statistisk power. Den matchede analyse er behæftet med metodiske usikkerheder og viste for det primære endepunkt en ensartet stigning i TTSTAND-hastighed i alle tre grupper ved uge 24 og 48: vamorolon [REDACTED], deflazacort ([REDACTED]) og prednisolon [REDACTED].

I VISION-DMD blev der ikke indsamlet data vedrørende livskvalitet. I FOR-DMD blev der indsamlet data vedrørende livskvalitet for prednisolon og deflazacort via PedsQL-spørgeskemaet. Data viste ingen statistisk signifikant forskel.

Sikkerhed

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser og sikkerhed: De fleste bivirkninger er milde til moderate, og alvorlige bivirkninger er sjældne, men der ses forskelle: Vamorolon har flere gastrointestinale bivirkninger og irritabilitet, mens prednisolon og deflazacort er forbundet med flere psykiatriske bivirkninger og uønsket adfærdændring.

Påvirkning af højde og vækst: I VISION-DMD ses en større højdetilvækst ved vamorolon sammenlignet med prednisolon, mens forskellen til placebo ikke er statistisk signifikant. En større stigning i højde z-score ses ved vamorolon 6 mg/kg/dag, sammenlignet med både 2 mg/kg/dag vamorolon og placebo, hvilket Medicinrådet vurderer kan skyldes en lavere baseline-højdepercentil og større vækstpotentiale i denne gruppe. Prednisolon er forbundet med et fald i højde z-score (-0,09 SD), hvilket indikerer en væksthæmning. Den indirekte sammenligning viste en konsistent fordel for vamorolon på vækstparametre sammenlignet med prednisolon og deflazacort. Medicinrådet vurderer, at VISION-DMD-studiet ikke var dimensioneret til at have høj power for højde z-score eller øvrige vækstrelaterede endepunkter (stikprøverne var små, konfidensintervallerne brede, og opfølgningen for prednisolon kort). På trods af disse begrænsninger vurderer Medicinrådet, at data samlet set peger på en fordel ved behandling med vamorolon fremfor prednisolon og deflazacort.

Påvirkning af knoglebiomarkører: Et fald i osteocalcin og P1NP samt en stigning i CTX er tegn på abnorm knogleomsætning (bone turnover). Ved behandling med vamorolon 6 mg/kg/dag i 48 uger ses en let stigning i osteocalcin, stabile P1NP-niveauer og en mild stigning i CTX. Behandling med prednisolon bevirkede et fald i de 3 knoglemarkører, som



efter skift til vamorolon hurtigt steg til samme niveau som hos drenge i kontinuert behandling med vamorolon. Forskellene mellem behandlingerne for knoglemarkørerne er ikke statistisk signifikante, og Medicinrådet vurderer, at resultaterne er usikre pga. kort opfølgning, biologisk variation på klinisk relevante knoglekomplikationer. Biomarkørerne er surrogatmål, og der foreligger ingen langtidsdata på hårde endepunkter.

Adfærdsændringer: Adfærdsændringer blev registreret både som spontane bivirkninger og via PARS III. Data fra VISION-DMD indikerer en tendens til færre adfærdsændringer ved vamorolon end prednisolon, men forskellene er små og ikke statistisk signifikante. Indirekte sammenligning med FOR-DMD viser hyppige adfærdsændringer i alle grupper, med højest forekomst ved deflazacort.

[REDACTED]. Disse data indikerer, at behandling med vamorolon ikke medfører færre adfærdsændringer eller lavere bivirkningsbyrde end prednisolon og deflazacort. Samlet vurderer Medicinrådet, at usikkerheden svagt peger i positiv retning for vamorolon baseret på den direkte sammenligning, når det gælder reducerede adfærdsændringer. Der foreligger ikke konklusive data.

Usikkerheder: Datagrundlaget for vamorolon er begrænset med få patienter, frafald over tid og kort opfølgning (24-48 uger), og der mangler desuden evidens for patienter > 7 år samt for skift fra prednisolon til vamorolon. Sammenligningen med deflazacort er kun indirekte, da head-to-head-studier mangler. Forskelle i effektmål er små og ofte ikke statistisk signifikante, hvilket gør den kliniske relevans usikker. I VISION-DMD præsterede vamorolon statistisk signifikant dårligere end prednisolon på TTCLIMB og var numerisk dårligere på øvrige mål. De observerede fordele ved bivirkningsprofil (vækst og adfærd) vurderes ikke at kunne overføres direkte til en ældre population.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til estimering af omkostningseffektiviteten af vamorolon til behandling af DMD sammenlignet med henholdsvis prednisolon og deflazacort.

Analysen er baseret på antagelsen om effektmæssig ligeværdighed imellem vamorolon, prednisolon og deflazacort, mens der er modelleret forskelle i bivirkninger af særlig interesse (AESI) og behandlingsvarigheder. VISION-DMD og FOR-DMD er derfor kun anvendt som basis for antagelsen om, at lægemidlerne er ligeværdige mht. effekt og forskellige ift. sikkerhedsprofil, herunder specifikt adfærdsændringer og væksthæmning.

Analysens transitionsdata baseres på individuelle patientdata fra Critical Path Institute (C-Path) Duchenne Regulatory Science Consortium (D-RSC)-database. Data vedrørende bivirkningsfrekvenser baseres til dels på VISION-DMD og FOR-DMD og dels på ekstern litteratur. Ekstern litteratur danner også udgangspunkt for estimering af stadiaafhængige nytteværdier og omkostninger. Enkelte DRG-takster indgår i omkostningsopgørelsen, men der er overvejende brugt udenlandske omkostningsopgørelser omregnet til dansk valuta. Behandlingsvarighed af vamorolon ud over studiets tidshorisont på 48 uger baseres på ekstrapolering af data fra VISION-DMD, mens behandlingsvarighed for



prednisolon og deflazacort baseres på mere end 12 års opfølgingsdata fra verdens største naturhistoriske database for personer med DMD.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Den gennemsnitlige behandlingvarighed for alle tre lægemidler er estimeret til ca. 22 år, da dette afspejler forventningerne til dansk klinisk praksis, hvor behandling med prednisolon eller deflazacort gives livslangt. Behandlingstiden er en faktor af markant betydning for resultatet, og da den faktiske behandlingstid for vamorolon er ukendt, vurderer Medicinrådet det rimeligt at antage samme behandlingstid på tværs af alle behandlinger, med tilhørende kritiske følsomhedsanalyser for at undersøge en kortere behandlingstid af især vamorolon. Derudover finder Medicinrådet det ikke dokumenteret, at der er grundlag for, at 10 % af vamorolon-behandlede vil reducere deres dosis fra 6 til 4 mg efter 6 måneder. Endelig er tidshorisonten ændret fra 50 til 96 år, og kun omkostninger og fald i nytteværdier for væksthæmning og adfærdssændringer er inkluderet i analysen.

Vamorolon sammenlignet med prednisolon

I Medicinrådets hovedanalyse mellem vamorolon og prednisolon, som præsenteres i Tabel A, estimeres de inkrementelle omkostninger til [REDACTED], mens QALY-gevinsten estimeres til 0,4 QALY. Det resulterer i en ICER på [REDACTED] per QALY. Er analysen foretaget med udgangspunkt i AIP bliver resultatet 18,1 mio. DKK.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon sammenlignet med prednisolon, diskonterede tal

	Vamorolon	Prednisolon	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	29,6	29,6	0,0
Totale QALY	5,8	5,3	0,4
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 18.121.793 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Vamorolon sammenlignet med deflazacort

I Medicinrådets hovedanalyse mellem vamorolon og deflazacort, som præsenteres i Tabel B, estimeres de inkrementelle omkostninger til [REDACTED], mens QALY-gevinsten estimeres til 0,5 QALY. Det resulterer i en ICER på [REDACTED] pr. QALY. Er analysen foretaget med udgangspunkt i AIP, bliver resultatet 15,3 mio. DKK.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon sammenlignet med deflazacort, diskonterede tal

	Vamorolon	Deflazacort	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Vamorolon	Deflazacort	Forskel
Totale leveår	29,7	29,7	0,0
Totale QALY	5,9	5,4	0,5
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 15.385.155	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Resultaterne i begge sammenligninger er behæftet med væsentlig usikkerhed vedrørende behandlingsvarigheden af især vamorolon ud over studiets tidshorisont samt niveauet af fald i nytteværdi for både væksthæmning og adfærdsændringer. Generelt har usikkerhederne været mulige at belyse med følsomhedsanalyser, og på tværs af følsomhedsanalyserne estimeres en ICER fra ca. [REDACTED] DKK/QALY i sammenligningen mellem vamorolon og prednisolon og fra ca. [REDACTED] DKK/QALY i sammenligningen mellem vamorolon og deflazacort. Resultatet er robust over for ændringer i nytteværdisæt og i meget høj grad følsom over for behandlingsvarighed og ekskludering af adfærdsændringers effekt.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at der er 180 patienter, som vil være kandidater til behandling med vamorolon. Af de 180 patienter vurderes næsten alle patienter (90 %) at modtage aktiv behandling med enten vamorolon, prednisolon eller deflazacort. Det forventede markedsoptag for vamorolon fra år 1 til år 5 vurderes at være på hhv. 8, 19, 27, 40 og 53 patienter. Den resterende patientpopulation vil være fordelt mellem prednisolon og deflazacort.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af vamorolon vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 1. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 27,3 mio. DKK i år 5.

Tabel 1. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Duchennes muskeldystrofi (DMD)	13
1.3	Vamorolon	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning	15
2.2	Kliniske studier	17
2.2.1	VISION-DMD	18
2.2.2	FOR-DMD	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	21
2.3.1	Population	21
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	25
2.4	Sammenligning af effekt	26
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	26
2.4.2	Oversigt over effektestimater	27
2.4.3	TTSTAND-hastighed	29
2.4.4	TTRW-hastighed	30
2.4.5	6MWT afstand	31
2.4.6	TTCLIMB hastighed	31
2.4.7	NSAA	32
2.4.8	Samlet vurdering af effektmål	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	32
2.5.1	Behandlingsrelaterede uønskede hændelser og sikkerhed	33
2.5.2	Påvirkning af vækst	38
2.5.3	Påvirkning af knoglebiomarkører	42
2.5.4	Adfærdsændringer	44
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	47
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	48
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	48
3.1.1	Eksterne kilder	48
3.1.2	EQ-5D-3L	48
3.1.2.1	Instrument og studiedesign	48
3.1.2.2	Dataindsamling	49
3.1.2.3	Resultater	50
3.2	Nytteværdier	51
3.2.1	Stadieafhængige nytteværdier	51
3.2.2	Fald i nytteværdi	52



3.2.2.1	Fald i nytteværdi associeret med væksthæmning.....	52
3.2.2.2	Fald i nytteværdi associeret med adfærdsændringer	53
3.2.3	Resultater.....	53
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	55
4.1	Grundantagelser	55
4.2	Model.....	56
4.2.1	Datagrundlag	56
4.2.2	Modeltype og modelstruktur.....	56
4.2.3	Transitionssandsynligheder	57
4.3	Omkostninger	62
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	63
4.3.2	Monitoreringsomkostninger	64
4.3.3	Bivirkningsomkostninger	65
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	67
4.5	Resultater.....	67
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon vs. prednisolon	67
4.5.2	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon vs. deflazacort	68
4.5.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	69
5.	Budgetkonsekvenser.....	73
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	73
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	74
6.	Referencer.....	75
7.	Sammensætning af fagudvalg	78
8.	Versionslog.....	79
9.	Bilag	80
9.1	Transitionssandsynligheder	80



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 77.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
6MWT:	6-minutters gangtest
AE / TEAE:	Adverse Event / Treatment-Emergent Adverse Event
BMI:	Body Mass Index
CI:	Confidence Interval
C-Path:	Critical Path Institute
CTX / CTX1:	C-terminal telopeptid (knogleomsætningsmarkør)
DMD:	Duchennes Muskeldystrofi
D-RSC	Duchenne Regulatory Science Consortium
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FVC:	Forceret vitalkapacitet
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IPW	Inverse Probability Weighting
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSAA:	North Star Ambulatory Assessment
OR:	<i>Odds ratio</i>
P1NP:	Prokollagen type 1 N-terminal propeptid
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>



RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standard Deviation
SE:	Standard Error
SLR	Systematic Literature Review
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TSQM:	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
TTCLIMB:	Time to Climb 4 Steps
TTRF:	Time to Rise from Floor
TTRW:	Time to Run/Walk 10 meters
TTSTAND:	Time to Stand-test



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet vamorolon til behandling af patienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos patienter fra 4 år, overensstemmelse med den EMA-godkendte indikation.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Santhera Pharmaceuticals. Santhera Pharmaceuticals fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18. december 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuromuskulære sygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Duchennes muskeldystrofi (DMD)

DMD er en alvorlig, arvelig, progressiv muskelsygdom, der næsten udelukkende rammer drenge da sygdommen er knyttet til X-kromosomet. Sygdommen skyldes mutationer i DMD-genet, som fører til fravær eller mangel på det muskelstabiliserende protein dystrofins. Dette resulterer i gradvis nedbrydning af muskelvæv, hvilket medfører tiltagende muskelsvaghed og tab af funktion (1). Den globale prævalens af DMD er estimeret til 7,1 pr. 100.000 drenge/mænd (2). Ifølge en dansk registerbaseret undersøgelse af Rudolfsen et al. var den mediane incidens af DMD i Danmark 7 nye tilfælde årligt i perioden 1997–2021, og prævalensen i 2021 var 172 personer (3).

De første symptomer af sygdommen opstår typisk i 2–5-årsalderen og inkluderer forsinket motorisk udvikling, gangbesvær og hyppige fald. De fleste patienter mister evnen til at gå i 10–12-årsalderen og udvikler senere komplikationer som skoliose, respirationssvigt og kardiomyopati. Uden behandling er forventet levetid ofte begrænset med en median overlevelse omkring 30 år (3–5). DMD forløber gennem 5 overordnede stadier: den præsymptomatiske fase, tidlig ambulant fase, sen ambulant fase, tidlig ikke-ambulant fase og sen ikke-ambulant fase. Vigtige milepæle i sygdomsforløbet er tab af evnen til at gå, tab af evnen til selv at spise samt opstart af natlig assisteret ventilation, efterfulgt af behov for ventilation i dagtimerne (6,7).

Ifølge Rudolfsen et al. (3) steg andelen af patienter, der var afhængige af kørestol, fra under 5 % blandt 0-7-årige til 17 % i aldersgruppen 8-11 år, 49 % blandt 12-17-årige og 88 % blandt patienter på 18 år og derover. Behovet for respiratorisk støtte steg fra under 5 % hos patienter i alderen 0-11 år til 22 % blandt 12-17-årige og 78 % hos patienter på 18 år og derover.

Muskelsvaghed, knoglerelaterede følgesygdomme, hjerte-kar-komplikationer og respirationssvigt udgør den største sygdomsbyrde for patienter med DMD og er de væsentligste



årsager til dødelighed (6,8,9). Overordnet set har DMD en alvorlig negativ indvirkning på patienternes livskvalitet. DMD-patienter er ofte afhængige af ventilation, har begrænset mobilitet, lavt uddannelsesniveau, sjældent arbejde og stifter ikke familie. Mange oplever daglige smerter (38,5 %) og træthed (52,4 %), og de fleste har brug for døgnpleje når de overgår til det ikke-ambulatoriske stadie (10). Livskvalitet for patienter med DMD er tæt forbundet med funktionsevne, fysisk fremtoning (herunder vækst og vægt), social deltagelse og muligheden for at ligne jævnaldrende, især i teenageårene. Livskvalitet er et subjektivt begreb, som kan ændre sig over tid og varierer betydeligt fra patient til patient. Det er derfor vanskeligt at fastslå, hvilke aspekter der vægter højest for den enkelte, og vurderingen bør tage højde for individuelle forskelle og udvikling.

Personer med DMD har øget risiko for forstyrret mental udvikling samt adfærds- og følelsesmæssige problemer. Disse adfærdsmæssige udfordringer forværres yderligere af betydelige bivirkninger ved glukokortikoidbehandling, som omfatter ændringer i adfærd (irritabilitet, hyperaktivitet, eufori, humørsvingninger, depression) (11,12).

1.3 Vamorolon

Vamorolon (AGAMREE) er godkendt af EMA til behandling af patienter med DMD fra 4 år og ældre. Vamorolon administreres som oral suspension. Den anbefalede dosering er 6 mg/kg én gang dagligt til patienter, der vejer under 40 kg, og 240 mg én gang dagligt til patienter, der vejer 40 kg eller mere. Den daglige dosis kan nedsættes til 4 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag afhængigt af, hvordan den enkelte patient tåler behandlingen. Patienter bør opretholdes på den højest tolererede dosis inden for dosisspændet (13). Patienterne behandles, indtil de enten må stoppe på grund af manglende tolerance over for behandlingen, eller indtil de dør.

Vamorolon er en ny type kortikosteroid, der er udviklet med henblik på at reducere bivirkninger sammenlignet med traditionelle steroider. Stoffet virker ved at dæmpe inflammation gennem hæmning af NF-kappa B, en central signalvej i kroppens inflammationsrespons. Mekanistiske og prækliniske studier indikerer at stoffet i mindre grad aktiverer gener der medfører bivirkninger som væksthæmning og knogleskørhed, sammenlignet med traditionelle glukokortikoider. Det skal dog understreges, at denne mekanisme primært er teoretisk og endnu ikke er dokumenteret med klinisk evidens i større patientgrupper.

Vamorolon har orphan drug-status (tildelt 22. august 2014) og fik positive opinion af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i december 2023 efterfulgt af fuld markedsføringstilladelse. Der er ingen andre EMA-godkendte indikationer.

Ansøger forventer, at prævalensen af DMD i Danmark forbliver stabil over de næste fem år med cirka 180 patienter. Ansøger antager, at antallet af nydiagnosticerede patienter hvert år svarer til antallet af dødsfald, hvilket medfører en konstant patientpopulationstørrelse. Ansøger vurderer, at omkring 90 procent af de nuværende patienter vil være kandidater til behandling med vamorolon, svarende til cirka 162 personer, da langt de fleste patienter med DMD i Danmark allerede behandles med glukokortikoider.



1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen helbredende behandling, men behandling med glukokortikoid og understøttende pleje kan forsinke sygdomsprogressionen og forbedre livskvaliteten (3).

Behandlingen af DMD i Danmark følger internationale retningslinjer, og indebærer en kombination af farmakologisk behandling med glukokortikoider, som anvendes til at forsinke sygdomsprogressionen og bevare muskelstyrke og funktion længst muligt (3), og en understøttende, tværfaglig indsats. Glukokortikoider har vist sig at kunne forlænge den ambulante fase, forsinke behovet for respiratorisk støtte og reducere risikoen for skoliose (14). Behandlingen er dog forbundet med en række bivirkninger, herunder væksthæmning, vægtøgning og adfærdssændringer, hvilket har ført til øget interesse for andre lægemidler med bedre bivirkningsprofil (12).

Både glukokortikoiderne prednisolon og deflazacort anvendes i dansk klinisk praksis, men deflazacort foretrækkes oftest til opstart hos børn på grund af færre kognitive bivirkninger og mindre vægtøgning (15). I praksis starter de fleste patienter på deflazacort, især så længe de fortsat har motorisk udvikling, og skifter eventuelt til prednisolon, hvis der opstår stagnation i udviklingen. Generelt tilstræbes det at minimere bivirkninger som vægtøgning, væksthæmning og kognitive problemer, hvilket har stor betydning for patienternes livskvalitet og sociale integration.

En del patienter oplever bivirkninger ved den anbefalede dosis, hvilket nødvendiggør individuel dosisreduktion, hvilket kan nedsætte behandlingseffekte. For enkelte patienter vil en mindre indgribende bivirkningsprofil være at foretrække, selvom det kan betyde, at den forventede funktionsforbedring ved højere dosis ikke opnås. Intermittent dosering af steroider, typisk 10 dage på og 10 dage af, anvendes også almindeligvis i Danmark, for at balancere effekt og bivirkninger. Der er fokus på at opretholde gangfunktion og selvstændighed så længe som muligt, og behandlingen kombineres med understøttende tiltag som fysioterapi og vejledning om knoglesundhed.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger baserer vurderingen af vamorolons effekt på to randomiserede, dobbelt-blændede kontrollerede studier: VISION-DMD (fase IIb, NCT03439670) og FOR-DMD (fase III, NCT01603407). VISION-DMD sammenlignede vamorolon (2,0 mg/kg/dag eller 6,0 mg/kg/dag) med placebo eller prednisolon (0,75 mg/kg/dag) hos drenge med DMD i alderen ≥ 4 til < 7 år, som ikke tidligere var behandlet med glukokortikoider. FOR-DMD sammenlignede tre forskellige glukokortikoidregimer (daglig prednisolon, periodisk (10 dage i behandling, 10 dage uden) prednisolon og daglig deflazacort) hos glukokortikoid-naive drenge med DMD i alderen ≥ 4 til < 8 år. Studierne er opsummeret i Tabel 1.



Derudover har ansøger udført en systematisk litteratursøgning (SLR), som ikke identificerede yderligere relevante studier end VISION-DMD og FOR-DMD. Medicinrådet vurderer, at den udførte SLR er tilfredsstillende.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Overblik over de kliniske studier inkluderet i Medicinerådets vurdering af vamorolon

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
VISION-DMD [NCT03439670] Ref: Guglieri et al. 2022 (16) Dang et al. 2025 (17)	Drenge med DMD ≥4 til <7 år.	Vamorolon 2,0 mg/kg/dag (n = 30) Vamorolon 6,0 mg/kg/dag (n = 28)	Placebo (n = 28) Prednisolon (0,75 mg/kg/dag) (n = 31)	Primært effektmål: TTSTAND hastighed. Sekundære effektmål: • TTCLIMB (tid til at gå op ad 4 trin) • TTRW (tid til at gå/løbe 10 meter) • 6MWT (6-minutters gangtest) • NSAA (North Star Ambulatory Assessment) Sikkerhedsparametre: • Forekomst af bivirkninger (AEs/TEAEs) • Højde og vækst • Knoglebiomarkører (osteocalcin, P1NP, CTX) • Adfærdsendringer (PARS III)	Ingen effektmål anvendes eksplicit i den sundheds- økonomiske analyse, da VISION-DMD og FOR- DMD kun anvendes som udgangspunkt for at an- tage klinisk ligeværdig- hed.
FOR-DMD [NCT01603407] Ref: Guglieri et al. 2022 (18)	Drenge med DMD ≥4 til <8 år.	Prednisolon 0,75 mg/kg/dag (n = 65) Intermitterende prednisolon 0,75 mg/kg/dag (10 dage på, 10 dage af) (n = 66) Deflazacort 0.90 mg/kg/dag (n = 65)	N/A	Primært effektmål var et sammensat mål bestående af: • TTRF hastighed (tid til at rejse sig fra gulvet, målt som antal/sekund) • Forceret vitalkapacitet (FVC, liter) • Behandlingstilfredshed (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) Sekundære effektmål omfattede blandt andet: • TTRW (tid til at gå/løbe 10 meter) • NSAA (North Star Ambulatory Assessment) • 6MWT (6-minutters gangtest) Sikkerhedsparametre: • Forekomst af bivirkninger (AEs/TEAEs) • Højde og vækst	Ingen effektmål anvendes eksplicit i den sundheds- økonomiske analyse, da VISION-DMD og FOR- DMD kun anvendes som udgangspunkt for at an- tage klinisk ligeværdig- hed.



2.2.1 VISION-DMD

VISION-DMD er et fase IIb, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af vamorolon (2,0 mg/kg/dag eller 6,0 mg/kg/dag) sammenlignet med placebo eller prednisolon (0,75 mg/kg/dag) hos drenge med DMD i alderen ≥ 4 til < 7 år, som ikke tidligere var behandlet med glukokortikoider.

Studiet inkluderede 121 deltagere fra 11 forskellige lande, som blev randomiseret i forholdet 2:2:1:1 til henholdsvis vamorolon i en dosis på 2,0 mg/kg/dag, 6,0 mg/kg/dag, prednisolon 0,75 mg/kg/dag og placebo. Dosis blev fastholdt under hele studieperioden. Randomisering blev stratificeret efter alder (< 6 år og 6 år, hvilket sikrede en balanceret aldersfordeling på tværs af behandlingsgrupperne.

De vigtigste inklusionskriterier:

- Drenge ≥ 4 til < 7 år med genetisk bekræftet DMD.
- Ikke tidligere behandlet med glukokortikoider.
- Vægt $> 13,0$ kg og $\leq 39,9$ kg.
- Kunne gå uafhængigt uden hjælpemidler.
- Kunne gennemføre TTSTAND-test (tiden det tager at rejse sig fra liggende position til at stå oprejst) uden hjælp, på under 10 sekunder, ved screeningstidspunktet.

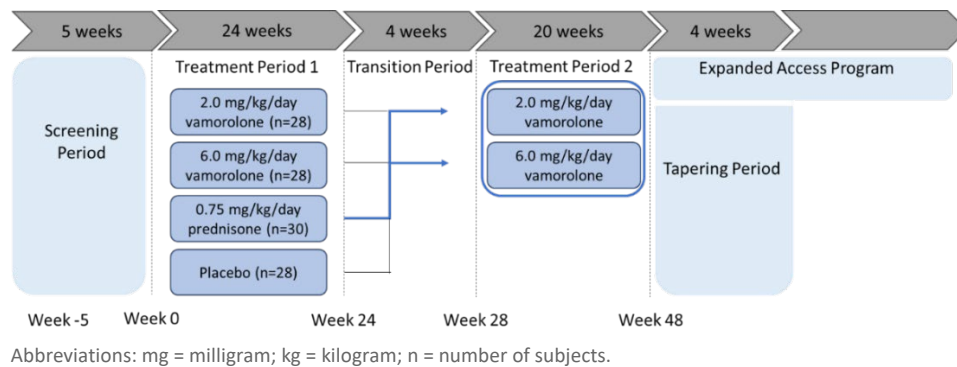
De vigtigste eksklusionskriterier:

- Tidligere eller nuværende behandling med glukokortikoider eller andre immunosuppressiva.
- Alvorlig nyre- eller leverpåvirkning, diabetes, immunsuppression, kronisk infektion, eller visse andre medicinske tilstande.

Den randomiserede del af studie (Periode 1) varede 24 uger. Herefter fik patienterne mulighed for at modtage behandling med vamorolon. De deltagere, der allerede var startet på vamorolon, fortsatte med samme dosis, mens de øvrige blev skiftet over til vamorolon 6 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag.

Primært effektmål var TTSTAND hastighed. Sekundære effektmål omfattede TTCLIMB (tid til at gå op ad 4 trin), TTRW (tid til at gå/løbe 10 meter) 6MWT (6-minutters gangtest) og NSAA (North Star Ambulatory Assessment).

Studiedesignet for VISION-DMD inkl. tidspunkter for opfølgning og kliniske vurderinger er vist i Figur 1.



Figur 1. Overblik over studiedesign for VISION-DMD

2.2.2 FOR-DMD

FOR-DMD var et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, multicenter, parallelgruppe-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af tre forskellige glukokortikoidregimer hos drenge med DMD i alderen ≥ 4 til < 8 år, som ikke tidligere var behandlet med glukokortikoider.

Studiet omfattede 196 deltagere fra fem forskellige lande, som blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til tre behandlingsgrupper. Den første gruppe modtog prednisolon i en daglig dosis på 0,75 mg/kg, den anden gruppe fik samme dosis prednisolon men med intermitterende dosering (10 dage med behandling efterfulgt af 10 dage uden), og den tredje gruppe blev behandlet med deflazacort i en daglig dosis på 0,90 mg/kg. Dosisreduktion var tilladt i studieperioden. Randomisering blev stratificeret efter land for at sikre en balanceret geografisk fordeling af deltagere. Den randomiserede dobbeltblindede periode var 36 måneder, med mulighed for forlængelse op til 60 måneder for enkelte deltagere.

Primært effektmål var et sammensat mål bestående af:

- TTRF hastighed (tid til at rejse sig fra gulvet, målt som antal/sekund)
- Forceret vitalkapacitet (FVC, liter)
- Global tilfredshed med behandlingen (målt ved Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM)

Sekundære effektmål omfattede blandt andet:

- TTRW (tid til at gå/løbe 10 meter)
- NSAA (North Star Ambulatory Assessment)
- 6MWT (6-minutters gangtest)

De vigtigste inklusionskriterier:

- Drenge med genetisk bekræftet DMD med kliniske tegn forenelige med DMD.
- Alder: ≥ 4 år til < 8 år ved screening.
- Ingen tidligere behandling med glukokortikoider.



- Funktion: Evne til at rejse sig uafhængigt fra gulvet (fra liggende til stående) ved screening.
- Lungefunktion: Evne til at udføre reproducerbare målinger af forceret vitalkapacitet (FVC).

De vigtigste eksklusionskriterier:

- Tidligere eller nuværende behandling (mere end fire sammenhængende uger) med glukokortikoider eller andre immunsuppressive behandlinger for DMD eller andre tilbagevendende indikationer (f.eks. astma).
- Alvorlig nyre- eller leverpåvirkning, immunsuppression eller andre kontraindikationer for glukokortikoidbehandling.
- Kronisk systemisk svampe- eller virusinfektion. Akut bakteriel infektion (inkl. tuberkulose) skulle være behandlet og overstået før inklusion.
- Diabetes mellitus.
- Idiopatisk hypercalciuri.
- Manglende immunitet mod skoldkopper og afvisning af vaccination.
- Symptomatisk kardiomyopati ved screening.
- Manglende evne til at tage tabletter (vurderet af investigator).
- Allergi eller overfølsomhed over for studiemedicin eller dens indholdsstoffer (inkl. laktose- og/eller sukroseintolerans).
- Alvorlige adfærdsændringer, herunder svær autisme.
- Tidligere eller igangværende medicinske tilstande, sygehistorie, fysiske fund eller laboratorieabnormiteter, der kunne påvirke sikkerhed, gøre det usandsynligt at behandling og opfølgning kunne gennemføres korrekt, eller forringe vurderingen af studiets resultater (efter investigatorens vurdering).
- Vægt under 13,0 kg.
- Eksponering for anden forsøgsmedicin inden for 3 måneder før studiestart.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Drenge med DMD i alderen ≥ 4 til < 7 år (VISION-DMD) og ≥ 4 til < 8 år (FOR-DMD), som ikke tidligere har været behandlet med glukokortikoider.	Populationen i ansøgningen svarer overordnet til dansk klinisk praksis, idet danske patienter typisk diagnosticeres og behandling startes omkring 4-årsalderen. Dog er der usikkerhed vedrørende overførbare til ældre patienter, da de kliniske studier udelukkende inkluderer børn under < 7 år.	Populationen svarer til populationen i VISION-DMD.
Intervention	Vamorolon (2,0 mg/kg/dag og 6,0 mg/kg/dag).	Den anbefalede dosis for vamorolon er 6 mg/kg/dag, hvilket svarer til den ene dosis, der er anvendt i VISION-DMD-studiet. Dette afspejler forventet anvendelse i dansk klinisk praksis.	Vamorolon 6 mg/kg/dag
Komparator	Prednisolon (0,75 mg/kg/dag), deflazacort (0,90 mg/kg/dag).	Valget af både prednisolon og deflazacort som komparatorer er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Dosering i studierne svarer til praksis i Danmark.	Prednisolon 0,75 mg/kg/dag Deflazacort 0,9 mg/kg/dag
Effektmål	TTSTAND-hastighed, TTRF-hastighed, 6MWT, TTRW, TTCLIMB, NSAA, FVC. Sikkerhedsparametre: Forekomst af bivirkninger, vækst, knoglebiomarkører, adfændsændringer.	Medicinrådet anvender TTSTAND-hastighed, TTRF-hastighed, 6MWT, TTRW, TTCLIMB, NSAA i vurderingen.	Bivirkninger, herunder ændringer i væksthæmning, adfændsændringer og behov for rygradskirurgi.

2.3.1 Population

Populationerne og baselinekarakteristika i VISION-DMD samt FOR-DMD er opsummeret i Tabel 4 og Tabel 5. Populationerne og baselinekarakteristika af patienter i VISION-DMD og FOR-DMD som inkluderes i den indirekte analyse er opsummeret i Tabel 4. Sikkerhedspopulationen adskiller sig fra effektpopulationen. Sikkerhedspopulationen omfatter alle patienter, der opfylder de generelle inklusionskriterier som for eksempel alder, diagnose og gangfunktion. Effektpopulationen består kun af de patienter, der ud over at opfylde inklusionskriterierne har tilstrækkelige baseline-data, for eksempel TTSTAND uden assistance eller 6MWT.



Tabel 4. Oversigt over baselinekarakteristika af patienter i VISION-DMD.

Parameter (gennemsnit (SD)*)	VISION-DMD			
	Vamorolon 6 mg/kg/d (n = 28)	Vamorolon 2 mg/kg/d (n = 30)	Prednisolon 0,75 mg/kg/d (n = 31)	Kontrol (pla- cebo) (n = 28)
Alder, år	5,4 (0,9)	5,3 (0,9)	5,5 (0,9)	5,4 (0,8)
Højde, cm	107 (7)	108 (9)	111 (6)	109 (9)
Højdepercentil	23 (25)	30 (24)	37 (29)	33 (29)
Vægt, kg	19 (3)	19 (4)	21 (3)	20 (3)
BMI	16,6 (1,4)	16,4 (1,2)	16,8 (1,3)	16,3 (1,1)
TTSTAND-ha- stighed, antal/se- kund	0,19 (0,06)	0,18 (0,05)	0,22 (0,06)	0,20 (0,06)
6MWT, m	313 (56)	316 (58)	343 (56)	355 (78)
TTRW-hastighed, m/s	1,6 (0,4)	1,6 (0,3)	1,9 (0,4)	1,7 (0,3)
NSAA-score, point	18,9 (4,1)	17,2 (4,7)	21,2 (5,5)	18,9 (5,3)
TTCLIMB-ha- stighed, hænd./se- kund	0,21 (0,09)	0,20 (0,05)	0,29 (0,11)	0,25 (0,09)
Osteocalcin, ng/mL	59,7 (14,8)	57,2 (18,3)	55,9 (12,9)	55,0 (13,8)
P1NP, µg/L	490 (145)	521 (204)	480 (116)	483 (161)
CTX1, pg/mL	1074 (206)	1128 (382)	1125 (162)	1079 (258)
Morgen-kortisol, nmol/L	235 (67)	238 (83)	212 (66)	199 (62)
Serum-kortisol 30 min (nmol/L)	547 (119)	555 (86)	532 (101)	550 (104)
Serum-kortisol 60 min (nmol/L)	659 (105)	648 (94)	612 (97)	628 (112)
Serum-kortisol <500 nmol/L ved 30 og 60 min*	0 (0)	2 (7,4)	5 (17,2)	3 (10,7)

Medmindre andet er angivet, præsenteres værdier som gennemsnit (SD). * data angives n (%).



Tabel 5. Oversigt over baselinekarakteristika af patienter i VISION-DMD og FOR-DMD inkluderet i den indirekte analyse (baseret på matched* effektpopulation og sikkerhedspopulation[‡]).

Parameter (gennemsnit (SD))	VISION-DMD Vamorolon 6 mg/kg/dag (n = 27/28*)	FOR-DMD (Prednisolon 0,75 mg/kg/dag) (n = 39/50*)	FOR-DMD (Deflazacort 0,90 mg/kg/dag) (n = 47/56*)
Alder, år*	■	■	■
Højde, cm*	■	■	■
Vægt, kg*	■	■	■
BMI (kg/m ²)*	■	■	■
Højde z-score*	■	■	■
Vægt z-score*	■	■	■
BMI z-score*	■	■	■
Andel fra Europa/USA* [‡]	■	■	■
TTSTAND hastighed, antal/se- kund	■	■	■
6MWT afstand, meter	■	■	■
TTRW hastighed, meter/sekund	■	■	■
NSAA Samlet Score, point	■	■	■

*Matching blev foretaget pga. bekræftet DMD, alder 4-7 år, evne til at gå og gennemføre TTSTAND uden hjælp, så populationsgrundlaget matchede VISION-DMD-studiet. Inverse probability weighting (IPW): Alder, TTSTAND-hastighed ved baseline, NSAA-score ved baseline, vægt-z-score og højde-z-score.

[‡]Matched sikkerhedspopulation, Medmindre andet er angivet, præsenteres værdier som gennemsnit (SD).[‡] data angives n (%).

Medicinrådets vurdering af populationerne

Studierne VISION-DMD og FOR-DMD inkluderer drenge med DMD, men der er forskelle i inklusionskriterier og populationssammensætning. Baselinekarakteristika for alder, vægt og motoriske værdier er overordnet sammenlignelige mellem studiearmene i VISION-DMD og den matchede population fra FOR-DMD. Dog har patienter i vamorolon 6 mg/kg og lavere højdepercentil end øvrige arme, hvilket kan indikere et større vækstpotentiale.

Studiepopulationerne afspejler patienter, der typisk diagnosticeres og påbegynder behandling omkring 4-årsalderen i dansk klinisk praksis. EMA-indikationen omfatter patienter med DMD fra 4 år og opefter, men datagrundlaget for effekt og sikkerhed for vamorolon stammer udelukkende fra studier med børn under 7 år. Evidensen repræsenterer derfor ikke den fulde ansøgte population. Medicinrådet estimerer at den danske population med DMD, svarende til den aldersgruppe, der indgik i studierne (4–7 år), omfatter ca. 13 patienter.



Inklusionskriterierne i studierne var, at patienterne ikke tidligere havde modtaget behandling for DMD. I dansk klinisk praksis har mange potentielle kandidater til vamorolon, allerede påbegyndt anden behandling. Evidensen for overgang til vamorolon er meget begrænset. I VISION-DMD blev 30 patienter tilladt cross-over fra prednisolon til vamorolon i 24 uger, men der er kun vist effektdata for i alt 15 patienter (se afsnit 2.4.3 om TTSTAND). Det begrænsede datagrundlag medfører betydelig usikkerhed, og der foreligger ingen evidens for ældre patienter, der efter længerevarende behandling med prednisolon eller deflazacort skifter til vamorolon.

Selvom flere bivirkninger ved prednisolon er reversible ved behandlingsophør (f.eks. vægtøgning, hypertension og humørsvingninger (17)) er visse bivirkninger irreversible, såsom grå stær, knogledød, strækmærker og visse knogleskader (19). Disse bivirkninger forventes derfor ikke at kunne forbedres ved skift til vamorolon.

2.3.2 Intervention

Vamorolon administreres som en oral suspension (40 mg/ml) én gang dagligt. Den anbefalede dosis er 6 mg/kg til patienter, der vejer under 40 kg, og 240 mg (svarende til 6 ml) til patienter, der vejer 40 kg eller mere. Dosis kan nedsættes til 4 mg/kg/dag eller 2 mg/kg/dag afhængigt af individuel tolerabilitet. I VISION-DMD blev patienterne behandlet med 6,0 mg/kg/dag (n=28) eller 2,0 mg/kg/dag (n=30). Dosisreduktion var ikke tilladt i studieperioden.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at dosis på 6,0 mg/kg/dag og administrationsformen, der er anvendt i VISION-DMD-studiet, svarer til den, der forventes anvendt i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Ansøger anvender behandling med prednisolon og deflazacort som komparatorer. I VISION-DMD-studiet blev prednisolon administreret som daglig behandling i en dosis på 0,75 mg/kg/dag. Prednisolon blev i studiet givet som fast dosis uden løbende justeringer.

I FOR-DMD-studiet blev både daglig og periodisk behandling (10 dage på og 10 dage uden) med prednisolon (0,75 mg/kg/dag) samt daglig deflazacort (0,90 mg/kg/dag) anvendt. I studiet forekom dosisreduktioner hyppigt: 49 % i den daglige prednisolon-gruppe, 35 % i deflazacort-gruppen og 36 % i den intermitterende prednisolon-gruppe, primært pga. cushingoid fremtoning, vægtøgning og adfærdsændringer.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at valget af både prednisolon og deflazacort som komparatorer er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, da begge anvendes som sidestillede glukokortikoider til behandling af DMD. Valg af præparat afhænger af patientens respons og bivirkningsprofil.

I VISION-DMD blev prednisolon givet som fast dosis uden løbende justeringer, hvilket ikke er i overensstemmelse med klinisk praksis, hvor det kan være nødvendigt at tilpasses dosis individuelt efter tolerabilitet og bivirkninger. Alternative doseringsregimer,



samt skift mellem præparater baseret på bivirkningsprofil og patientens sygdomsudvikling er også praksis. I visse tilfælde kompromitteres effekten på muskelstyrke for at reducere bivirkninger. FOR-DMD studiet foretog dosisjusteringer i henhold til dansk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden indsendte oprindeligt kun data for effektmålet TTSTAND fra VISION-DMD-studiet. For at styrke dokumentationen af den kliniske effekt, anmodede Medicinrådet data for flere tilgængelige effektparametre. Dette blev imødekommet af ansøger. Tabel 5 giver en oversigt over de effektmål, som ansøger har indsendt data for i studierne VISION-DMD og FOR-DMD, samt de anvendte målemetoder. I VISION-DMD blev der ikke indsamlet data vedrørende livskvalitet. I FOR-DMD blev der indsamlet data vedrørende livskvalitet for prednisolon og deflazacort, via Peds-QL-spørgeskemaet. Data viste ingen statistisk signifikant forskel (18).

Tabel 6. Oversigt over effektmål fra studierne VISION-DMD og FOR-DMD

Effektmål	Studie	Målemetode/Skala	Beskrivelse
TTSTAND (Time to stand from supine)* målt som hastighed (1/TTSTAND) [‡]	VISION-DMD	Sekunder til at rejse sig fra liggende til stående uden hjælp.	Tidlig prognostisk faktor for sygdomsprogression og tab af gangfunktion. Mindste kliniske relevante forskel (MKRF): -0,023 rejsninger/sekund (20). Målt ved baseline og uge 24.
TTRF (Time to Rise from the floor)* målt som hastighed (1/TTRF) [‡]	FOR-DMD	Sekunder til at rejse sig fra gulvet	TTRF hastighed er ækvivalent til TTSTAND hastighed. Målt ved måned 36. Redefineret for at inkludere patienter, der mister evnen til at rejse sig.
6MWT (6 Minute Walk Test)	VISION-DMD, FOR-DMD	Antal meter gået på 6 minutter	Funktionelt mål for gangdistance. MKRF: 30 meter) (21).
TTRW (Time to Run/Walk 10 meters) målt som hastighed (10/TTRW) [‡]	VISION-DMD, FOR-DMD	Sekunder til at løbe/gå 10 meter.	Funktionelt mål for gang- og løbehastighed. MKRF: -0,212 meter/sekund (20).
TTCLIMB (Time to climb 4 steps) målt som hastighed (1/TTCLIMB) [‡]	VISION-DMD	Sekunder til at gå op ad 4 trappetrin.	Funktionelt mål for styrke og mobilitet. MKRF: -0,035 opgaver/sekund (20).
NSAA (North Star Ambulatory Assessment)	VISION-DMD, FOR-DMD	17-punkts skala (0-34 point)	Valideret skala til vurdering af motorisk funktion hos drenge med DMD. MKRF: 2,32 point (21).



*TTSTAND og TTRF hastighed er ækvivalente og bruges som primære effektmål i begge studier.¹⁴ Hastighed anvendes som effektmål, da det giver en mere lineær og robust analyse end rå tid. Hastighed beregnes som den inverse af tiden.

Alle motoriske effektmål er målt ved baseline og relevante opfølgningstidspunkter (uge 24, måned 6, måned 12, måned 36).

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at de relevante effektmål for vurderingen af vamorolon til behandling af DMD er de klinisk meningsfulde og internationalt anerkendte motoriske og funktionelle endepunkter. Disse omfatter TTSTAND, 6MWT, TTRW, NSAA og TTCLIMB, som anvendes i VISION-DMD- og FOR-DMD-studierne (bemærk, at TTCLIMB ikke indgår i FOR-DMD).

Disse surrogate effektmål vurderes at kunne afspejle sygdomsprogression, funktionsevne og patientens daglige livskvalitet og anvendes også i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer særligt, at mål for gangfunktion (6MWT) og evnen til at rejse sig fra gulvet (TTSTAND) er centrale, da de relaterer direkte til funktioner med stor betydning for patientens selvstændighed og livskvalitet. Derudover vurderes TTCLIMB som et vigtigt supplement, da det måler styrke og mobilitet uafhængigt af gangfunktion og dermed giver et supplerende og meningsfuldt mål for patientens fysiske kapacitet.

Livskvalitetsdata blev kun målt i FOR-DMD ved hjælp af spørgeskemaet PedsQL 4.0 Generic Core Scales.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har valgt at dokumentere den kliniske effekt af vamorolon gennem både direkte og indirekte evidens. Den direkte evidens er baseret på resultater fra VISION-DMD-studiet, hvor vamorolon sammenlignes med prednisolon i et randomiseret, kontrolleret design (24 uger). For at styrke dokumentationen og muliggøre en vurdering af ækvivalens mellem vamorolon, prednisolon og deflazacort, har ansøger desuden anvendt en indirekte sammenligning mellem VISION-DMD og FOR-DMD-studierne. Formålet med denne sammenligning var at vurdere effekt og sikkerhed af vamorolon givet oralt i daglige doser på 2 og 6 mg/kg over en 48-ugers behandlingsperiode hos drenge i alderen 4 til <7 år med DMD i VISION-DMD-studiet, sammenlignet med prednisolon- og deflazacort-behandlede drenge fra FOR-DMD-studiet.

Den indirekte sammenligning af vamorolon (VISION-DMD) med prednisolon og deflazacort (FOR-DMD) er først udført via en systematisk matching-proces hvor patienter fra FOR-DMD blev inkluderet ud fra centrale kriterier (bekræftet DMD, alder 4-7 år, evne til at gå og gennemføre TTSTAND uden hjælp), så populationsgrundlaget matchede VISION-DMD-studiet. Dernæst blev der anvendt inverse probability weighting (IPW) baseret på propensity scores for at justere for forskelle mellem de to populationer. I modellen for beregning af propensity score blev følgende faktorer inkluderet: alder, TTSTAND-hastighed ved baseline, NSAA-score ved baseline, vægt-z-score og højde-z-score.



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at ansøger har anvendt en relevant og metodisk velbegrundet tilgang ved at kombinere både direkte og indirekte sammenligninger for at dokumentere den kliniske effekt af vamorolon.

Den direkte sammenligning fra VISION-DMD-studiet, hvor vamorolon sammenlignes med prednisolon i et randomiseret, kontrolleret design over 24 uger, giver et grundlag for vurdering af effekt og sikkerhed i en afgrænset population, selvom resultaterne kun gælder for den specifikke patientgruppe og behandlingsvarighed, der indgik i studiet.

Medicinrådet vurderer ligeledes, at den indirekte sammenligning, herunder anvendelsen af propensity score og inverse probability weighting, er metodisk velgennemført og bidrager til at sikre balancerede grupper. Dog bemærker Medicinrådet, at der er metodiske begrænsninger ved indirekte sammenligninger, herunder afhængighed af tilgængelige baseline-data og antagelser om ensartethed i behandlingsforløb og opfølgningstoder.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6 indeholder en oversigt over effektestimater for vurderingen af vamorolon.



Tabel 7. Oversigt over effektestimater for vurderingen af vamorolon

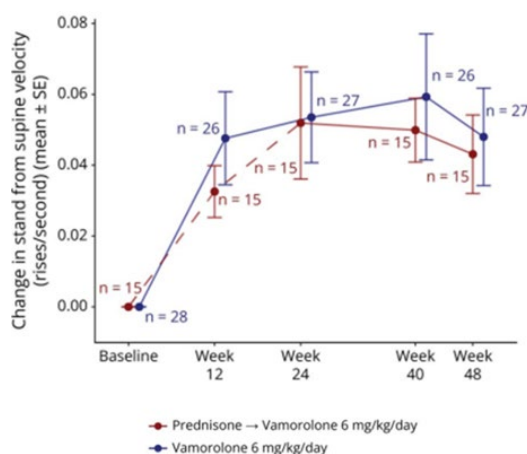
Direkte sammenligning VISON-DMD					Indirekte sammenligning		
Effektmål (LSM (SE) fra baseline)	Vamorolon 6 mg/kg/dag	Prednisolon 0,75 mg/kg/dag	Placebo	Resultat 6 måneder (LSM, (95 % CI))	Resultat 6 måneder (LSM, (95 % CI))	Resultat 12 måneder (LSM, 95 % CI)	
TTSTAND ha- stighed (rejs- ninger/se- kund)	0,046 (0,014)	0.066 (0.013)	0.012 (0.013)	vs. prednisolon: -0,020 (-0,056; 0,017. vs. placebo: 0,0586 (0,022; 0,095)	vs. prednisolon: vs. deflazacort:	vs. prednisolon: vs. deflazacort:	
TTRW ha- stighed (me- ter/sekund)	0,254 (0,055)	0,359 (0,054)	0,0171 (0,057)	vs. prednisolon: -0,105(-0,254; 0,044) vs. placebo: 0,237 (0,087; 0,388)	vs. prednisolon: vs. deflazacort:	vs. prednisolon: vs. deflazacort:	
6MWT (me- ter)	24,6 (10,1)	44,1 (9,6)	-11,4 (10,6)	vs. prednisolon: -19,6 (-45,8; 6,7) vs. placebo: 35,9 (8,0; 63,9)	vs. prednisolon: vs. deflazacort:	vs. prednisolon: vs. deflazacort:	
TTCLIMB ha- stighed (op- gaver/se- kund)	0,063 (0,015)	0,107 (0,015)	0,051 (0,015)	vs prednisolon: -0,044 (-0,085; -0,004) - vs. placebo: 0,072 (0,03; 0,112)		-	
NSAA (point)	2,87 (0,61)	4,20 (0,61)	2,49 (0,64)	vs. prednisolon: -1,33 (-2,97; 0,31) vs. placebo: 3,60 (1,93; 5,27)	vs. prednisolon: vs. deflazacort:	vs. prednisolon: vs. deflazacort:	

LSM = Least square mean, CI = konfidensinterval



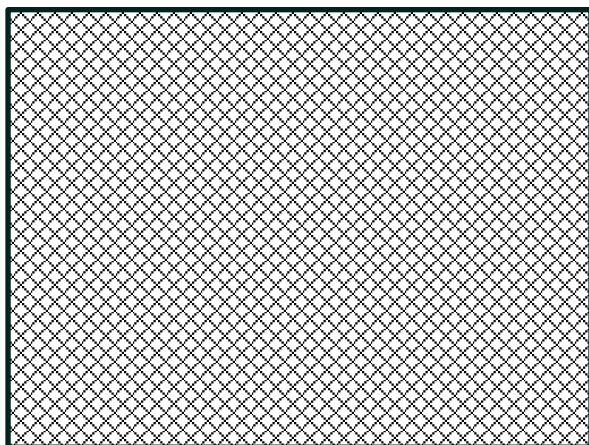
2.4.3 TTSTAND-hastighed

Ved uge 24 i VISION-DMD studiet viste behandling med vamorolon 6,0 mg/kg/dag en LSM ændring i TTSTAND-hastighed fra baseline (rejsninger/sek) på 0,046 (SE 0,014), mens prednisolon 0,75 mg/kg/dag viste en ændring på 0,0661 (SE 0,0129). Den estimerede forskel mellem vamorolon- og prednisolon-gruppen (LSM forskel) var -0,020 (95% CI: -0,056; 0,017), hvilket ikke var statistisk signifikant. For deltagere der fortsatte i behandling med vamorolon efter 24 uger, samt patienter der skiftede fra prednisolon (Periode 1) til vamorolon (Periode 2), blev effekten bevaret (Figur 2).



Figur 2. Ændring i TTSTAND-hastighed (rejsninger/sekund) VISION-DMD. Den blå kurve viser data for de patienter der fik vamorolon 6 mg/kg/dag og fulgt. Den røde kurve viser kun data for de patienter, der efter 24 uger skiftede fra prednisolon til vamorolon (Periode 2), og repræsenterer derfor ikke alle de 31 patienter, der fik prednisolon i Periode 1.

Den matchede analyse af VISION-DMD og FOR-DMD viste en ensartet stigning i TTSTAND-hastighed for alle tre grupper: vamorolon [REDACTED], deflazacort [REDACTED] og prednisolon [REDACTED] ved henholdsvis uge 24 og 48 (Figur 3).



Figur 3. Ændring i TTSTAND-hastighed sammenlignet med prednisolon og deflazacort



Medicinrådets vurdering af TTSTAND-hastighed

Medicinrådet vurderer at ændringerne fra baseline til uge 24 i TTSTAND-hastighed målt i VISION-DMD for begge behandlingsarme overstiger grænseværdien på 0,023 antal/sekund, der er rapporteret som værende mindste kliniske relevante forskel med betydning for patienten (MKRF) (20), og vurderes begge at give en forbedring.

Forskellen mellem vamorolon og prednisolon i VISION-DMD er meget lille, ikke statistisk signifikant og er mindre end MKRF (under 0,02 rejsninger/sekund) og numerisk dårligere for vamorolon end prednisolon. Den observerede forskel i det aktuelle tidsvindue ligger under MKRF, hvilket tyder på at forskellen ikke har klinisk betydning. Da der mangler data fra længerevarende head-to-head-studier, kan der dog ikke drages sikre konklusioner om langtidseffekten.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Som beskrevet tidligere under 2.4.1, er den matchede analyse dog behæftet med metodiske begrænsninger og usikkerheder.

Data i VISION-DMD viser, at effekten blev bevaret for patienter, der skiftede fra prednisolon til vamorolon efter 24 uger. Kryds-over design kan dog medføre "carry-over"-effekt fra prednisolon, og det begrænsede patientantal (n=15) samt den korte opfølgningsperiode tillader ikke sikre konklusioner om langtidseffekten ved skiftet.

På baggrund af usikkerhederne vurderer Medicinrådet, at de observerede ændringer i TTSTAND-hastighed ikke giver et sikkert grundlag for at konkludere, om vamorolon har en bedre, dårligere eller tilsvarende effekt end prednisolon.

2.4.4 TTRW-hastighed

Ved uge 24 i VISION-DMD-studiet viste behandling med vamorolon 6,0 mg/kg/dag en ændring i TTRW-hastighed fra baseline på gennemsnitligt 0,254 m/s (SE 0,055), mens prednisolon viste en ændring på 0,359 m/s (SE 0,054). Den estimerede forskel mellem grupperne (LSM forskel) var -0,105 m/s (95% CI: -0,254; 0,044), hvilket ikke var statistisk signifikant.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Medicinrådets vurdering af TTRW-hastighed

Der er ikke påvist en statistisk signifikant eller klinisk relevant forskel (MKRF: 0,212 m/s (20)) i TTRW-hastighed i den direkte og indirekte sammenligning, men ændringen i TTRW-hastighed fra baseline til uge 24 var numerisk lavere for vamorolon (0,254 m/s) end for prednisolon (0,359 m/s) i VISION-DMD.



2.4.5 6MWT afstand

Ved uge 24 i VISION-DMD-studiet viste behandling med vamorolon 6,0 mg/kg/dag en ændring i 6MWT-afstand fra baseline på gennemsnitligt 24,6 meter (SD 10,1), mens prednisolon 0,75 mg/kg/dag viste en ændring på 44,1 meter (SD 9,6). Den estimerede forskel mellem grupperne (LSM forskel) var -19,6 meter og ikke statistisk signifikant (95% CI: -45,8; 6,7). Der er ikke rapporteret LSM eller gennemsnitlige ændringer for 6MWT for periode 2 (efter skift til vamorolon).

Medicinrådets vurdering af 6MWT-afstand

Ændringen i 6MWT-afstand fra baseline til uge 24 var kortere for vamorolon (24,6 meter) end for prednisolon (44,1 meter). Forskellen i den direkte og indirekte sammenligning er ikke statistisk signifikant eller klinisk betydende i henhold til MKRF (30 meter) (21). Selv om der ses en tendens til, at prednisolon-gruppen oplevede en større forbedring ift. vamorolon-gruppen, kan dette skyldes deltagerantal, kort opfølgningstid og stor variation i data.

2.4.6 TTCLIMB hastighed

Ved uge 24 i VISION-DMD-studiet viste behandling med vamorolon 6,0 mg/kg/dag en ændring i TTCLIMB-hastighed (målt i opgaver/sekund, hvor en opgave svarer til at gå 4 trin på en trappe) fra baseline på gennemsnitligt 0,063 opgaver/sekund (SE 0,015), mens prednisolon 0,75 mg/kg/dag viste en ændring på 0,107 opgaver/sekund (SE 0,015). Den estimerede forskel mellem grupperne (LSM forskel) var -0,044 (95% CI: -0,085; -0,004), hvilket var statistisk signifikant.

Effekt målet var ikke inkluderet i FOR-DMD studiet, og er derfor heller ikke med i den matchede analyse.

Medicinrådets vurdering af TTCLIMB-hastighed

Medicinrådet bemærker, at ændringen i TTCLIMB-hastighed fra baseline til uge 24 var 0,063 opgaver/sekund for vamorolon og 0,107 opgaver/sekund for prednisolon. Forskellen mellem grupperne (LSM forskel: -0,044; 95% CI: -0,085; -0,004) var statistisk signifikant og overstiger MKRF på 0,035 opgaver/sekund (20). Dette indikerer, at patienter behandlet med vamorolon opnår en dårligere og klinisk relevant mindre forbedring i TTCLIMB-hastighed end patienter behandlet med prednisolon efter 24 uger. TTCLIMB-data for uge 24-48 for vamorolon er inkluderet i artiklen af Dang et al. (17). Medicinrådet



kan ikke vurdere ændringer i TTCLIMB i uge 24-48 relativt til prednisolon og deflazacort da effektmålet mangler i FOR-DMD.

2.4.7 NSAA

Ved uge 24 i VISION-DMD-studiet viste behandling med vamorolon 6,0 mg/kg/dag en ændring i NSAA-score fra baseline på gennemsnitligt 2,87 point (SD 0,61), mens prednisolon 0,75 mg/kg/dag viste en ændring på 4,20 point (SE 0,61). Den estimerede forskel mellem grupperne (LSM forskel) var -1,33 (95% CI: -2,97; 0,31), hvilket ikke var statistisk signifikant.

Medicinrådets vurdering af NSAA

Medicinrådet bemærker, at selvom begge behandlinger fører til klinisk relevante forbedringer i NSAA-score, er forskellen mellem vamorolon og prednisolon ikke statistisk signifikant og ligger under MKRF der er 2,32 point (21). Der er ikke rapporteret LSM eller gennemsnitlige ændringer for NSAA for periode 2 (efter skift til vamorolon).

2.4.8 Samlet vurdering af effektmål

Vamorolon og prednisolon gav i den direkte sammenligning begge klinisk relevante forbedringer på muskelfunktionelle effektmål i forhold til placebo. Sammenlignet med prednisolon viste vamorolon imidlertid en statistisk signifikant dårligere effekt og overskred MKRF for effektmålet TTCLIMB (-0,044 opgaver/s; 95 % CI -0,0846; -0,0038).

På de øvrige effektmål var vamorolon ikke statistisk signifikant forskelligt fra prednisolon efter 24 uger, men resultaterne var numerisk dårligere, selv om MKRF ikke blev overskredet: TTSTAND (forsk: -0,02 rises/s; 95% CI -0,056; 0,017), TTRW-hastighed (-0,105 m/s; 95% CI -0,254; 0,044), 6MWT (-19,6 m; 95% CI -45,8; 6,7) og NSAA-score (-1,33 point; 95% CI -2,97; 0,31). Baseret på disse data og den korte opfølgingsperiode, hvor det er uklart, hvordan de numeriske, men ikke statistisk signifikante forskelle udvikler sig på længere sigt, vurderer Medicinrådet, at der ikke er robust evidens for at de to præparater har ens effekter, men at de anvendte effektparametre konsistent viser mindre effekt på trods af lav statistisk power.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

For at vurdere sikkerheden ved behandling med vamorolon blev data indsamlet fra sikkerhedspopulationerne i både VISION-DMD- og FOR-DMD-studierne. Sikkerhedsdata fra begge studier indgår i den sundhedsøkonomiske model.

Afsnit 2.5.1 giver et overblik og en samlet vurdering af de kvantitative opgørelser af uønskede hændelser. Afsnit 2.5.2, 2.5.3 og 2.5.4 fokuserer på de specifikke uønskede hændelser, der tillægges særlig vægt i vurderingen af vamorolons sikkerhedsprofil sammenlignet med prednisolon, og som har betydning for den sundhedsøkonomiske analyse. Konkret omhandler afsnit 2.5.2 påvirkning af højde og vækst, afsnit 2.5.3 påvirkning af knoglebiomarkører og afsnit 2.5.4 adfærdsændringer.



2.5.1 Behandlingsrelaterede uønskede hændelser og sikkerhed

Kvantitative opgørelser af uønskede hændelser fra VISION-DMD fremgår af Tabel 8 (studieperiode 1, 24 uger) og Tabel 9 (studieperiode 2, 48 uger). Sikkerhedsprofilen for vamorolon viser, at de fleste bivirkninger var milde til moderate gennem hele studieperioden.

I den første studieperiode, hvor behandling med prednisolon og vamorolon kan sammenlignes direkte, havde vamorolon-gruppen flere patienter med registrerede bivirkninger, mens kun prednisolon-gruppen havde et tilfælde af alvorlig bivirkning (CTCAE grad ≥ 3). I studieperiode 2 blev der rapporteret to tilfælde af alvorlige bivirkninger (CTCAE grad ≥ 3) både i vamorolon-gruppen og blandt patienter, der skiftede fra prednisolon til vamorolon. Der blev ikke rapporteret dødsfald.

Vamorolon-gruppen havde den højeste andel patienter med lægemiddelrelaterede bivirkninger [redacted]. Til sammenligning var andelen [redacted] i periode 1 og [redacted] i periode 2 for prednisolon-gruppen. Til gengæld var raten af bivirkninger pr. patient (summen af lægemiddelrelaterede og ikke-lægemiddelrelaterede) højere i prednisolon-gruppen i periode 1 [redacted] og i prednisolon + vamorolon-gruppen i periode 2 [redacted].

Tabel 8. Kvantitativ opgørelse over uønskede hændelser i VISION-DMD (studieperiode 1-24 uger)

	Vamorolon 6.0mg/kg/day (n=28)	Placebo (n = 29)	Prednisolon 0.75mg/kg/day (n = 31)	Forskel, % (95 % CI)
Antal bivirkninger (rate)''	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥ 1 bivirkning, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Alvorlige bivirkninger, n	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥ 1 alvorlig bivirkning, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CTCAE grad ≥ 3 , n (rate)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 , n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lægemiddelrelaterede bivirkninger (TEAE), n (rate)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥ 1 lægemiddelrelateret bivirkning (TEAE), n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dosisafbrydelse, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dosisreduktion, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Afbryder behandling uanset årsag, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	Vamorolon 6.0mg/kg/day (n=28)	Placebo (n = 29)	Prednisolon 0.75mg/kg/day (n = 31)	Forskel, % (95 % CI)
Afbryder behandling pga. bivirkninger, n (%)	■	■	■	■

Rate: Hændelser pr. patient-år

Antal bivirkninger (rate)" angiver det samlede antal registrerede TEAEs (treatment-emergent adverse events), uanset om disse vurderes som lægemiddelrelaterede eller ikke-lægemiddelrelaterede.

Tabel 9. Kvantitativ opgørelse over uønskede hændelser i VISION-DMD (studieperiode 2-48 uger)

	Vamorolon 6.0mg/kg/day (n=28)	Placebo vamorolon 6.0mg/kg/day (n=14)	Prednisolon 0.75mg/kg/day + vamorolon 6.0mg/kg/day (n=15)	Difference, % (95 % CI)
Antal bivirkninger (rate)	■	■	■	■
≥1 bivirkning, n (%)	■	■	■	■
Alvorlige bivirkninger, n	■	■	■	■
≥1 alvorlig bivirkning, n (%)	■	■	■	■
CTCAE grad ≥3, n (rate)	■	■	■	■
≥1 CTCAE grad ≥3, n (%)	■	■	■	■
Lægemiddelrelaterede bi- virkninger (rate)	■	■	■	■
≥1 lægemiddelrelateret bi- virkning, n (%)	■	■	■	■
Dosisafbrydelse, n (%)	■	■	■	■
Dosisreduktion, n (%)	■	■	■	■
Afbrydelse af behandling uanset årsag, n (%)	■	■	■	■
Afbrydelse pga. bivirkning, n (%)	■	■	■	■

Sammenligning af vamorolon med prednisolon og deflazacort (matched population FOR-DMD):

Kvantitativ opgørelse over behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAEs) over 12 måneder i VISION-DMD og FOR-DMD matchet population fremgår af Tabel 10.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ifølge EMAs produktresumé (13) rapporteres der for vamorolon at de hyppigste bivirkninger er Cushing-lignende træk (28,6 %), opkastning (14,3 %), vægtøgning (10,7 %) og irritabilitet (10,7 %). Til sammenligning er de mest rapporterede bivirkninger i VISION-DMD for prednisolon vægtøgning ([REDACTED]), adfærsændringer ([REDACTED]) og infektioner ([REDACTED]) (opgjort i Tabel 16 og 17 i (22)). Bivirkningsprofilen for deflazacort og prednisolon er sammenlignelig ifølge FOR-DMD-studiet (18).



Tabel 10. Kvantitativ opgørelse over behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAEs) over 12 måneder i VISION-DMD og FOR-DMD matchet population.

Variable	VISION-DMD	FOR-DMD	
	Vamorolon 6.0 mg/kg/dag (N=28) n (%); f (Rate)	Prednisolon 0.75 mg/kg/dag (N=50) n (%); f (Rate)	Deflazacort 0.90 mg/kg/dag (N=56) n (%); f (Rate)
Samlet antal rapporterede bivirkninger (TEAEs)	■	■	■
Alvorlige TEAEs	■	■	■
TEAEs af særlig interesse	■	■	■
Bivirkninger (TEAEs), der medførte permanent ophør af behandling i studiet	■	■	■

f: Antal hændelser, Rate: Hændelser pr. patient-år

Tabel 11. Hyppigste bivirkninger (TEAEs) (>10 %) ved vamorolon, prednisolon og deflazacort i matchede population VISION-DMD og FOR-DMD – fordelt på systemorganklasser og udvalgte bivirkningstyper

System Organ Class Preferred Term	VISION-DMD	FOR-DMD	
	Vamorolon 6.0 mg/kg/day (N=28) n (%); f (Rate)	Prednisolon 0.75mg/kg/day (N=50) n (%); f (Rate)	Deflazacort 0.90 mg/kg/day (N=56) n (%); f (Rate)
Blod- og lymfesygdomme	■	■	■
Hjertesygdomme	■	■	■
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	■	■	■
Øre- og labyrintsygdomme	■	■	■
Øjensygdomme	■	■	■
Gastrointestinale sygdomme	■	■	■
Diarré	■	■	■
Øvre mavesmerter	■	■	■
Opkastning	■	■	■
Forstoppelse	■	■	■
Mavesmerter	■	■	■
Almindelige lidelser og forhold på administrationsstedet	■	■	■
Feber (pyreksi)	■	■	■
Leversygdomme	■	■	■
Immunsystemsygdomme	■	■	■



System Organ Class Preferred Term	VISION-DMD	FOR-DMD	
	Vamorolon 6.0 mg/kg/day (N=28) n (%); f (Rate)	Prednisolon 0.75mg/kg/day (N=50) n (%); f (Rate)	Deflazacort 0.90 mg/kg/day (N=56) n (%); f (Rate)
Infektioner og infestationer			
Nasopharyngitis (forkølelse)			
Øvre luftvejsinfektion			
Rhinitis (næsebetændelse)			
Viral gastroenteritis			
Skade, forgiftning og procedurekomplikationer			
Fald			
Stofskifte- og ernæringsforstyrrelser			
D-vitaminmangel			
Muskuloskeletale og bindevævssygdomme			
Smerter i ekstremiteter			
Godartede, ondartede og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)			
Nervesystems sygdomme			
Hovedpine			
Psykiatriske lidelser			
Irritabilitet			
Uønsket adfærdssændring			
Nyre- og urinvejssygdomme			
Sygdomme i forplantningssystemet og brystet			
Respiratoriske, thorakale og mediastinale sygdomme			
Hoste			
Hud- og subkutane vævsforstyrrelser			
Hypertrikose (øget hårvækst)			



System Organ Class Preferred Term	VISION-DMD	FOR-DMD	
	Vamorolon 6.0 mg/kg/day (N=28) n (%); f (Rate)	Prednisolon 0.75mg/kg/day (N=50) n (%); f (Rate)	Deflazacort 0.90 mg/kg/day (N=56) n (%); f (Rate)
Kirurgiske og medicinske procedurer	■	■	■
Karsygdomme	■	■	■

f: Antal hændelser, Rate: Hændelser pr. patient-år

Medicinrådets vurdering af behandlingsrelaterede uønskede hændelser og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilen for vamorolon overordnet er sammenlignelig med prednisolon og deflazacort, baseret på både den direkte og indirekte sammenligning. De fleste bivirkninger var milde til moderate, og alvorlige bivirkninger var sjældne i alle grupper.

I den direkte sammenligning (VISION-DMD) havde vamorolon-gruppen den højeste andel patienter med lægemiddelrelaterede bivirkninger, mens prednisolon-gruppen havde flest bivirkninger pr. patient-år, hvilket tyder på hyppigere eller gentagne bivirkninger ved prednisolon, mens flere patienter oplever bivirkninger ved vamorolon. I den indirekte sammenligning var andelen af patienter med behandlingsrelaterede bivirkninger næsten ens i alle tre grupper, men antallet af bivirkninger pr. patient-år var højest ved vamorolon. Da der ses variationer mellem resultaterne i den direkte og indirekte analyse, er det ikke muligt at konkludere om vamorolon er bedre eller dårligere end prednisolon og deflazacort, ift. behandlingsrelaterede uønskede hændelser.

Bivirkningsprofilen for de tre præparater er overordnet overlappende, men der ses forskelle i hyppighed og fordeling af specifikke bivirkninger. Hos patienter behandlet med vamorolon blev der observeret en >10 % højere forekomst af gastrointestinale bivirkninger, rhinitis, muskuloskeletale og bindevævssygdomme, skader/forgiftninger/procedurekomplikationer samt uønskede adfærdsændringer sammenlignet med prednisolon eller deflazacort.

Medicinrådet vurderer at der er behov for længerevarende opfølgning for at belyse eventuelle langtidsbivirkninger ved vamorolon.

2.5.2 Påvirkning af vækst

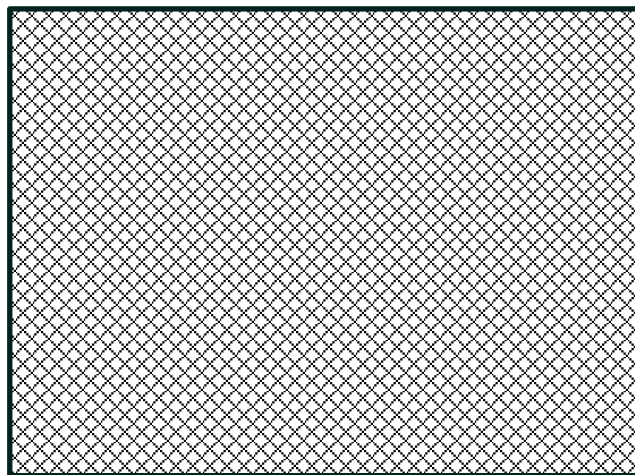
Der blev ikke observeret signifikante forskelle mellem vamorolon og placebo for højde, højde-percentil eller højde z-score efter 24 uger i VISION-DMD. Prednisolon-gruppen havde derimod et fald i disse parametre. Vamorolon gav en signifikant større stigning i højde, højde-percentil og højde z-score sammenlignet med prednisolon ($p < 0,05$ for alle tre mål). Tabel 11 viser sammenligning af højdeparametre ved 6 måneders behandling i VISION-DMD.



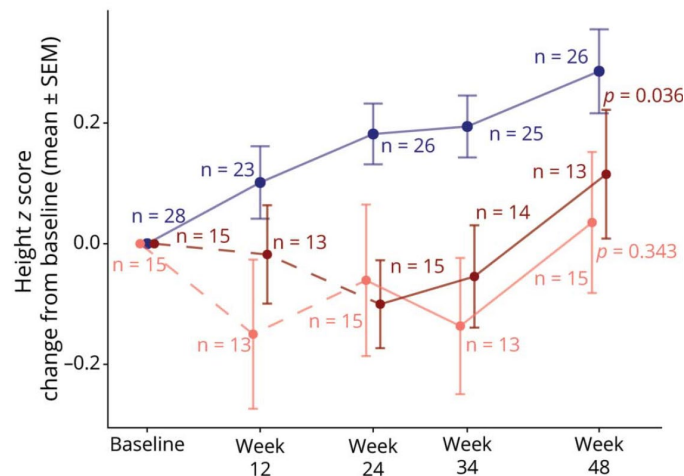
Tabel 12. Sammenligning af højdeparametre ved 6 måneders behandling i VISION-DMD

Parameter	Vamorolon 6 mg/kg/dag LSM (SE)	Prednisolon 0,75 mg/kg/dag LSM (SE)	Placebo LSM (SE)
Højde (cm, ændring fra baseline)	3,60 (0,32)	2,46 (0,31) (LSM diff: 1,14; 95% CI: 0,28; 2,00).	3,35 (0,32) (LSM diff: 0,25; 95% CI: -0,62; 1,11)
Højde-percentil (ændring fra baseline)	2,63 (1,60)	-2,35 (1,49) (LSM diff: 4,98; 95% CI: 0,75; 9,21).	1,03 (1,54) (LSM diff: 1,60; 95% CI: -2,66; 5,87)
Højde z-score (ændring fra baseline)	0,13 (0,06)	-0,09 (0,06) (LSM diff: 0,22; 95% CI: 0,05; 0,39).	0,07 (0,06) (LSM diff: 0,06; 95% CI: -0,12; 0,23)

Figur 4 og Figur 5 viser grafisk fremstilling af ændringer i højde z-score over tid. Patienter behandlet med vamorolon 6 mg/kg/dag i 48 uger havde normale vækstkurver uden tegn på væksthæmning. Højde z-score steg fra 0,18 SD i periode 1 til 0,29 SD i periode 2. Den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 48 var 0,13 (SD 0,277) for 2,0 mg/kg/dag og 0,29 (SD 0,355) for 6,0 mg/kg/dag. Dette står i kontrast til prednisolon 0,75 mg/kg/dag, hvor der blev observeret væksthæmning med fald i højde z-score. Ved skift fra prednisolon til vamorolon blev væksthæmningen reverseret, og patienterne oplevede vækst ($n \leq 15$). Sammenlignet med placebo og vamorolon 2 mg/kg/dag ved uge 24 ses en større stigning i højde z-score i gruppen behandlet med vamorolon 6 mg/kg/dag. Standardfejlene er store og overlappende mellem grupperne, hvilket indikerer betydelig individuel variation og usikkerhed om den reelle forskel.



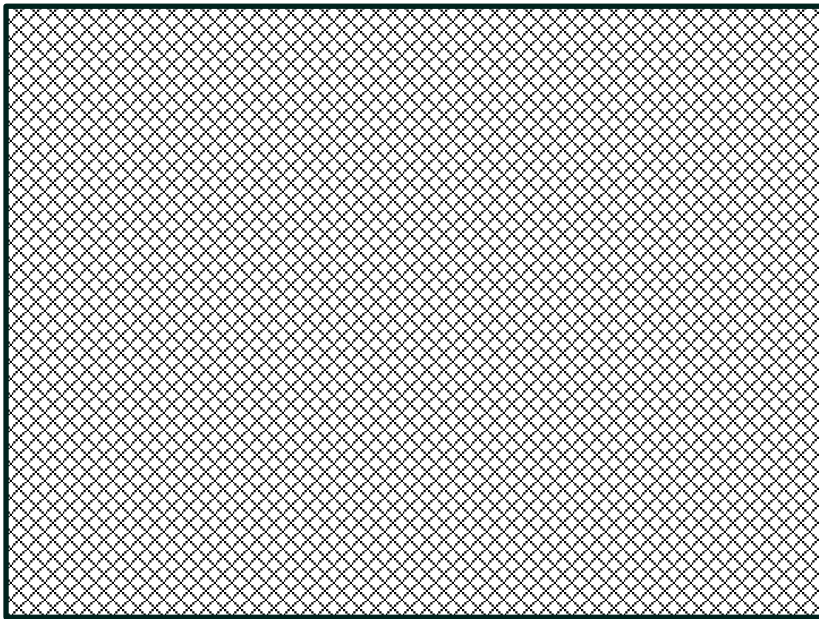
Figur 4. Ændring i højde z-score med prednisolon og placebo over 24 uger og vamorolon over 48 uger.



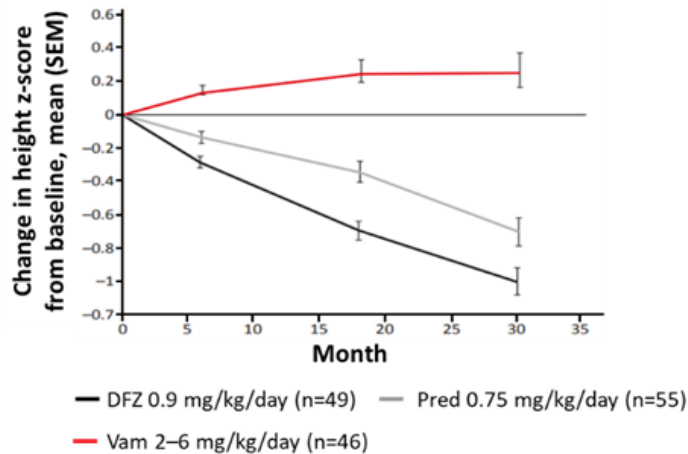
Figur 5. Ændring i højde z-score efter skift fra prednisolon 0,75 mg/kg/dag til vamorolon over 48 uger. Orange = prednisolon 0,75 mg/kg/dag → vamorolon 2,0 mg/kg/dag, Rød = prednisolon →vamorolon 6,0 mg/kg/dag, Blå = vamorolon 6,0 mg/kg/dag. P-værdier er angivet for ændringer inden for grupperne i prednisolon crossover-grupperne fra uge 24 (start på washout) til uge 48 (inklusive 20 ugers behandling).



Hos børn med DMD, der blev behandlet med vamorolon i op til 2,5 år i VBP15-LTE-studiet (en langtidsforlængelse af VISION-DMD), ses en stabil eller let stigende height z-score over tid, hvilket indikerer, at vamorolon ikke er forbundet med væksthæmning, selv ved længere tids behandling (Figur 7). Til sammenligning oplever børn behandlet med prednisolon eller deflazacort et gradvist og markant fald i højde z-score, svarende til væksthæmning. Forskellen mellem behandlingerne bliver mere udtalt over tid. Delta-gerne i vamorolon-gruppen (n=46) omfatter patienter, hvor data fra forskellige vamorolon-doser og forlænget opfølgning er samlet i én analyse (se Figur 7).



Figur 6. Ændring fra baseline i højde z-score i studierne VISION-DMD og FOR-DMD.



Figur 7. Ændring fra baseline i højde z-score i studierne VBP15-LTE and FOR-DMD studies, MMRM). Ændring i højde z-score (LSM $\pm$ SE) fra baseline til måned 30 hos børn med Duchennes muskeldystrofi behandlet med deflazacort 0,9 mg/kg/dag (sort), prednisolon 0,75 mg/kg/dag (grå), og vamorolon 2–6 mg/kg/dag (rød). Figuren viser, at behandling med prednisolon og deflazacort medfører et progressivt fald i højde z-score (væksthæmning) over 2,5 år, mens behandling med vamorolon resulterer i stabil eller stigende højde z-score.

Medicinerådets vurdering af påvirkning af højde og vækst

Medicinerådet vurderer, at data for effekt på højde og vækst fra både den direkte og indirekte sammenligning, indikerer en fordel ved behandling med vamorolon fremfor



prednisolon og deflazacort, som begge er forbundet med fald i højde z-score og dermed væksthæmning.

I VISION-DMD ses en større stigning i højde z-score ved vamorolon 6 mg/kg/dag end ved placebo og vamorolon 2 mg/kg/dag (Figur 4). Ansøger forklarer, at forskellen kan skyldes fraværet af væksthæmning og muligvis bedre inflammationskontrol ved højere dosis vamorolon. Medicinrådet bemærker at den lavere baseline-højdepercentil i den gruppe patienter der fik en dosis vamorolon på 6 mg/kg/dag kan have givet et større vækstpotentiale (Tabel 3). Dette understøttes af, at placebo- og lavdosisgrupperne, som havde højere baseline-percentil, ligger under kurven for vamorolon 6 mg/kg/dag-gruppen i (Figur 4).

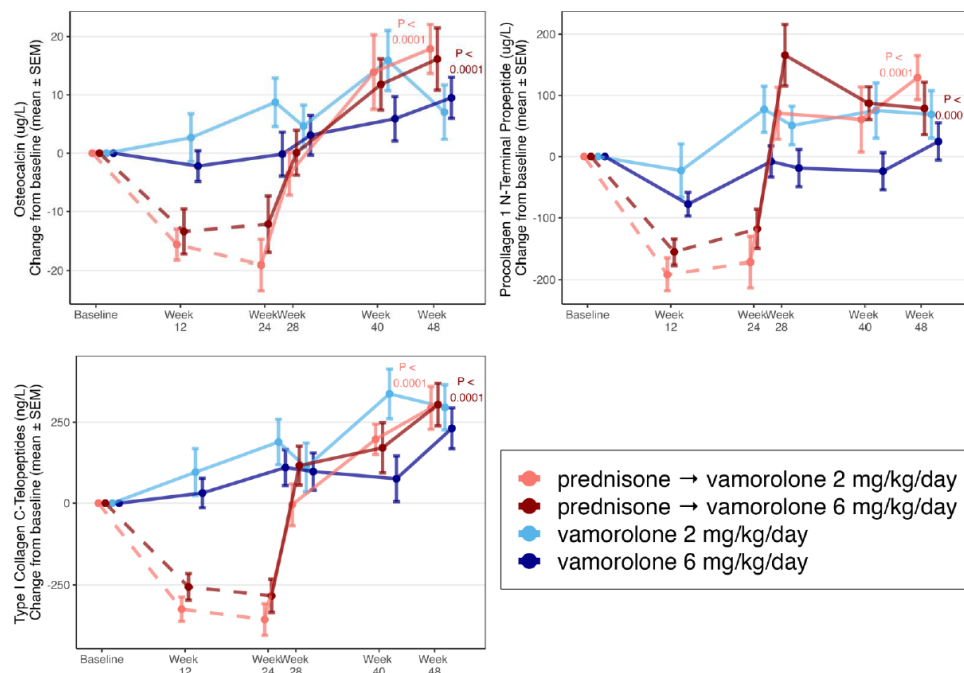
Usikkerheden om den reelle forskel i højde z-score mellem de to vamorolon-doser vurderes betydelig, da konfidensintervallerne er brede og overlapper, og forskellen mellem doserne ikke længere er signifikant ved uge 48 ($p = 0,131$). Antallet af patienter i hver vamorolon-arm er lavt, hvilket øger risikoen for tilfældige udsving og svækker den statistiske præcision.

Det er desuden usikkert, om fordelene vedrørende vækst ved behandling med vamorolon i forhold til prednisolon opretholdes ved længerevarende behandling, da væksthæmning ved glukokortikoider ofte bliver mere udtalt over tid. Den direkte sammenligning omfatter kun 24 ugers prednisolon-behandling, hvilket vurderes at være en kort periode som udgangspunkt for, at observere betydende vækstændringer. Resultaterne på 48 uger baseres på en indirekte sammenligning med forskelle i population, baggrundsbehandling og målemetoder. Data fra VBP15-LTE-studiet (en langtidsforlængelse af VISION-DMD) viser dog en stabil eller let stigende højde z-score i op til 2,5 år, hvilket indikerer, at vamorolon formentlig ikke er forbundet med væksthæmning. Disse data er dog baseret på et åbent, ikke-randomiseret studie uden direkte sammenligningsarm, og der er fortsat usikkerhed om, hvorvidt fordelene vedvarer på lang sigt.

På trods af at VISION-DMD-studiet ikke var dimensioneret til at have høj power for højde z-score eller øvrige vækstrelaterede endepunkter, vurderer Medicinrådet samlet set, at data peger på en fordel ved behandling med vamorolon fremfor prednisolon og deflazacort.

2.5.3 Påvirkning af knoglebiomarkører

Ved behandling med vamorolon 6,0 mg/kg/dag i 48 uger ses en let stigning i serum osteocalcin, stabile P1NP-niveauer og en mindre fortsat stigning i CTX. Hos patienter, der skiftede fra prednisolon til vamorolon (2,0 eller 6,0 mg/kg/dag), normaliseredes de knoglemarkører (osteocalcin, P1NP og CTX), som tidligere var nedsat under prednisolon-behandling, hurtigt efter skiftet. Forskellene mellem behandlingerne for knoglemarkørerne er ikke statistisk signifikante.



Figur 8. Knoglebiomarkør-endepunkter over 48 ugers behandlingsperiode (mITT-2 population). Ujusterede gennemsnit og standardfejl (SE) er afbildet ved brug af mITT-2-populationen. P-værdier er angivet for ændringer inden for grupperne i prednisolon crossover-grupperne fra uge 24 (start på washout) til uge 48 (inklusive 20 ugers behandling). Ét målepunkt (uge 12) for tre deltagere (én fra vamorolon 2,0 mg/kg/dag og to fra vamorolon 6,0 mg/kg/dag) blev fjernet på grund af mistanke om registreringsfejl: patienterne havde ændret højde med >10 cm ved uge 12-vurderingen, og senere målepunkter viste en tilbagevenden tættere på udgangshøjden. Analyse, der inkluderede disse værdier, gav meget lignende resultater og ændrer ikke fortolkningen.

Medicinerådets vurdering af påvirkning af knoglebiomarkører

Der ses en let stigning i osteocalcin, stabile P1NP-niveauer og en mild stigning i CTX ved behandling med vamorolon over 48 uger. Et fald i osteocalcin og P1NP samt en stigning i CTX er tegn på abnorm knogleomsætning (bone turnover). Medicinerådet vurderer dog, at fortolkningen af resultaterne er forbundet med flere usikkerheder. Opfølgingsperioden er relativt kort, og det er uklart, om de observerede ændringer i biomarkørerne kan opretholdes på længere sigt, om de i praksis kan sænke risikoen for klinisk relevante knoglekomplikationer såsom frakturer eller osteoporose og om de reelt afspejler denne risiko (23,24).

Derudover er der betydelig biologisk variation i biomarkørerne, og enkelte målepunkter blev ekskluderet på grund af mistanke om registreringsfejl. Analysen viste dog, at inklusion eller eksklusion af disse værdier ikke ændrede hovedkonklusionerne, men det illustrerer, at data kan være følsomme over for målefejl.

På baggrund af ovenstående vurderer Medicinerådet, at data for knoglebiomarkører ved vamorolon skal tolkes med forsigtighed, og at der er behov for længerevarende opfølgning og data for klinisk relevante knoglekomplikationer for at kunne vurdere den fulde effekt af behandlingen på knoglesundhed.



2.5.4 Adfærdsændringer

Adfærdsændringer i VISION-DMD blev registreret på to måder: 1) som spontant rapporterede uønskede hændelser af særlig interesse (AESI) og 2) via den systematiske vurdering med Personal Adjustment and Role Skills Scale III (PARS III).

I VISION-DMD ses der en lavere forekomst og sværhedsgrad af uønskede hændelser af særlig interesse (AESI) relateret til adfærdsændringer sammenlignet med behandling med prednisolon (Tabel 13). 32,3 % (10/31) af patienterne i prednisolon-gruppen oplevede uønskede adfærdsændringer, mens det kun var 21,4 % (6/28) i vamorolon 6 mg/kg/dag-gruppen og 13,8 % (4/29) i placebo-gruppen. Blandt de rapporterede adfærdsændringer var der forskelle mellem vamorolon og prednisolon for irritabilitet (1/31 prednisolon, 3/28 vamorolon), psykomotorisk hyperaktivitet (3/31 prednisolon, 0/28 vamorolon), samt angst, agitation og ændret stemningsleje (0/31 prednisolon, 1/28 vamorolon for hver). I prednisolon-gruppen var der flere tilfælde af adfærdsændringer, og to patienter måtte udgå af studiet på grund af personlighedsændring eller aggression. Ingen patienter i vamorolon 6 mg/kg/dag-gruppen udgik på grund af adfærdsændringer, og der blev ikke observeret moderate eller svære adfærdsændringer i denne gruppe over 12 måneder. Ved overgang fra prednisolon til vamorolon blev der observeret et fald i forekomsten af adfærdsændringer fra 40 % (6/15) til 20 % (3/15).



Tabel 13. Adfærdsændringer VISION-DMD uge 1-24 (direkte sammenligning)

Adfærdsændringer	Placebo (n=29) n (%)	Prednisolon (n = 31) n (%)	Vamorolon 6.0 mg/kg (n=28) n (%)
Adfærdsændringer	4 (13.8)	10 (32.3)	6 (21.4)
Irritabilitet	0	1 (3.2)	3 (10.7)
Uønsket adfærdsændring	1 (3.4)	2 (6.5)	1 (3.6)
Aggression	1 (3.4)	2 (6.5)	1 (3.6)
Agitation	0	0	1 (3.6)
Angst	0	0	1 (3.6)



Adfærdsændringer	Placebo (n=29) n (%)	Prednisolon (n = 31) n (%)	Vamorolon 6.0 mg/kg (n=28) n (%)
Ændret stemningsleje	0	0	1 (3.6)
Søvnforstyrrelse	1 (3.4)	1 (3.2)	1 (3.6)
Vrede	0	1 (3.2)	0
Emotionel forstyrrelse	0	1 (3.2)	0
Humørsvingninger	1 (3.4)	1 (3.2)	0
Dårlig søvnkvalitet	0	0	0
Psykomotorisk hyperaktivitet	0	3 (9.7)	0
Hudafskræbning	0	0	0

Tabel 14. Uønskede hændelser af særlig interesse (AESI) relateret til adfærdsændringer (Rapporteret af ≥3 deltagere i en hvilken som helst behandlingsgruppe) i VISION-DMD og FOR-DMD matchet population (indirekte sammenligning)

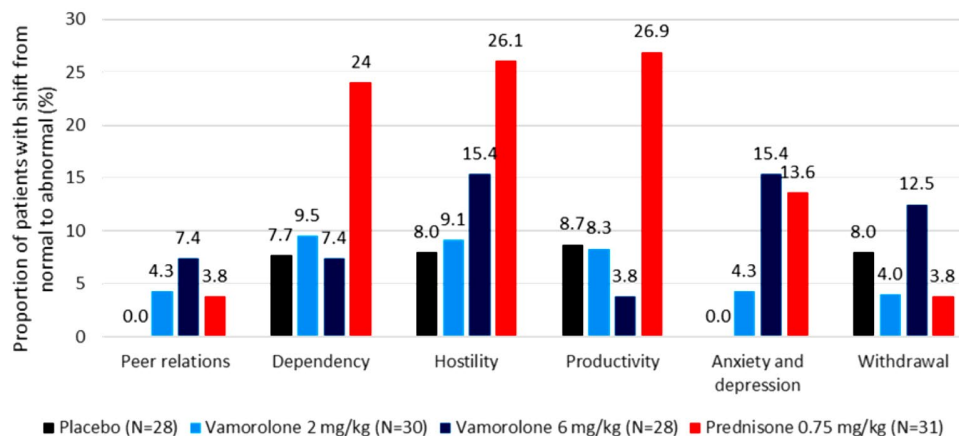
Adfærdsændringer	Vamorolon 2 mg/kg/dag (n=28) n (%); f(rate)	Vamorolon 6 mg/kg/dag (n=28) n (%); f(rate)	Prednisolon 0.75 mg/kg/dag (n=50) n (%); f(rate)	Deflazacort 0.9 mg/kg/dag (n=56) n (%); f(rate)
Adfærdsændringer				
Irritabilitet				
Uønsket adfærdsændring				
Emotionel forstyrrelse				

n: Antal patienter, f: Antal hændelser, Rate: Hændelser pr. patient-år

Adfærdsændringer blev yderligere vurderet via PARS III (Personal Adjustment and Role Skills Scale), der er et forælderappporteret spørgeskema, der vurderer psykosocial tilpasning hos børn og unge, især med kroniske lidelser. Skalaen består af 28 spørgsmål, der måler seks domæner: relationer til jævnaldrende, afhængighed, fjendtlighed, produktivitet, angst/depression og tilbagetrækning. PARS III blev gennemført både før behandlingsstart og igen efter 24 uger. Resultaterne viser, at behandling med vamorolon medførte en lavere risiko for psykosociale problemer relateret til fjendtlighed ((prednisolon 26,1 % (8/31), vamorolon 9,1 % (2/22)), afhængighed (prednisolon 24 % (7/29), vamorolon 7,4 % (2/27)) og produktivitet (prednisolon 26,9 % (7/26), vamorolon 3,8 % (1/26))



sammenlignet med prednisolon (Figur 9). Derimod var risikoen for angst og depression ved vamorolon (13,6 % (3/22)) tilsvarende prednisolon (15,4 % (4/26)), mens risikoen for social tilbagetrækning var højere ved vamorolon (12,5 % (3/24)) end ved prednisolon (3,8 % (1/26)).



Figur 9. Andel af patienter med klinisk relevant forværring i PARS III-tilpasning ved uge 24

Medicinerådets vurdering af data for adfærdsændringer

Medicinerådet vurderer, at data fra den direkte sammenligning af behandling med vamorolon og prednisolon over 12 måneder i VISION-DMD viser en tendens til, at vamorolon er forbundet med færre adfærdsændringer end prednisolon. Ingen patienter måtte op-høre behandlingen med vamorolon på grund af adfærds-mæssige bivirkninger, hvilket in-dikerer, at svære adfærdsændringer er sjældne ved behandling med vamorolon over 12 måneder. Forskellene mellem behandlingsarmene er dog små, og der er ikke dokumen-teret statistisk signifikans mellem grupperne. Hvorvidt der ikke er observeret moderate eller svære adfærdsændringer (TEAEs) i vamorolon 6 mg/kg/dag-gruppen over 12 måne-der, er dog ikke direkte dokumenteret i tabeldata, men fremgår kun af tekstbeskrivelsen i ansøgningen. Det bemærkes, at både andelen af patienter med adfærdsændringer og antallet af adfærdsrelaterede hændelser pr. patient-år (rate) er lavere i vamorolon-grup-pen end i prednisolon-gruppen (21,4 % og rate 0,464 pr. patient-år for vamorolon 6 mg/kg/dag vs. 32,3 % og rate 0,372 pr. patient-år for prednisolon) i den direkte sammen-ligning mellem patienter behandlet med vamorolon og prednisolon i VISION-DMD.

PARS-III data fra VISION-DMD viser ligeledes, at behandling med vamorolon kan være for-bundet med færre adfærdsændringer inden for visse domæner sammenlignet med pred-nisolon. Det skal bemærkes, at analysen af PARS-III-data er behæftet med metodiske be-grænsninger, da patientantallet er lavt og PARS-III er et generisk, forældrerapporteret spørgeskema, hvilket øger risikoen for tilfældige udsving. Derudover er data kun indsam-let på ét tidspunkt (uge 24), hvilket giver et øjebliksbillede snarere end et billede af ud-viklingen over tid. Endelig betyder den begrænsede stikprøvestørrelse, at der ikke kan foretages robuste statistiske analyser, og resultaterne bør derfor tolkes med forsigtig-hed.



Forskellene mellem grupperne er dog små, og der er ikke dokumenteret statistisk signifikans. De observerede forskelle kan skyldes tilfældigheder på grund af det lave antal patienter. Blandt de specifikke bivirkninger forekommer irritabilitet primært ved høj dosis vamorolon (10,7 %), mens øvrige grupper har meget lav forekomst (≤ 2 %). Uønsket adfærdsændring rapporteres oftest ved prednisolon (14 %) og deflazacort (17,9 %), men lavere ved vamorolon (7,1 % og 3,6 %). Emotionelle forstyrrelser er sjældne og ses kun i prednisolon- og deflazacort-grupperne (op til 5,4 %), ikke ved vamorolon.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der på baggrund af de indsendte data er usikkerhed om, hvorvidt behandling med vamorolon medfører en lavere hyppighed af adfærdsændringer sammenlignet med prednisolon, da resultaterne fra den direkte og indirekte sammenligning peger i forskellige retninger. Overordnet vurderes usikkerheden at pege i positiv retning til fordel for vamorolon frem for prednisolon og deflazacort, når det gælder reduktion i adfærdsændringer, men der foreligger ingen konklusive data.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er betydelige usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed ved vamorolon. For den ansøgte indikation (behandling af patienter fra 4 år), mangler der data for effekt og sikkerhed hos patienter over 7 år samt hos patienter, der skifter fra længerevarende behandling med prednisolon til vamorolon, hvilket må anses som en del af den ansøgte population. For den undersøgte patientgruppe (<7 år) synes de observerede fordele ved vamorolon primært at være relateret til en gunstig bivirkningsprofil for vækst og adfærd. Disse fordele vurderes dog ikke at kunne overføres direkte til en ældre population.

Studierne VISION-DMD og FOR-DMD omfatter relativt få patienter i aldersgruppen 4-7 år, og der forekommer frafald over tid, hvilket øger risikoen for tilfældige udsving i resultaterne. Opfølgningsperioden er kort (24-48 uger), og der foreligger ingen langtidsdata.

I den direkte sammenligning mellem vamorolon og prednisolon i VISION-DMD viser de muskelfunktionelle resultater, at vamorolon præsterede statistisk signifikant dårligere end prednisolon på et niveau der ligger over MKRF for effektmålet TTCLIMB. For øvrige effektmål var der ingen statistisk signifikant forskelle, men vamorolon var efter 24 uger numerisk dårligere end prednisolon på alle parametre. Disse forskelle vurderes ikke at



have klinisk betydning i studieperioden, men der mangler data som kan belyse den langsigtede effekt.

Sammenligningen mellem vamorolon og deflazacort er behæftet med yderligere usikkerhed, da den alene baserer sig på en indirekte sammenligning, da der ikke foreligger head-to-head studier mellem de to præparater.

Endelig er der ikke inkluderet data for helbredsrelateret livskvalitet, og nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på eksterne kilder.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

I VISION-DMD blev der ikke indsamlet data vedrørende livskvalitet. I FOR-DMD blev der indsamlet data vedrørende livskvalitet for prednisolon og deflazacort, via PedsQL-spørgeskemaet. Data viste ingen statistisk signifikant forskel. I mangel på brugbare EQ-5D-data anvender ansøger i stedet EQ-5D-3L data fra et studie af Crossnohere et al. 2021 (25) til estimering af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske models helbredsstadier, se afsnit 3.2.

Tabel 15. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-3L	-	Estimering af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse	Crossnohere et al. 2021	Afsnit 3.2

3.1.1 Eksterne kilder

Ansøger anvender EQ-5D-3L data fra Crossnohere som sin primære kilde til livskvalitet og anvendte nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse. I de følgende afsnit gennemgås artiklen i det omfang data er tilgængelig.

3.1.2 EQ-5D-3L

3.1.2.1 Instrument og studiedesign

Ansøger antager at behandling med vamorolon, prednisolon og deflazacort, i kraft af forventet ligestillet effekt, vil føre til en ligeværdig helbredsrelateret livskvalitet og deraf afledt også ligeværdige nytteværdier.

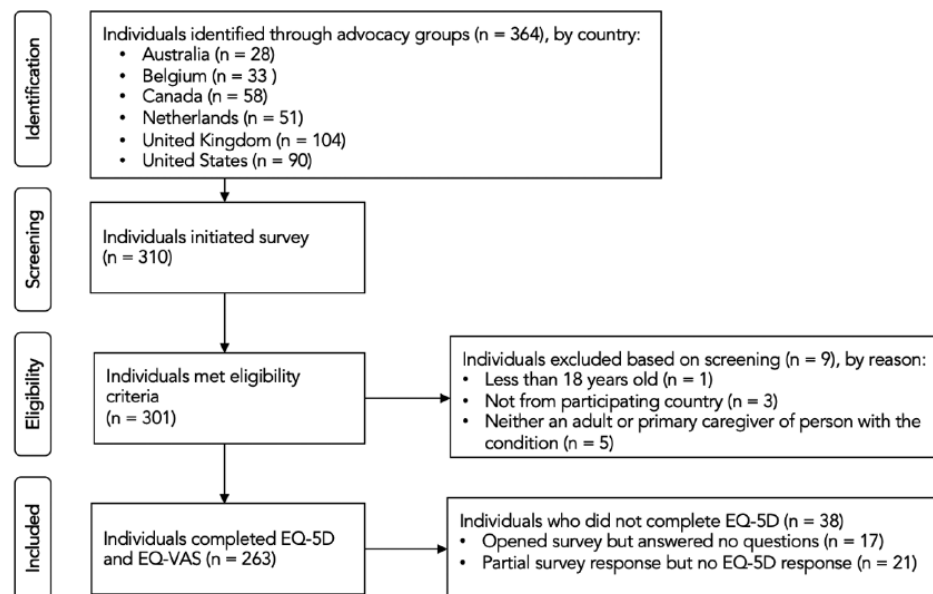


Crossnohere et al. er et internationalt PRO-studie hvor 364 patienter med Duchenes blev inviteret til at deltage gennem patientforeninger i 6 lande: Australien, Storbritannien, USA, Canada, Holland og Belgien (se figur 10). Studiet havde til formål at vurdere egnetheden af EQ-5D som måleredskab i en patientpopulation med DMD. Datagrundlaget bestod af færdiggjorte besvarelser fra 263 respondenter (svarrate på 74 %), hvoraf 24 % er voksne patienter. Data blev indsamlet via et online spørgeskema, hvor voksne patienter selv udfyldte skemaet og pårørende udfyldte proxy-versioner for børn.

Studiet konkluderer at EQ-5D er et relevant generisk redskab til estimering af livskvalitet for patienter med DMD.

3.1.2.2 Dataindsamling

Figur 10, opsummerer dataindsamlingsprocessen. Dataindsamlingen foregik mellem oktober 2018 og august 2019, og 364 respondenter fik tilsendt EQ-5D-3L-spørgeskemaet. 310 personer gennemførte screeningsspørgsmålene og 301 af disse opfyldte inklusionskriterierne i studiet. Af disse besvarede 263 (74 %) personer spørgeskemaet til fulde. Voksne med DMD besvarede selv spørgeskemaet, mens pårørende udfyldte proxy-versioner (EQ-5D-Proxy1 for børn og unge mellem 12-18 år, og EQ-5D-Y for børn og unge fra 0-11 år).



Figur 10. Flowdiagram over dataindsamlingsprocessen i Crossnohere et al. 2021.

Respondenterne anvendte landespecifikke og sprogligt tilpassede versioner af spørgeskemaet.

Af de 38 respondenter som ikke gennemførte EQ-5D-5L-spørgeskemaet havde 17 personer åbnet det og ikke besvaret nogen spørgsmål. 21 havde kun delvist besvaret spørgeskemaet. Andelen af fulde versus delvise respondenter varierede signifikant mellem lande ($p = 0,02$). Sammenlignet med delvise respondenter var en lavere andel af fulde



respondenter gående (67 % vs. 37 %, $p = 0,03$), og en højere andel var kvinder (0 % vs. 59 %, $p = 0,04$). Der blev ikke observeret yderligere forskelle mellem grupperne.

Tabel 16. Opgørelse over manglende data

Tidspunkt	HRQoL population N	Manglende N (%)	Gennemførelse N (%)
	Antal respondenter der mødte inklusionskriterierne	Antal respondenter fra hvem data mangler	Antal patienter som gennemførte EQ-D-3L-spørgeskemaet
Oktober 2018 – August 2019	301	38 (%)	263 (91 %)

3.1.2.3 Resultater

Resultaterne af studiet ses på indeksniveau i Tabel 16.

Tabel 17. EQ-5D-3L indekssværdier på tværs af de forskellige DMD-stadier

Helbredsstadie	n	Gennemsnit (SD)	P-værdi ^a
Tidlig ambulatorisk	71	0,65 (0,17)	< 0,001
Senambulatorisk	31	0,49 (0,23)	
Tidlig ikke-ambulatorisk	111	0,31 (0,20)	
Sen ikke-ambulatorisk	50	0,26 (0,16)	

^a Within-group sammenligning ved brug af x2-tests.

Medicinerådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer de anvendte spørgeskemaer (EQ-5D-5L, EQ-5D-Proxy1 og EQ-5D-Y) relevante og meningsfulde som redskab til at afspejle livskvalitetsniveauet for patienter med DMD. Det er dog vigtigt at påpege, at studiet kan have introduceret en vis risiko for selektionsbias. Dels fordi der er risiko for, at populationen i livskvalitetsanalysen matcher populationerne i VISION-DMD og FOR-DMD, og dels idet deltagerne blev rekrutteret via patientforeninger, sociale medier og via *snowballing*. Sidstnævnte kan danne grundlag for selektionsbias idet deltagere potentielt er mere engagerede eller ressourcestærke end gennemsnittet. Derudover er 75 % af data indsamlet via pårørende, hvilket yderligere kan introducere informationsbias i situationer hvor den pårørendes vurdering af patientens helbred afviger fra patientens egen vurdering. Endelig er en væsentlig begrænsning ved studiet at der kun er målt data på ét tidspunkt. Der er derfor ikke information om ændringer over tid eller med kobling til behandlinger.



3.2 Nytteværdier

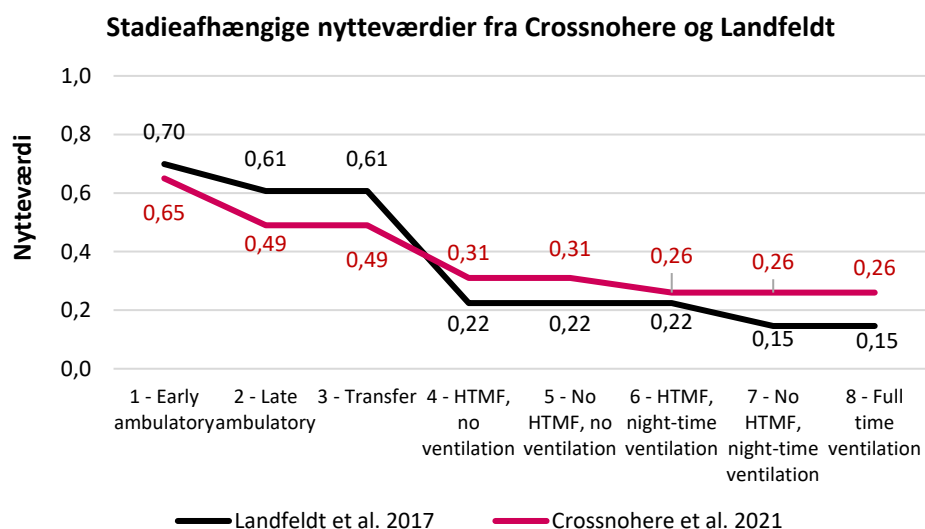
3.2.1 Stadieafhængige nytteværdier

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i VISION-DMD og FOR-DMD ikke indsamlet besvarelser med et instrument, der kan konverteres til nytteværdier. I stedet har ansøger anvendt litteraturbaserede nytteværdier baseret på EQ-5D-3L, med amerikanske præferencevægte fra Crossnohere et al. 2021 (25). Nytteværdierne er efterfølgende aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Foruden Crossnohere har ansøger inkluderet muligheden for at benytte nytteværdier fra Landfeldt et al. 2017 (26), hvor resultaterne baseres på Canadiske præferencevægte. De to studier estimerer forskellige nytteværdier på tværs af helbredsstadierne i modellen, hvilket er afspejlet i Figur 11. Ansøger har ikke haft adgang til individuelle patientdata fra de studier og har derfor ikke kunne anvende danske præferencevægte. En kort oversigt over de inkluderede studier til estimering af nytteværdier fremgår af Tabel 17.

Tabel 18. Grundlag for estimering af stadieafhængige nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-3L	US	Crossnohere et al. 2021 (25)	Studiet har til formål at vurdere egnetheden af EQ-5D som måleredskab i en patientpopulation med DMD.
HUI (v.III)	Canada	Landfelt et al. 2017 (26)	Studiet har til formål at afspejle livskvaliteten i en patientpopulation med DMD.



Figur 11. Stadieafhængige nytteværdier i modellen, baseret på studierne af Crossnohere et al. (25) og Landfeldt et al. (26)



I modellen appliceres de stadiafhængige nytteværdier ens i alle tre behandlingsarme; vamorolon og prednisolon/deflazacort. Det sker som følge af den underliggende antagelse om, at effekten af vamorolon ikke er forskellig fra prednisolon/deflazacort. I stedet er det størrelsen af fald i nytteværdi, som følge af især væksthæmning og adfærdsændringer, der er drivende for forskellen imellem behandlingerne. Der er ikke rapporteret konfidensinterval for de stadiafhængige nytteværdier i Crossnohere eller Landfelt.

3.2.2 Fald i nytteværdi

Fald i nytteværdi baseres, som nytteværdierne, på ekstern litteratur, og dækker over fald i nytteværdier pga. uønskede hændelser af særlig interesse (AESI) samt komorbiditeter.

De inkluderede fald i nytteværdi relateret til AESI inkluderer øget vægt, adfærdsændringer, Cushings syndrom, immunsuppression, mave/tarm-symptomer, diabetes, hud- og hårforandringer samt væksthæmning. Fald i nytteværdi relateret til akutte hændelser (delmængde af AESI'er) dækker over diarre, opkast, feber og hoste. Fald i nytteværdi relateret til komorbiditeter dækker over rygradskirurgi, rygradsfraktur og andre frakturer.

Som beskrevet i afsnit 2.5 er forekomsten af en lang række af de inkluderede AESI og akutte hændelser ikke statistisk forskellige mellem vamorolon, prednisolon og deflazacort. Andelen af ikke-statistisk signifikante parametre udgør ca. 9 % af den samlede forskel i sammenligningen af nytteværdi imellem lægemidlerne. Disse AESI udgår fra Medicinrådets sammenligningsgrundlaget og beskrives ikke yderligere i vurderingsrapporten.

Som beskrevet i afsnit 2.5 er der påvist reduceret væksthæmning på kort sigt, ved behandling med vamorolon. Omvendt er der ikke en entydig og statistisk signifikant forbedring af adfærdsændringer, ved behandling med vamorolon. Usikkerhederne forbundet med resultaterne vurderes i afsnit 2.5 dog at pege i vamorolons favør.

3.2.2.1 Fald i nytteværdi associeret med væksthæmning

I modellen tillægges et fald i nytteværdi relateret til væksthæmning (stunted growth) på 0,056, baseret på en værdi der afspejler ændret fysisk fremtoning (impaired physical appearance), herunder bl.a. overdreven hårvækst i ansigtet, ændret knoglestruktur i ansigtet og svær grad af asymmetri i kroppen.

Andelen af patienter, der i modellen oplever et fald i nytteværdi, er ikke baseret på data fra VISION-DMD og FOR-DMD. I stedet anvendes frekvenser fra et amerikansk retrospektivt studie af Wong et al., hvori en andel på 72 % af drenge med DMD i glukokortikoidbehandling over en periode på 6 år oplevede væksthæmning. Faldet i nytteværdi tillægges kontinuert over en tidshorisont på 10 år, baseret på en dansk klinisk ekspertvurdering, under antagelse af, at væksthæmning påvirker patienten livslangt.

Selve værdien på 0,056 er bl.a. anvendt som en del af en vurdering af metreleptin til behandling af lipodystrofi i den engelske HTA-organisation NICE. Værdien er baseret på en discrete choice experiment metodik (EQ-5D-3L), hvor et udsnit af den voksne britiske baggrundsbefolkning er blevet bedt om at vurdere den forventede påvirkning af deres



livskvalitet som følge af at opleve ændret fysisk fremtoning. Studiet anvender engelske præferencevægte. Der er ikke et konfidensinterval tilgængeligt.

3.2.2.2 Fald i nytteværdi associeret med adfærdsændringer

Adfærdsændringer appliceres i modellen som et fald i nytteværdi på 0,12, specifikt med hensyn til det at opleve irritabilitet og aggression. Andelen af patienter der tilskrives faldet i nytteværdi er i modellen funderet på data fra VISION-DMD, hvor 0 % af patienterne behandlet med vamorolon oplevede adfærdsændringer, mens 25,8 % af patienterne behandlet med prednisolon/deflazacort blev påvirket. Faldet antages at kunne tillægges som en kontinuerlig påvirkning i 18 måneder.

Værdien stammer oprindeligt fra et hollandsk studie af de Kindern et al. (28) hvori der rapporteres en hændelsesspecifik regressionskoefficient på -0,061 for milde behandlingsrelaterede bivirkninger for personer med epilepsi. Studiet har til formål at udvikle en funktion til estimering af nytteværdi for personer med epilepsi, hvor bl.a. bivirkninger til behandling af epilepsi indgår. I studiet blev svære bivirkninger arbitrært tildelt en faktor på 2, hvorfra faldet i nytteværdi på 0,12 opstår.

3.2.3 Resultater

I Tabel 19 præsenteres en samlet oversigt over nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 19. Anvendte nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Hovedanalyse			
Tidligt ambulatorisk stadie (1)	0,65 (N/R)	EQ-5D3L	Crossnohere et al. 2021
Senambulatorisk stadie (2)	0,49 (N/R)	EQ-5D3L	Crossnohere et al. 2021
Transferstadiet (3)	0,49 (N/R)	EQ-5D3L	Crossnohere et al. 2021
Hånd-til-mund funktion (HTMF) intakt, ingen behov for vejtrækningshjælp om natten (4)	0,31 (N/R)	EQ-5D3L	Crossnohere et al. 2021
Ingen HTMF, ingen behov for vejtrækningshjælp om natten (5)	0,31 (N/R)	EQ-5D3L	Crossnohere et al. 2021
HTMF intakt, behov for vejtrækningshjælp om natten (6)	0,26 (N/R)	EQ-5D3L	Crossnohere et al. 2021
Ingen HTMF, behov for vejtrækningshjælp om natten (7)	0,26 (N/R)	EQ-5D3L	Crossnohere et al. 2021
Fuldtidsventilation (8)	0,26 (N/R)	EQ-5D3L	Crossnohere et al. 2021



	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Fald i helbredsrelateret livskvalitet			
Væksthæmning	-0,056 (N/R)		NICE HST14 (metreleptin til lipodystrofi)
Adfærdsændringer	-0,12 (N/R)		de Kindern et al. 2016

Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer samlet set, at det er rimeligt at anvende data fra Crossnohere et al. (25) som repræsentation af den stadieafhængige nytteværdi i modellen. Det skyldes, at studiet med rimelighed vurderes at indfange den patientrelaterede sygdomsprogression forventet med Duchennes muskeldystrofi. En række kritikpunkter vedr. studiet er tidligere beskrevet i afsnit 3.1.2 og gentages ikke her.

Da vamorolon forventes at være ligestillet med hensyn til effekt og sygdomsprogression, i en sammenligning mod prednisolon og deflazacort, så har valg af stadieafhængige nytteværdier mindre betydning for analysens resultat, og analysens resultater vurderes samlet set at være robust overfor ændring mellem de to datasæt.

Ansøger anvender to studier som grundlag for estimering af fald i nytteværdi for hhv. væksthæmning og adfærdsændringer. Der er flere usikkerheder forbundet med disse. Den væsentligste er mangel på overførbare til situationen afspejlet i VISION-DMD og FOR-DMD. Hverken studiepopulationer eller undersøgte sygdomme har direkte sammenhæng til populationerne i de kliniske studier, eller DMD.

For væksthæmning anvendes et fald i nytteværdi baseret på ændret fysisk fremtoning. Det er ikke muligt for Medicinrådet at vurdere, om værdien reelt vil være højere eller lavere, men da værdien både er usikker og har væsentlig betydning for analysens resultat, vurderes det rimeligt at illustrere konsekvensen ved at variere værdien med +/- 20 % i en deterministisk følsomhedsanalyse.

For adfærdsændringer vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt at anvende værdien på 0,061 fra de Kindern et al. (27), men at brugen af den svære bivirkningsgrad på 0,120 potentielt er overestimeret. Medicinrådet har ikke evidens for at definere en bedre værdi for adfærdsændringer, og værdien på 0,120 bibeholdes derfor i Medicinrådets hovedanalyse. Da resultaterne vedr. adfærdsændringer ikke entydigt konkluderer en fordel for vamorolon (se afsnit 2.5.4), og da nytteværdiens plausibilitet både er uvis og har væsentlig betydning for analysens resultat, vurderes det rimeligt at afspejle konsekvenserne af at ekskludere adfærdsændringers indflydelse på resultaterne, i en deterministisk følsomhedsanalyse.

En væsentlig strukturel usikkerhed i modellen er metodikken bag estimering af fald i nytteværdi. I modellen tillægges fald i nytteværdi hver eneste gang en patient oplever en bivirkning i hele modellens tidshorisont, hvilket ikke svarer til ansøgers beskrivelse i afsnit 3.2.2, hvor bivirkningerne er angivet som tidsafgrænsede hændelser med en



bivirkningsfrekvens baseret på VISION-DMD. Konsekvensen for analysen er, at fald i nytteværdi overestimeres for komparator – og vamorolons gavnlige effekt på bivirkningerne ligeså.

Medicinrådet har henvendt sig til ansøger med henblik på, at få fejlen rettet, og ansøger har efterkommet Medicinrådets forespørgsel således at tillæg af nytteværdi estimeres på en mere plausibel og metodisk robust måde.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med vamorolon sammenlignet med de to glukokortikoider prednisolon og deflazacort.

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb, idet der ikke foreligger evidens for, at patienter behandlet med vamorolon vil opleve et sygdomsforløb, der afviger fra patienter behandlet med prednisolon eller deflazacort. Den væsentligste kliniske forskel mellem de tre behandlinger kan være vamorolons evne til potentielt at reducere andelen af bivirkninger oplevet i sygdomsforløbet, særligt med hensyn til adfærdsændringer og vækst. Usikkerhederne forbundet med vamorolons langsigtede evne til at reducere andelen af adfærdsændringer og væksthæmning kan undersøges via deterministiske følsomhedsanalyser.

4.1 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 4 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 50 år. I både VISION-DMD og FOR-DMD var gennemsnitsalderen ca. 5,4 år.

Ansøger anvender en cykluslængde på en måned, og der anvendes halvcyklus-korrektion, fordi det vurderes at reducere usikkerheden forbundet med tidspunktet en patient overgår fra ét stadie til et andet.

Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, aldersjustering af nytteværdier og justering for baggrunds dødelighed, i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser i analysen idet disse er i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, men ændrer dog tidshorisonten til 96 år, med henblik på at afspejle det fulde billede ift. omkostninger og effekter i modellen.



4.2 Model

4.2.1 Datagrundlag

Analysen er kun i begrænset omfang baseret på de to studier VISION-DMD og FOR-DMD, da disse primært danner baggrund for ansøgers antagelse om, at vamorolon, prednisolon og deflazacort kan antages at være ens i forhold til klinisk effekt (se evt. afsnit 2.4 vedr. sammenligning af effekt). Analysen baseres i stedet på en kombination af flere eksterne kilder til modellering af patienters sygdomsforløb. Individuel patientdata fra Critical Path Institute (C-Path) Duchenne Regulatory Science Consortium (D-RSC) database (28) danner grundlag for beregning af transitionssandsynlighederne i modellen, der er nærmere beskrevet i afsnit 4.

Data vedrørende bivirkningsfrekvenser baseres til dels på VISION-DMD og FOR-DMD, dels på ekstern litteratur og dels på antagelser om ligestyrke mellem vamorolon og prednisolon samt deflazacort, hvor data mangler. Det er særligt ansøgers forventninger til reducerede bivirkninger vedrørende adfærdsændringer og væksthæmning som er afgørende for vamorolons værdi i forhold til prednisolon og deflazacort. Data vedrørende forventningerne til væksthæmning stammer fra et eksternt studie anvendt i NICE's vurdering af melatreptin til behandling af lipodystrofi (29), mens data vedrørende adfærdsændringer stammer fra et hollandsk studie, hvor livskvaliteten for op til 11 helbredsstadier forbundet med epilepsi blev forsøgt estimeret (27).

Ansøger anvender derudover også ekstern litteratur (25) som udgangspunkt for estimering af stadiafhængige nytteværdier, baseret på EQ-5D-3L-værktøjet (se evt. afsnit 3.2 vedr. nytteværdier).

Da sygdomsforløbet for vamorolon, prednisolon og deflazacort-behandlede er antaget ens ift. klinisk effekt, men forskellig i forhold til behandlingsvarighed og bivirkningsprofilerne, har brugen af ekstern data særlig betydning for sammenligningen af fald i nytteværdi som følge af adfærdsændringer og væksthæmning.

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

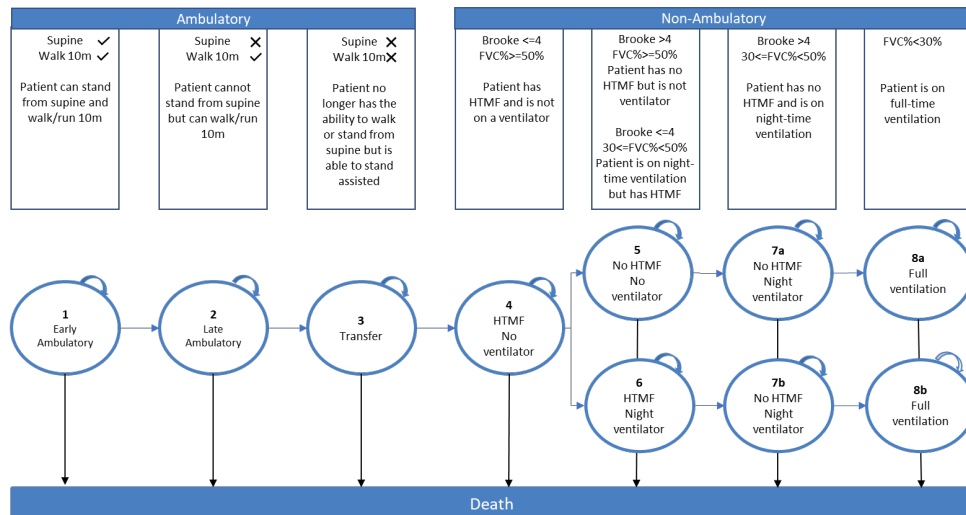
Ansøgers model er en naturhistorisk Markov-model, der er specifikt udviklet til at afspejle sygdomsforløbet for personer med Duchennes muskeldystrofi. Modellen er udviklet via Project HERCULES (Health Research Collaboration United in Leading Evidence Synthesis), som er et multinationalt samarbejde anført af Duchenne UK, i samarbejde med en række patientforeninger, HTA-organisationer og virksomheder.

Modellen er præsenteret i Figur 12 og indeholder 9 overordnede stadier. Modellen afspejler sygdomsprogression fra de ambulatoriske (stadie 1-4) til de ikke-ambulatoriske stadier (stadie 5-8), inklusive risikoen for død (stadie 9). Omkostninger, nytteværdier og fald i nytteværdier tillægges stadiespecifikt.

Alle patienter indtræder i modellen i stadie 1, tidlig ambulatorisk behandling. Efter stadie 4 følger patienterne ét af to progressionsspor, afhængigt af, hvilken funktion de mister først; hånd-til-mund funktionen (stadie 5) eller evnen til selv at trække vejret om natten



(stadie 6). Patienterne kan ikke overgå fra stadie 5 til 6 eller omvendt. Der er forskellige transitionssandsynligheder afhængigt af, hvilket progressionsspor (a eller b) patienterne følger, men nytteværdier og omkostninger tilskrevet i stadierne 7a vs. 7b samt 8a vs. 8b, er ens. Patienter kan gå fra et dårligere helbredsstadie til et mildere stadie.



Figur 12. Modelstruktur anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet vurderer at den naturhistoriske model er brugbar som grundlag for modellering af sygdomsforløbet for personer med Duchennes muskeldystrofi. Modellen afspejler med rimelighed progressionen fra et ambulatorisk forløb til et ikke-ambulatorisk forløb, med relevante kliniske milepæle som markører for helbredsstadierne forskelle og sværhedsgrader.

4.2.3 Transitionssandsynligheder

Transitionssandsynligheder

Baseret på ansøgers antagelse om klinisk ligeværdighed antages transitionssandsynlighederne for vamorolon, prednisolon og deflazacort-behandlede ligeledes at være identiske. C-Path D-RSC-databasen danner basis for beregningerne af transitionssandsynligheder. 80 % af patienterne i databasens kohorte modtog behandling med kortikosteroider som standardbehandling.

Datagrundlaget til beregning af transitionssandsynligheder er begrænset af:

- Et lavt antal transitioner observeret til og fra transferstadiet (stadie 3).
- Ingen data vedr. transition til det første ikke-ambulatoriske stadie (stadie 4) og fra stadie 4 til de to efterfølgende ikke-ambulatoriske stadier (stadie 5 og 6).

Ansøger argumenterer for, at en mulig årsag kan være, at for at blive grupperet til helbredsstadie 3 og 4 skulle patienten have en NSAA-score på hhv. 1 eller 0. Hvis patienten blev vurderet at være ikke-ambulatorisk er NSAA-scoren potentielt ikke blevet evalueret.



På grund af det begrænsede datagrundlag til afgrænsningen af helbredstilstandene blev transitionssandsynlighederne i modellen baseret på en systematisk indsamling af data blandt engelske klinikere, patienter og deres pårørende. Data vedrørende patienternes alder ved ind- og udtræden af de enkelte helbredstilstande dannede basis for simulering af individuelle patientforløb. Disse data blev brugt som supplement til observerede data ved estimering af, hvor hurtigt patienterne overgik fra et stadie til det næste.

Modellen anvender fast transitionssandsynlighed for overgange op til tidspunktet for fuldtidsventilation, og en stykvis eksponentiel fordeling for overgange fra fuldtidsventilation til død, så der kan tages højde for øget dødelighed efter 30-årsalderen. Resultaterne af transitionssandsynlighederne blev opdelt på patienter under og over 30 år. De eksakte sandsynligheder fremgår af Tabel 27 og Tabel 28 i bilag 9.1.

Modelleret sygdomsforløb

I Figur 15, Figur 16 og Tabel 21 ses hhv. andelen af patienter i modellens helbredsstadier over tid, for både vamorolon, prednisolon og deflazacort-behandlede, samt den modellerede behandlingsvarighed og gennemsnitlige varighed af modelstadierne.

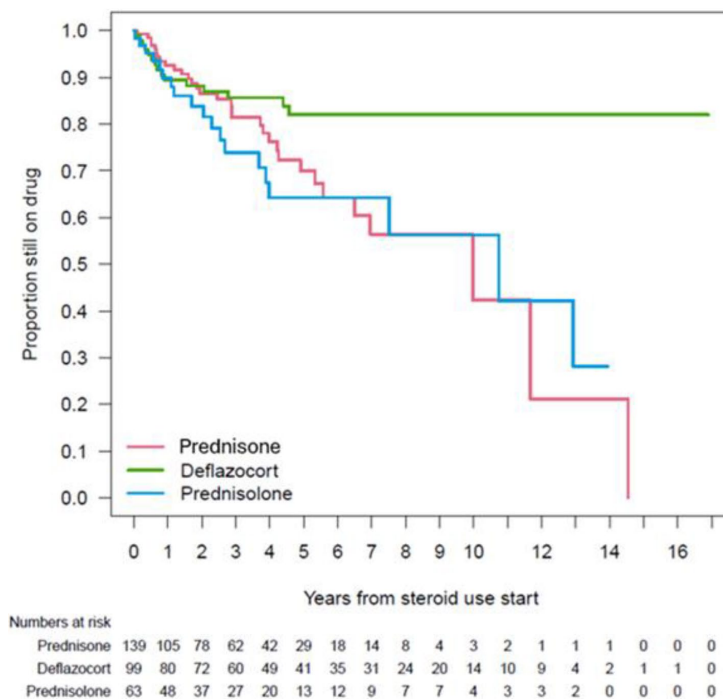
I modellen estimeres en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 6,2 år for vamorolon, 10,2 år for prednisolon og 21,8 år for deflazacort, baseret på to forskellige datasæt.

For vamorolon baseres den ekstrapolerede behandlingsvarighed på 48 ugers data fra VISION-DMD (Tabel 19), hvor data ved baseline, uge 24 og uge 48 indgår som udgangspunkt for anvendelsen af "forøgelse"-funktionen i Microsoft Excel. Dermed fremskriver behandlingsvarighed i modellens tidshorisont med en eksponentiel udvikling.

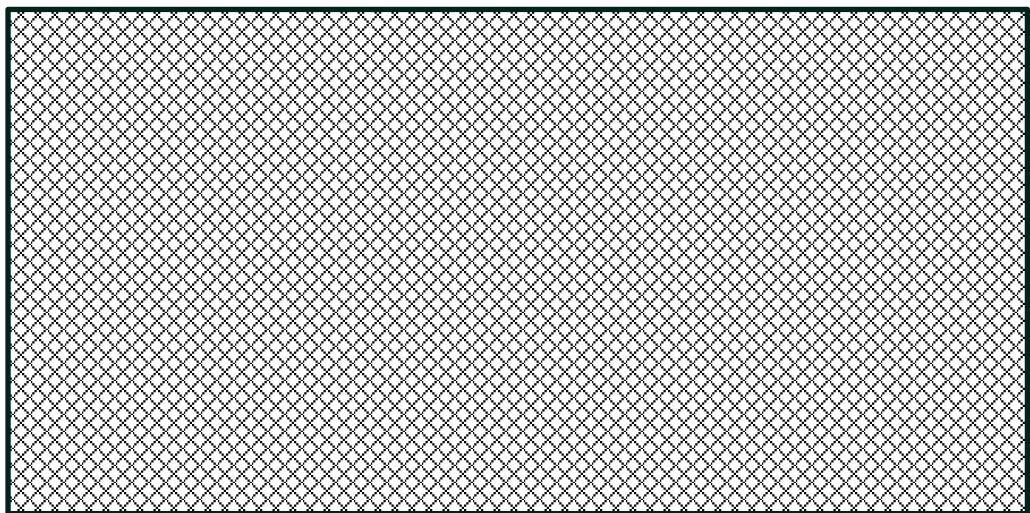
For prednisolon og deflazacort anvendes data fra CINRG-registeret, se Tabel 20 og Figur 13. CINRG (The Cooperative International Neuromuscular Research Group) er verdens største prospektive naturhistoriske database for personer med DMD. Registeret benyttes som udgangspunkt for modellering af behandlingsvarighed over tid. Ansøger har ikke indsendt data vedrørende behandlingsvarighed og dosisjusteringer i VISION-DMD og FOR-DMD.

Tabel 20. Andel patienter i behandling med vamorolon i VISION-DMD sammenlignet med andel patienter i behandling med prednisolon og deflazacort i CINRG-databasen

Tidspunkt	Andel patienter i behandling		
	Vamorolon (VISION-DMD)	Prednisolon (CINRG-database)	Deflazacort (CINRG-database)
Baseline	100 %	100 %	100 %
24 uger	93 %	95 %	94 %
48 uger	87 %	90 %	89 %
72 uger	-	86 %	89 %
96 uger	-	84 %	88 %
120 uger	-	79 %	87 %
144 uger	-	74 %	86 %



Figur 13. CINRG-data over behandlingsstop for prednisolon (rød/blå) og deflazacort (grøn)



Figur 14. Ekstrapolerede behandlingsvarigheder for vamorolon, prednisolon og deflazacort i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder

Behandlingsvarighed

I ansøgers hovedanalyse anvendes en forsimplet ekstrapoleringsfunktion (eksponentiel udvikling) som udgangspunkt for ekstrapoleringen af data vedrørende behandlingsvarighed. Medicinrådets metodevejledning tilsiger, at standard parametriske fordelinger er udgangspunktet for ekstrapolering af forløbsdata fra kliniske studier, og derfor har ansøger i sin hovedanalyse introduceret metodemæssig usikkerhed.



Datagrundlaget, der danner udgangspunkt for ekstrapoleringen, er dog, særligt for vamorolon, baseret på en kort opfølgningsperiode (48 uger) med få patienter (n=28). Medicinrådet anerkender, at dette er en præmis for mange sjældne sygdomme, men konsekvensen for analysen er, at der uanset tilgang til ekstrapolering er betydelig usikkerhed forankret i estimeringen af behandlingsvarighed ud over studiets opfølgningsperiode.

Medicinrådet har henvendt sig til ansøger, for at bede om en uddybende forklaring på, hvorfor behandlingsvarigheden med vamorolon forventes at være forskellig fra prednisolon (eller deflazacort). Ansøger begrundet forskellen med en argumentation om, at der er modelleret behandlingsvarighed på baggrund af VISION-DMD og CINRG-studiet, idet disse studier repræsenterer den bedst tilgængelige evidens for de specifikke behandlinger. Ansøger har derudover inkluderet en scenarieanalyse, hvori behandlingsvarighederne for vamorolon og deflazacort bringes tættere på prednisolon-niveauet i CINRG-studiet.

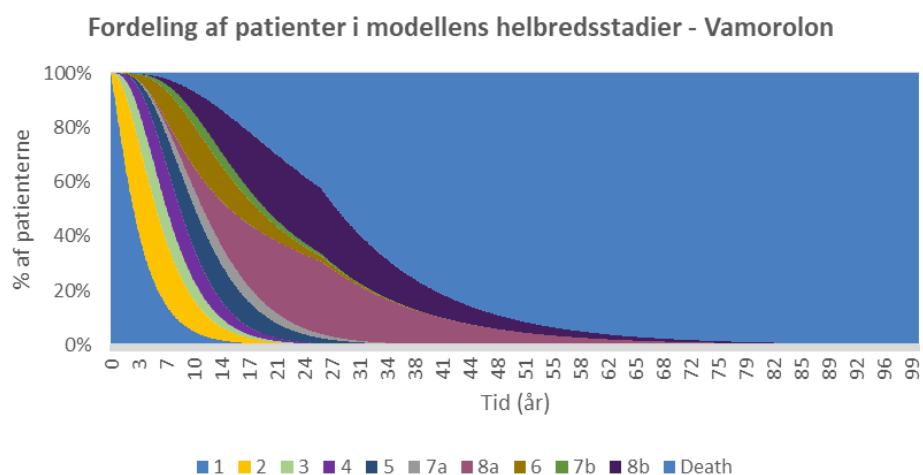
Medicinrådet vurderer det ikke klinisk plausibelt at antage, at vamorolons forventede livgeværdighed ift. effekt opnås ved kortere behandlingstid end hverken prednisolon eller deflazacort. Medicinrådet vurderer, at det kan være rimeligt at forvente, at behovet for vamorolon kan reduceres over tid, for eksempel efter puberteten, hvis man alene forholder sig til reduktioner i væksthæmning. Det ændrer dog ikke ved, at der fortsat vil være behov for livslang behandling for at opnå vedvarende sygdomskontrol. Medicinrådet anlægger på denne baggrund en antagelse om, at gennemsnitlig behandlingsvarighed for alle tre lægemidler i analysen er tilsvarende CINRG-datasættet for deflazacort på ca. 22 år. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets vurdering af klinisk praksis, hvor lægemidlerne gives så længe patienten er i live og i stand til, at modtage behandling.

Medicinrådet gør opmærksom på, at der fortsat er væsentlig usikkerhed forbundet med den reelle behandlingsvarighed med lægemidlerne. Da denne parameter har væsentlig betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet en kritisk følsomhedsanalyse hvori behandlingsvarigheden for behandlingerne sættes til 10 år (ansøgers antagelse vedr. prednisolon-behandling baseret på CINRG-datasættet).

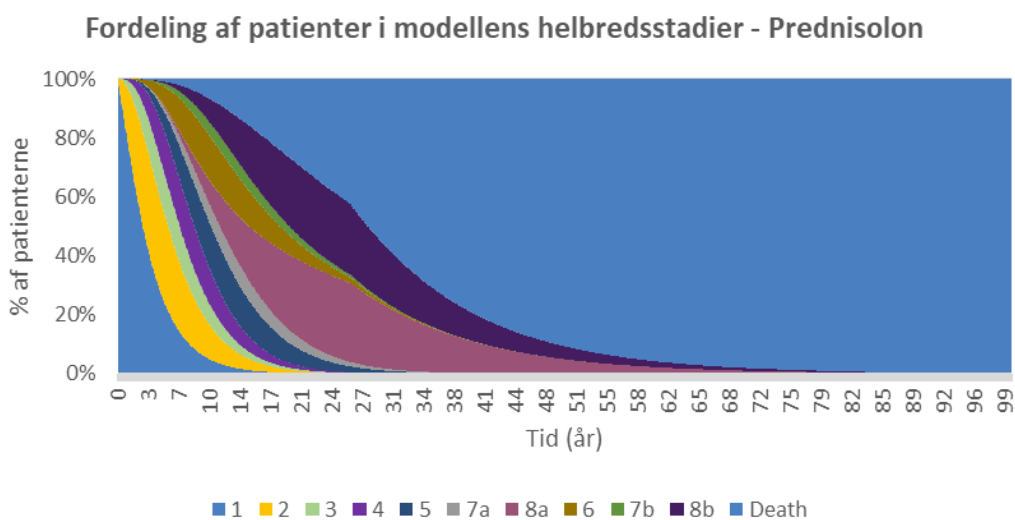
Levetidsgevinst

Ansøger modellerer en forskel i sygdomsprogression og mortalitet via helbredsspecifikke mortalitetsrater fra det naturhistoriske datagrundlag, hvilket giver en levetidsgevinst for vamorolon da reduktion af bivirkninger kobles til en forventning om forlænget tid i de enkelte helbredsstadier og dermed en samlet set lavere mortalitetsrate. En effekt af vamorolon på patienternes mortalitetsrate eller sygdomsprogression er dog ikke dokumenteret i en sådan grad, at Medicinrådet vurderer antagelsen rimelig. Af denne grund sættes sygdomsprogressionen (transitionssandsynlighederne) til at være ens imellem vamorolon og de to komparatorer, hvilket betyder at levetidsgevinsten er 0 år.

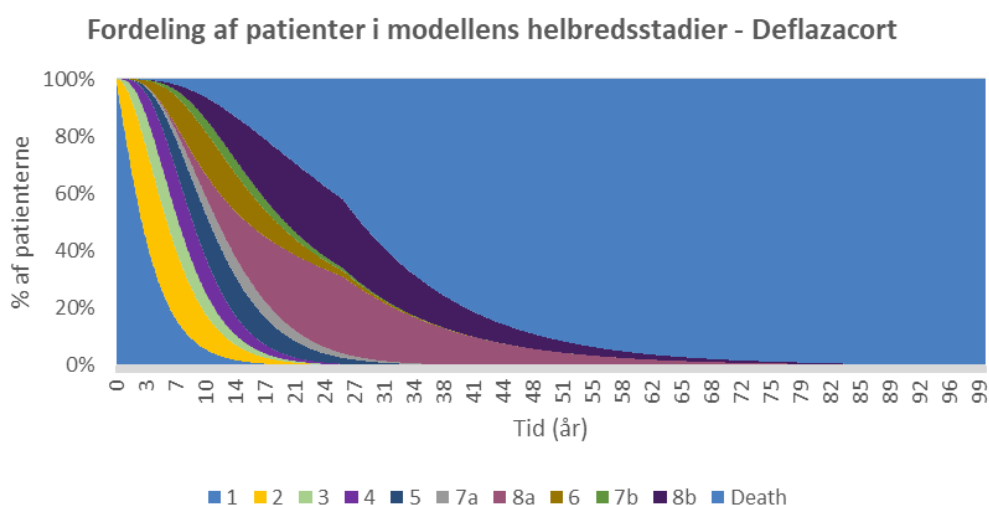
Medicinrådets modeloutput



Figur 15. Fordeling af patienter i modellens helbredsstadier for vamorolon-behandlede i Medicinrådets hovedanalyse



Figur 16. Fordeling af patienter i modellens helbredsstadier for prednisolon-behandlede i Medicinrådets hovedanalyse



Figur 17. Fordeling af patienter i modellens helbredsstadier for deflazacort-behandlede i Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 21. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadijerne i Medicinrådets hovedanalyse (tid angivet i antal år)

Behandling	TOT	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7a-b	S8-ab
Vamorolon	22,3	3,9	2,8	1,3	1,6	2,2	2,1	1,7	14,1
Prednisolon	22,3	3,9	2,8	1,3	1,6	2,2	2,1	1,7	14,1
Deflazacort	22,3	3,9	2,8	1,3	1,6	2,2	2,1	1,7	14,1

Note: S = stadie. 1= Early ambulatory, 2 = Late ambulatory, 3 = Transfer, 4= HTMF no ventilator, 5 = No HTMF no ventilator, 6 = HTMF night ventilator, 7ab = No HTMF night ventilator, 8 = Full ventilation.

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Ansøger inkluderer ikke omkostninger forbundet med administration af vamorolon, prednisolon og deflazacort på hospitalet, idet det antages, at oral medicinering kan håndteres af patienten selv i eget hjem. Ligeledes medregnes omkostninger til efterfølgende behandling heller ikke, idet behandling med vamorolon, prednisolon og deflazacort er de eneste behandlingsalternativer og gives livslangt. Endelig har ansøger ikke medregnet patientomkostninger, idet det samlede sygdomsforløb på hospitalet antages at være ens for patientpopulationerne. Medicinrådet vurderer eksklusionerne rimelige i sammenligningen. Det er derfor særligt omkostninger relateret til vamorolon, som har betydning for analysens resultat.



4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for vamorolon, prednisolon og deflazacort som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.3. Dosis er vægtafhængig, og ansøger anvender derfor danske vægtdata for hvert alderstrin i perioden 4-18 år til estimering af lægemiddeldosis (30). Personer over 18 år antages at have en gennemsnitsvægt på 71,3 kg. Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af vamorolon, idet ansøger vurderer, at en åbnet beholder med vamorolon må forventes at blive brugt til fulde indenfor holdbarhedsgrænsen på 3 måneder. Ansøger antager ligeledes, at der ikke er lægemiddelspild forbundet med prednisolon og deflazacort, idet behandlingen er tabletbaseret og livslang.

Ansøger antager yderligere, at behandlingerne indledningsvist gives på baggrund af den anbefalede dosis, men efterfølgende kan nedtitreres. For vamorolon antages det, at 10 % af patienterne dosisreduceres (fra 6 mg/kg til 4 mg/kg) efter 6 måneder, idet man i VISION-DMD oplevede meget få behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE) i opfølgningstiden. Samtidigt antages effekten af vamorolon at være bibeholdt, efter dosisreduktionen.

Ansøger baserer startdosis for prednisolon og deflazacort på beskrivelsen i afsnit 2.3.3, men benytter derfra ikke længere VISION-DMD-studiet som udgangspunkt for dosisestimering, men i stedet observationsdata fra CINRG-studiet som udgangspunkt for at modellere dosis som forventet udenfor et studie-setup. I CINRG-studiet er den observerede gennemsnitlige dosis ift. alder på 0,35 mg/kg (mod 0,75 mg/kg som startdosis). I tilknytning hertil antages det, for både prednisolon og deflazacort, at ethvert fald i dosis på 1 % giver et fald i effekt på 1 %. Akkumuleret over hele modellens tidshorisont svarer dette til en gennemsnitlig dosis- og effektreduktion på 41 %.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlige problemstillinger forbundet med ansøgers tilgang til estimering af lægemiddelomkostninger.

I VISION-DMD var forekomsten af TEAE lav, hvilket ansøger vurderer er et rimeligt grundlag for at antage, at 10 % af patienterne som behandles med vamorolon bliver reduceret fra 6 mg til 4 mg efter 6 måneder, samtidigt med, at den fulde effekt af behandlingen bibeholdes. Da ansøger i VISION-DMD ikke oplyser om hvor stor en andel af patienterne der oplevede en dosisreduktion, og der ikke findes data fra studiet, der viser, om effekten blev bibeholdt ved en dosis på 4 mg, kan Medicinrådet ikke verificere eller anvende denne antagelse. Grundlaget for Medicinrådets hovedanalyse er derfor, at alle patienter behandlet med vamorolon er behandlet med 6 mg i hele forløbet.

Samme begrænsning er gældende for prednisolon- og deflazacort-behandlede. Der findes ikke data vedrørende dosisreduktion i VISION-DMD og FOR-DMD. Ansøger vælger i stedet valgt at anvende data fra CINRG-databasen, hvilket udgør et fornuftigt RWE-baseret sammenligningsgrundlag, men som ikke fortæller noget om dosis over tid i de kliniske studier hvorfra ansøgningens effekt- og sikkerhedsdata stammer fra. Det er med andre



ord ikke muligt for Medicinrådet at foretage en meningsfuld sammenligning mellem data fra VISION-DMD, FOR-DMD og CINRG-studiet, og dermed verificere ansøgers antagelser.

I tillæg hertil er der, på baggrund af ekstern litteratur (26), indlejret en antagelse om et lineært dosis-effekt-sammenhæng, så 1 % dosisreduktion = 1 % effektreduktion. Medicinrådet er bevidst om, at der i litteraturen er påvist en sammenhæng imellem dosisreduktion og effekt, men vurderer at en antagelse om en lineært sammenhæng i bedste fald er en forsimpning.

Konsekvensen af dels at anvende RWE-data som udgangspunkt for behandlingsvarighed og dosis, og dels at indlejre en dosis-effekt-sammenhæng for prednisolon, er negligerbar ift. lægemiddelomkostningerne, men betydende ift. effektestimeringen. I modellen er det muligt at fjerne antagelsen om dosis-effekt-sammenhæng for prednisolon, hvilket Medicinrådet vurderer er relevant at afspejle konsekvensen af, i en følsomhedsanalyse.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 22.

Tabel 22. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse ([februar, 2026])

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Vamorolon	40 mg/ml	100 ml oral suspension		Amgnos
Prednisolon	25 mg	100 stk		Amgnos
Deflazacort	6 mg	60 stk		Amgnos

*vamorolon er angivet med apotekets indkøbspris da der ikke er forhandlet en rabat mellem Amgnos og lægemiddelvirksomheden på vurderingstidspunktet.

4.3.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger anvender ekstern litteratur (Landfelt et al. (26)) som grundlag for estimering af de direkte monitoreringsomkostninger i analysen. Studiet er foretaget med udgangspunkt i det engelske sundhedsvæsen, og danner basis for en opgørelse af omkostninger på tværs af de enkelte helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger beskriver, at brugen af ekstern litteratur sker som en konsekvens af, at det ikke har været muligt at estimere omkostninger for de enkelte helbredsstadier i en dansk kontekst.

Ansøger tillægger de samme omkostninger til alle tre behandlinger. Derved estimeres omkostningerne pr. cyklus som en funktion af andelen af patienter i hver behandlingsarm der befinder sig i hvert stadie til en given tid. Endelig har ansøger konverteret omkostningerne til danske kroner (jan-2025).

Tabel 23. Omkostninger til sygdomshåndtering i modellen

Helbredsstadie	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Early ambulatory	Årlig omkostning	110.874	Landfeldt et al., 2017



Helbredsstadie	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Late ambulatory		116.278	
Transfer		171.351	
HTMF, no ventilator		171.351	
No HTMF, no ventilator		286.694	
HTMF, night ventilator		329.506	
No HTMF, night vent		329.506	
Full time ventilation		378.137	

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet gør opmærksom på de åbenlyse begrænsninger forbundet med at overføre omkostninger fra ét sundhedsvæsen til et andet, uden forudgående kvalificering af data. Medicinrådet påpeger, at det engelske sundhedsvæsen relativt til det danske har større erfaring med diagnosticering, behandling og monitorering af personer med Duchennes muskeldystrofi, men at det danske sundhedsvæsen kan betragtes som ligeværdigt i forhold til niveauet af sundhedsydelser.

På baggrund af dette, og fordi omkostningerne til monitorering forventes at være ens på tværs af alle behandlinger, anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

4.3.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med vamorolon, prednisolon og deflazacort. Specifikt har ansøger inkluderet omkostninger for moderate eller svære bivirkninger af særlig interesse (m/sAESI). Disse dækker over brud på rygsøjlen, andre knoglebrud, øget vægt, adfærdssændringer, Cushings syndrom, nedsat immunforsvar, gastrointestinale symptomer, diabetes, hud- og hårforandringer samt væksthæmning. Alle bivirkningsfrekvenser – fraset andre knoglebrud og væksthæmning – er baseret på 24-ugers data fra VISION-DMD.

Som beskrevet i afsnit 2.5 er en lang række af de inkluderede AESI ikke statistisk signifikant forskellige imellem vamorolon og prednisolon/deflazacort. Af den grund udgår disse, med undtagelse af væksthæmning, adfærdssændringer og rygradsrelaterede hændelser.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster fra 2025.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet henviser til, at forskellen i de inkluderede AESI og akutte hændelser ikke er statistisk signifikante, med undtagelse af data vedr. væksthæmning og potentielt



adfærdsændringer. Det er muligt, at der på sigt vil kunne dokumenteres en forskel i resten af bivirkningsprofilen, men med det eksisterende datagrundlag er der ikke basis for at indregne en forskel i fremkomsten af Cushings syndrom, øget vægt, nedsat immunforsvar, gastrointestinale symptomer, diabetes, rygradsrelaterede bivirkninger samt hud- og hårforandringer.

Reduktionen af adfærdsændringer har, sammen med reduktion i væksthæmning, afgørende betydning for analysens resultat. Jævnfør afsnit 2.5.4 vurderes det rimeligt at bibeholde bivirkningsomkostningerne til adfærdsændringer, idet den usikkerhed der er forbundet med parameteren belyses i Medicinrådets følsomhedsanalyse vedr. fald i nytteværdi pga. adfærdsændringer, beskrevet i afsnit 3.2.6.

Endelig er det muligt at andelen af patienter behandlet med prednisolon og deflazacort, reelt har en højere frekvens af væksthæmning end VISION-DMD afspejler. Medicinrådet anvender ansøgers 72 % men finder det relevant at afspejle en følsomhedsanalyse hvor 100 % af patientpopulationen er påvirket af væksthæmning. Det er dog vigtigt i den sammenhæng at bemærke, at der er andre faktorer foruden prednisolon som kan påvirke væksthæmningen som opleves i dansk klinisk praksis.

I Tabel 24 ses de omkostninger som indgår i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 24. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Vamorolon	Prednisolon/ deflazacort	Enhedsomk. [DKK]	Kilde
Adfærds- ændringer	21,4 %	32,3 %	26.633	19MA98, Sindslidelser hos børn
Væksthæm- ning	0 %	72 %	567	10MA98, MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, hver fjerde måned (2.267 kr/4)



4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Tidshorisont	50	96	Afsnit 4.1
Behandlingsvarighed for vamorolon-behandlede	Ekstrapoleret pga. 48-ugers data fra VISION-DMD	Alle lægemidlers behandlingsvarigheder ekstrapoleres jf. deflazacorts behandlingslængde i CINRG (ca. 22 år)	Afsnit 4.2.3
Andel vamorolon-behandlede patienter der nedtitrerer fra 6 mg til 4 mg efter 6 måneder	10 %	0 %	Afsnit 4.3.1
AESI-bivirkninger medtaget i analysen	Moderate/Svære AESI	Alle AESI (kun for væksthæmning og adfærdsændringer)	Afsnit 4.3.3
Inkludering af omkostninger og fald i nytteværdi for AESI der ikke er statistisk signifikante i VISION-DMD	Inkluderet	Ekskluderet (Adfærdsændringer bibeholdes. Direkte og indirekte sammenligning peger i hver sin retning)	Afsnit 4.3.3

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon vs. prednisolon

I Medicinrådets hovedanalyse mellem vamorolon og prednisolon, som præsenteres i Tabel 26, estimeres de inkrementelle omkostninger til [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten estimeres til 0,4 QALY. Det resulterer i en ICER på [REDACTED] DKK per QALY.



Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon sammenlignet med prednisolon, diskonterede tal

	Vamorolon	Prednisolon	Forskel
Lægemiddelomkostninger			
Bivirkningshåndtering	123.811	214.849	-91.038
Monitoreringsomkostninger	4.359.540	4.359.540	-
Totale omkostninger			
Totale leveår	29,6	29,6	0,0
Totale QALY	5,8	5,3	0,4
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			Beregnet med AIP: 18.121.793 Beregnet med SAIP:

4.5.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon vs. deflazacort

I Medicinrådets hovedanalyse mellem vamorolon og deflazacort, som præsenteres Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon sammenlignet med deflazacort, diskonterede tal, estimeres de inkrementelle omkostninger til DKK, mens QALY-gevinsten estimeres til 0,42 QALY. Det resulterer i en ICER på DKK per QALY.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, vamorolon sammenlignet med deflazacort, diskonterede tal

	Vamorolon	Deflazacort	Forskel
Lægemiddelomkostninger			
Bivirkningshåndtering	103.565	205.391	-101.826
Monitoreringsomkostninger	4.345.214	4.345.214	-
Totale omkostninger			
Totale leveår	29,7	29,7	0,0
Totale QALY	5,9	5,4	0,5
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			Beregnet med AIP: 15.385.155 Beregnet med SAIP:



4.5.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådet har gennemført en række deterministiske følsomhedsanalyser ifm. vurderingen af vamorolon til Duchennes muskeldystrofi, bl.a. ift. nytteværdiniveauet for væksthæmning, nytteværdiniveauet for adfærdsændringer og behandlingsslængden af vamorolon.

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, vamorolon sammenlignet med prednisolon, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultat af hovedanalysen			0,4		
Ændring i nytteværdi for væksthæmning (0,056)	+ 20 % (0,067)	Usikker, baseret på ekstern litteratur	0,6		
	- 20 % (0,045)		0,3		
Vamorolons effekt på adfærdsændring	Ingen effekt (forbedring) på faldet i nytteværdi	Usikkert klinisk grundlag for at antage effekt	0,3		
Behandlingsvarighed for vamorolon	Antages at være 10,3 år (vækstperioden)	Mangel på dokumentation vedr. behandlings-varighed af vamorolon	0,5		

Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, vamorolon sammenlignet med deflazacort, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,5		
Ændring i nytteværdi for væksthæmning (0,056)	+ 20 % (0,067)	Usikker, baseret på ekstern litteratur	0,6		
	- 20 % (0,045)		0,3		
Vamorolons effekt på	Ingen effekt (forbedring)	Usikkert klinisk	0,3		



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
adfærdsvanskelighed	på faldet i nytteværdi	grundlag for at antage effekt			
Behandlingsvarighed for vamorolon	Antages at være 10,3 år (vækstperioden)	Mangel på dokumentation vedr. behandlingsvarighed af vamorolon	0,5		

Probabilistiske følsomhedsanalyser

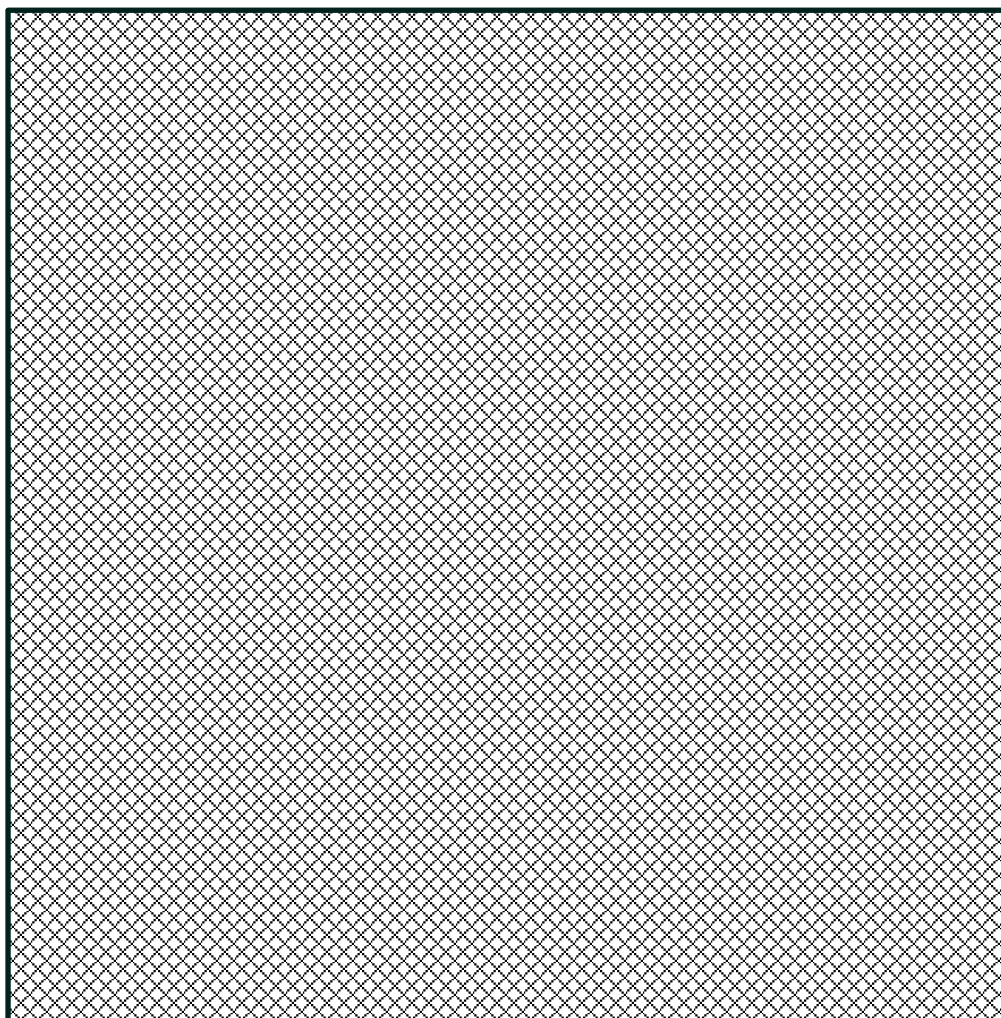
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst vises som fordelingen af inkrementelle omkostninger på tværs af simuleringerne i et histogram. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre:

- Gennemsnitsvægt relativt til alder
- Transitionssandsynligheder mellem sygdomsstadier
- Hazard ratio for progression og mortalitet
- Varighed af behandlingseffekt
- Incidens, varighed og fald i nytteværdier for bivirkninger og AESI
- Nytteværdier i de enkelte helbredsstadier

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.

Sammenligning mod prednisolon

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse i sammenligningen mellem vamorolon og prednisolon fremgår af Figur 18.

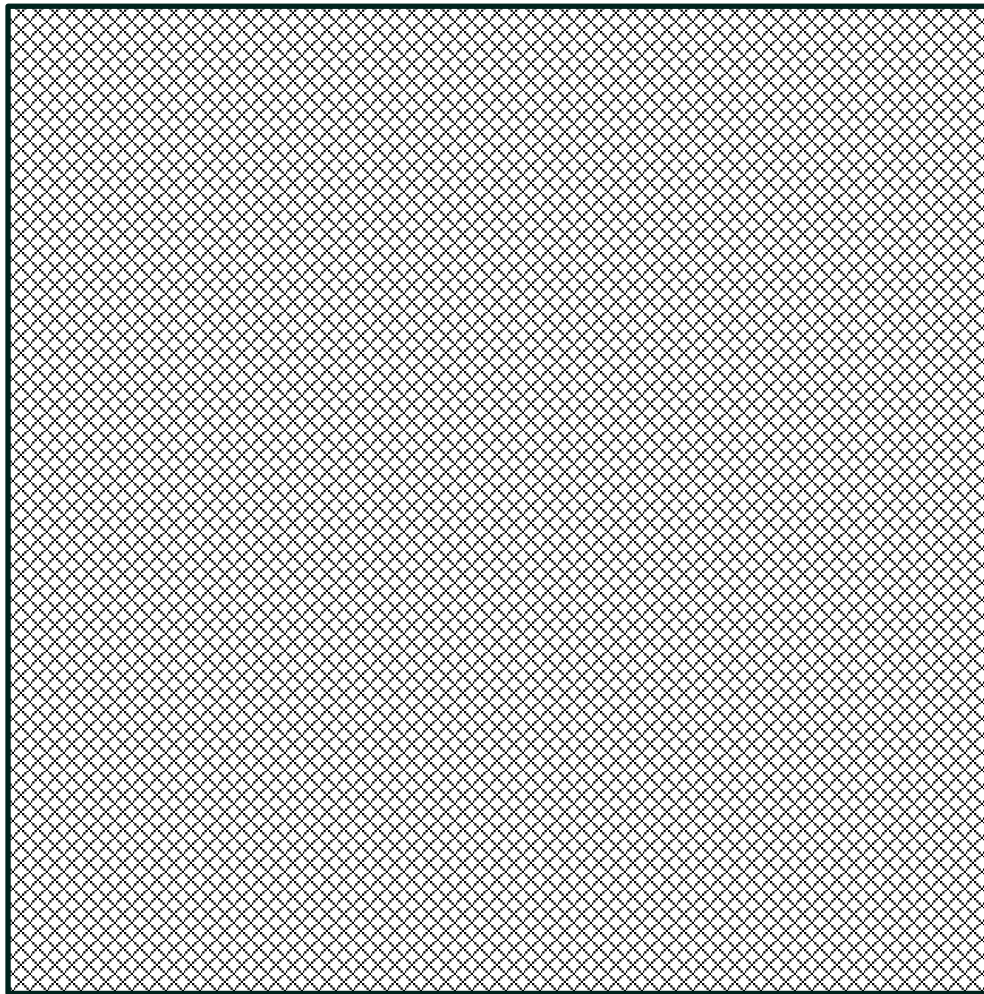


Figur 18. CE-plan for sammenligningen mellem vamorolon og prednisolon

Resultatet i Figur 18 viser, at der væsentlig usikkerhed forbundet med parametrene som påvirker både QALY-gevinsten og de samlede inkrementelle omkostninger, men at de største usikkerheder relaterer sig til effekten af vamorolon. Det ses ved, at QALY-gevinsten kan spænde mellem ca. 0,2-0,8 og omkostningerne mellem [REDACTED]. Trods usikkerheden befinder alle resultaterne sig i den øverste højre kvadrant af CE-planet. Vamorolon [REDACTED] [REDACTED] og en figur præsenteres derfor ikke.

Sammenligning mod deflazacort

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse i sammenligningen mellem vamorolon og prednisolon fremgår af Figur 19.



Figur 19. CE-plan for sammenligningen mellem vamorolon og deflazacort

Resultatet i Figur 19 viser, at der væsentlig usikkerhed forbundet med parametrene som påvirker både QALY-gevinsten og de samlede inkrementelle omkostninger, men at de største usikkerheder relaterer sig til effekten af vamorolon. Det ses ved, at QALY-gevinsten kan spænde mellem ca. 0,2-0,8 og omkostningerne mellem [REDACTED]. Det lidt lavere spænd i omkostninger, relativt til det præsenteret i Figur 18, kan henføres til øgede lægemiddelomkostninger for deflazacort, sammenlignet med prednisolon. Trods usikkerheden befinder alle resultaterne sig i den øverste højre kvadrant af CE-planet. Vamorolon [REDACTED] [REDACTED] og en figur præsenteres derfor ikke.



5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger vurderer at der er 180 patienter der vil være dækket af indikationen til behandling med vamorolon, baseret på prævalenstal fra 2021 i Duchenne Muskeldystrofi-databasen (DMD). Ansøger antager, at prævalensen er ens i alle fem år, fordi antallet af incidente patienter opvejes af patienter som dør. Af de 180 patienter vurderer ansøger, at næsten alle patienter (90 %) vil modtage aktiv behandling med enten vamorolon, prednisolon eller deflazacort. Herfra antager ansøger et markedsoptag for vamorolon fra år 1 til 5 på hhv. 8, 19, 27, 40 og 53 patienter. Den resterende patientpopulation vil være fordelt mellem prednisolon og deflazacort jf. Tabel 30.

Tabel 30. Fordeling af patienter på tværs af behandlingsalternativer ved en anbefaling og ikke-anbefaling af vamorolon som standardbehandling

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefaling					
Vamorolon	■	■	■	■	■
Heraf nye patienter	■	■	■	■	■
Prednisolon	■	■	■	■	■
Deflazacort	■	■	■	■	■
Ingen anbefaling					
Vamorolon	■	■	■	■	■
Heraf nye patienter	■	■	■	■	■
Prednisolon	■	■	■	■	■
Deflazacort	■	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser.



5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af vamorolon vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 31. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 27,3 mio. DKK i år 5.

Tabel 31. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of Dystrophin Disrupts Skeletal Muscle Signaling: Roles of Ca²⁺, Reactive Oxygen Species, and Nitric Oxide in the Development of Muscular Dystrophy. *Physiol Rev.* januar 2016;96(1):253–305.
2. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 5. juni 2020;15(1):141.
3. Rudolfsen JH, Vissing J, Werlauff U, Olesen C, Illum N, Olsen J, m.fl. Burden of Disease of Duchenne Muscular Dystrophy in Denmark - A National Register-Based Study of Individuals with Duchenne Muscular Dystrophy and their Closest Relatives. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(2):443–57.
4. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Kirschner J, Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* juli 2020;35(7):643–53.
5. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology.* 7. december 2021;97(23):e2304–14.
6. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, m.fl. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* april 2018;17(4):347–61.
7. Fayssol A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(1):17–23.
8. Mayer OH, Aliverti A, Meier T. Breathe Duchenne: what natural history studies tell us about the progression of pulmonary morbidity in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* november 2018;28(11):910–3.
9. LoMauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1475–88.
10. Madsen. K.B., Jensen M.B. Overlevelse og dødsårsager ved amyotrofisk lateral sklerose i Danmark. *Ugeskrift for Læger.* 2022;184(19):776–81.
11. Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, MacSween J, Cummings EA, Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr (Phila).* maj 2003;42(4):353–6.
12. Kourakis S, Timpani CA, Campelj DG, Hafner P, Gueven N, Fischer D, m.fl. Standard of care versus new-wave corticosteroids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: Can we do better? *Orphanet J Rare Dis.* 4. marts 2021;16(1):117.



13. European Medicines Agency. Agamree - Summary of Product Characteristics [Internet]. European Medicines Agency; 2023 [henvist 3. november 2025]. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/agamree-epar-product-information_en.pdf
14. Quattrocelli M, Zelikovich AS, Salamone IM, Fischer JA, McNally EM. Mechanisms and Clinical Applications of Glucocorticoid Steroids in Muscular Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 13. oktober 2020;8(1):39–52.
15. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, m.fl. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. januar 2010;9(1):77–93.
16. Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, m.fl. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1. oktober 2022;79(10):1005.
17. Dang UJ, Damsker JM, Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, m.fl. Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*. 12. marts 2024;102(5):e208112.
18. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, m.fl. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 19. april 2022;327(15):1456.
19. Grennan D, Wang S. Steroid Side Effects. *JAMA*. 16. juli 2019;322(3):282.
20. Duong T, Canbek J, Birkmeier M, Nelson L, Siener C, Fernandez-Fernandez A, m.fl. The Minimal Clinical Important Difference (MCID) in Annual Rate of Change of Timed Function Tests in Boys with DMD. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(6):939–48.
21. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, m.fl. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS Curr*. 8. juli 2013;5:ecurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.
22. European Medicines Agency. Agamree - Public Assessment Report [Internet]. Institution: European Medicines Agency; 2023 [henvist 3. november 2025]. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf
23. Kim BJ, Lee SH, Koh JM. Potential Biomarkers to Improve the Prediction of Osteoporotic Fractures. *Endocrinol Metab*. 19. marts 2020;35(1):55–63.
24. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk: Symposium on 'Diet and bone health'. *Proc Nutr Soc*. maj 2008;67(2):157–62.



25. Crossnohere NL, Fischer R, Lloyd A, Prosser LA, Bridges JFP. Assessing the Appropriateness of the EQ-5D for Duchenne Muscular Dystrophy: A Patient-Centered Study. *Med Decis Making*. februar 2021;41(2):209–21.
26. Landfeldt E, Alfredsson L, Straub V, Lochmüller H, Bushby K, Lindgren P. Economic Evaluation in Duchenne Muscular Dystrophy: Model Frameworks for Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics*. februar 2017;35(2):249–58.
27. De Kinderen RJA, Wijnen BFM, Van Breukelen G, Postulart D, Majoie MHJM, Aldenkamp AP, m.fl. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. *Epilepsy Research*. september 2016;125:24–31.
28. Critical Path Institute. D-RSC Database (Duchenne Regulatory Science Consortium) [Internet]. Critical Path Institute; Tilgængelig hos: <https://c-path.org/tools-platforms/d-rsc-database/>
29. National Institute for Health and Care Excellence. Metreleptin for treating lipodystrophy [HST14] – Committee papers [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. Tilgængelig hos: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst14/documents/committee-papers-2>
30. Tinggaard J, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Wohlfahrt-Veje C, Hagen CP, m.fl. The 2014 Danish references from birth to 20 years for height, weight and body mass index. *Acta Paediatr*. februar 2014;103(2):214–24.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende neuromuskulære sygdomme

Forperson	Indstillet af
Nanna Witting Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Neurologisk Selskab (repræsenterer også Region Hovedstaden)
Medlemmer	Udpeget af
<i>Har ikke specialet</i>	Region Nordjylland
Marit Otto (næstforperson) Overlæge	Region Midtjylland - neurologi
Karen Markussen Linnet Overlæge	Region Midtjylland - neuropædiatri
Mimmi Gabriella Elisabeth Gillving Afdelingslæge	Region Syddanmark - neurologi
Lone Laulund Overlæge	Region Syddanmark - neuropædiatri
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
Jeanette Tinggaard Afdelingslæge	Region Hovedstaden - neuropædiatri
Jón Trærup Andersen Professor, ledende overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Søren Bisgård Johansen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Ulla Werlauff Forskningsleder	RehabiliteringsCenter for Muskelsvind
Helle Cecilie Viekilde Pfeiffer Cheflæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
Lisbeth Koed Doktor Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lene Kjær Thomsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. marts 2026	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Transitionssandsynligheder

Tabel 32. Transitions in the health economic model (patients below 30 years)

	State 1	State 2	State 3	State 4	State 5	State 7A	State 8A	State 6	State 7B	State 8B	State 9
State 1	98.64%	1.36%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
State 2	0.00%	97.61%	2.38%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%
State 3	0.00%	0.00%	94.72%	5.27%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%
State 4	0.00%	0.00%	0.00%	95.30%	2.37%	0.00%	0.00%	2.28%	0.00%	0.00%	0.05%
State 5	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	98.25%	1.64%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.11%
State 7a	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	96.45%	3.29%	0.00%	0.00%	0.00%	0.25%
State 8a	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	99.67%	0.00%	0.00%	0.00%	0.33%
State 6	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	98.24%	1.51%	0.00%	0.24%
State 7b	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	95.59%	4.11%	0.30%
State 8b	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	99.68%	0.32%
State 9	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100.00%

Transition probabilities are based on IPD from the The C-Path D-RSC database. State 3,4, 5 and 6 are informed by data from an elicitation exercise. The NHM fit was iterated until convergence was achieved for all transition rates.[60]

Tabel 33. Transitions in the health economic model (patients above 30 years)

	State 1	State 2	State 3	State 4	State 5	State 7A	State 8A	State 6	State 7B	State 8B	State 9
State 1	98.64%	1.36%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
State 2	0.00%	97.61%	2.38%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%
State 3	0.00%	0.00%	94.72%	5.27%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%
State 4	0.00%	0.00%	0.00%	95.30%	2.37%	0.00%	0.00%	2.28%	0.00%	0.00%	0.05%
State 5	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	98.25%	1.64%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.11%
State 7a	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	96.45%	3.29%	0.00%	0.00%	0.00%	0.25%
State 8a	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	99.35%	0.00%	0.00%	0.00%	0.65%
State 6	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	98.24%	1.51%	0.00%	0.24%
State 7b	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	95.59%	4.11%	0.30%
State 8b	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	99.35%	0.65%
State 9	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100.00%

Transition probabilities are based on IPD from the The C-Path D-RSC database. State 3,4, 5 and 6 are informed by data from an elicitation exercise. The NHM fit was iterated until convergence was achieved for all transition rates. [60]

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk