

Agamree® (vamorolone) webinar

Op 11 maart 2024 organiseerde Duchenne Parent project (DPP) in samenwerking met Duchenne Centrum Nederland een webinar over Agamree® (werkzame stof vamorolone; voorheen VBP15).



Het ontstekingsremmende middel Agamree® is op 18 december 2023 goedgekeurd binnen de Europese Unie voor de behandeling van Duchenne-patiënten vanaf vier jaar, onafhankelijk van de onderliggende mutatie of fase van de ziekte. Een volgende stap in Nederland is dat het Zorginstituut Nederland (ZiN) het middel gaat beoordelen in verband met advies over vergoeding.

Het webinar bestond uit presentaties door prof. Annemieke Aartsma-Rus (LUMC), dr. Erik Niks (LUMC) en dr. Anneliene Jonker (DPP). Prof. Annemieke Aartsma-Rus presenteerde de achtergrond van Agamree® en preklinische studies. Dr. Erik Niks gaf een presentatie van de uitgevoerde klinische studies bij Duchenne-patiënten. Daarna werd het regulatoire proces op Europees niveau gepresenteerd door prof. Annemieke Aartsma-Rus, terwijl dr. Anneliene Jonker een presentatie gaf over de kosten-effectiviteit evaluatie van het middel op landelijk niveau.

Hieronder vind je een korte samenvatting van de informatie uit de presentaties.

Agamree® is een ontstekingsremmend middel dat tot doel heeft het beloop van de ziekte van Duchenne te vertragen, vergelijkbaar met prednison en deflazacort, maar dan met minder bijwerkingen. In het *mdx*-muismodel werd dit [waargenomen](#). Hier werd inderdaad gezien dat Agamree® niet de nadelige effecten had op de botten en de groei, wat bekende bijwerkingen van prednison zijn.

Een aantal open-label (dit betekent dat elke patiënt en onderzoeker weet of de patiënt het actieve middel krijgt of niet) klinische onderzoeken bij jongens met DMD lieten een positief voordeel-risico profiel van Agamree® zien gedurende een totale behandelperiode van maximaal 30 maanden (zie het wetenschappelijke artikel van [Mah](#) en collega's). De resultaten toonden aan dat vamorolone geassocieerd was met het behoud van spierkracht en -functie, wat vergelijkbaar is met de standaardbehandeling met corticosteroïden. Deze onderzoeken wezen erop dat Agamree® een aantrekkelijke kandidaat zou kunnen zijn voor de behandeling van Duchenne.

Tijdens het webinar werden de resultaten van een grote dubbelblinde (dit betekent dat zowel de patiënt als de onderzoeker niet weet tot welke behandelingsgroep de

patiënt behoort) gerandomiseerde klinische studie gepresenteerd. De studie bestond uit twee behandelperiodes van elk 24 weken. In deze studie werd behandeling met Agamree® van 2 of 6 mg/kg/dag vergeleken met placebo of met prednison (0,75 mg/kg/dag) gedurende 24 weken (zie het wetenschappelijke artikel van [Guglieri](#) en collega's). De jongens die behandeld werden, waren aan het begin van de studie tussen 4 en 7 jaar oud. Dit eerste deel van de studie heeft zijn primaire eindpunt bereikt: een positief verschil in 'time to stand' voor 6 mg/kg/dag Agamree® vergeleken met placebo. Agamree® (beide doses) vertoonde een significante en betekenisvolle verbetering in functionele uitkomsten vergeleken met placebo. In de tweede periode werden alleen de twee Agamree® doses vergeleken. De jongens, die in de eerste periode tot de placebo- of prednisongroep behoorden, kregen in de tweede periode Agamree® (2 of 6 mg/kg/dag).

De resultaten van de tweede periode kwamen overeen met die van de eerste periode (zie het wetenschappelijke artikel van [Dang](#) en collega's). De werkzaamheid van behandeling met 6 mg/kg/dag Agamree®, vastgesteld na 24 weken, bleef dus aanwezig gedurende 48 weken voor alle uitkomstmaten ('time to stand', 6 minuten loopafstand, tijd om 10 m te lopen/rennen, 'North Star Ambulatory Assessment score' en tijd om 4 stappen te klimmen).

De behandeling met Agamree® werd over het algemeen goed verdragen. Verder veroorzaakte Agamree® geen groeiachterstand, zoals bekend is bij behandeling met prednison. Overstappen van prednison na 24 weken naar Agamree® leidde tot een aanzienlijke verbetering in de groei. Patiënten die zijn overgestapt van prednison naar Agamree® leken ook het voordeel te behouden met betrekking tot de motorische eindpunten. In tegenstelling tot corticosteroiden lijkt Agamree® geen invloed te hebben op de botombouw.

Agamree® blijkt dus vergelijkbaar met prednison, maar zonder de ongunstige effecten op groei en botten. Echter, zoals ook opgemerkt tijdens het webinar, moet ook vermeld worden dat Agamree® ook bijwerkingen heeft. De meest gemelde bijwerkingen blijven cushingoïde (o.a. vollemaansgezicht) kenmerken en dosisafhankelijk gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling). Net als bij corticosteroiden (prednison en deflazacort), kan het gebruik van Agamree® mogelijk tot bijnierschorsinsufficiëntie leiden. Daarom zullen extra steroïden soms nodig zijn in een stresssituatie zoals ongeluk of spoedoperatie. Er zijn ook gedragsproblemen gemeld als bijwerking (vooral in de eerste 6 maanden). Bovendien zijn de lange termijneffecten zowel qua functie als qua bijwerkingen nog niet bekend.

In 2014 werd Agamree® aangewezen als 'orphan medicine' (een geneesmiddel voor zeldzame ziekten) door de Europese Commissie. Op 13 oktober 2023 heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), onderdeel van de European Medicines Agency (EMA), een positief advies uitgebracht ten gunste van de goedkeuring van Agamree®. In december 2023 kreeg Agamree® een marktautorisatie van de Europese Commissie voor de behandeling van Duchenne-patiënten van 4 jaar en ouder. Het middel is in de hoofdstudie getest in patiënten tussen 4 en 7 jaar, maar aangezien Agamree® op dezelfde manier werkt als de momenteel gebruikte corticosteroiden, heeft EMA geconcludeerd dat het ook bij oudere patiënten kan worden gebruikt.

De marktautorisatie voor Agamree® heeft nu de deur geopend naar het proces van vergoeding in Nederland. In Nederland wordt de zogenoemde HTA (Health Technology Assessment) beoordeling door het Zorginstituut Nederland (ZiN)

gedaan. Agamree® zal worden vergeleken met bestaande behandelingsopties (corticosteroiden) en moet óf beter, óf goedkoper zijn (het liefst allebei). Dit proces neemt helaas wel tijd in beslag, en het kan 1 tot 3 jaar duren voordat Agamree® mogelijk op markt in Nederland komt.

Vragen en antwoorden

Tijdens het webinar was er ook gelegenheid om vragen te stellen. De vragen die niet beantwoord zijn tijdens het webinar of na afloop zijn binnengekomen, vind je hier met de antwoorden:

Q: Hoe wordt Agamree gegeven/toegediend. Oraal of intraveneus? En wat is de doseringsfrequentie?

A: Oraal en dagelijks

Q: Graag toelichting van het doseringsschema.

A: 6 mg/kg/d.

Q: Is er een eigen bijdrage voor ouders te verwachten?

A: Gezien de hoge kosten verwacht ik geen eigen bijdrage. Er komt vergoeding of niet.

Q: Wordt het nu al gebruikt en vergoed?

A: Gebruikt voor deelnemers aan trial, betaald door fabrikant

Q: Kunnen patiënten met Duchenne like spierdystrofie ook in aanmerking komen om mee te doen?

A: Nee. Hoewel prednison heel af en toe voor zeer ernstige LGMD wordt gegeven is/wordt vamorolone nu niet voor deze groep geregistreerd. Het lijkt onwaarschijnlijk dat verzekeraars off-label gaan vergoeden.

Q: Mag het middel al gebruikt worden (als vergoeding geen probleem is voor de mensen die het willen gebruiken)?

A: In principe wel, maar niet zeker of en hoe het dan verkrijgbaar is.

Q: Ik heb recent de diagnose gekregen voor mijn zoon, hij is recent gestart met prednison. Hij is nu 6 en krijgt 10 dagen op, 10 dagen af. Op de echo is (nog) geen hartafwijking geconstateerd. Wel reageert hij enorm qua gedrag en heeft hij te maken met een ontwikkelingsachterstand. In hoeverre zou Vamorolone aan te raden zijn vergeleken de Prednison? Op dit moment loopt hij nog, valt vaker en heeft veel moeite met opstaan en traplopen.

A: De trials geven maar beperkt informatie over de invloed van vamorolone op het gedrag. Bij omschakelen na 24 weken gaven ouders wel minder problemen aan op dit gebied. Het zou dus een gunstig effect kunnen hebben, maar dit bleek niet duidelijk uit de eerste fase die geblindeerd en gerandomiseerd was.

Q: Hoe zit het met hormonale effecten?

A: Vamorolone geeft net als prednison onderdrukking van de bijnier. De effecten op puberteit zijn nog niet goed onderzocht. De groep jongens was daarvoor ook te jong.

Q: Als je weinig bijwerkingen hebt van Prednison is dan de verwachting dat je bij Vamorolone ook weinig bijwerkingen hebt?

A: Dat is niet goed bekend, maar wel aannemelijk.

Q: Liggen de effecten van Prednison lager bij een op/af schema van 10 dagen wel en 10 dagen niet vergeleken de schema's van de sheets waar van dagelijks gebruik uit wordt gegaan?

A: Bij een op/af schema prednison zijn zowel de gunstige effecten op de spierkracht als ook de ongunstige bijwerkingen minder dan bij dagelijks gebruik.

Q: Bij de vamorolone trial zijn ook dexa scans voor de botdichtheid gedaan. Is er een reden dat deze resultaten niet gepresenteerd/gepubliceerd zijn?

A: De reden hiervoor is mij niet bekend. Aannemelijk is dat deze geen verschil lieten zien, ook gezien de heel jonge leeftijd van de kinderen in de trial en de korte duur van het vergelijk

Q: Ik lees hier dat sommige kinderen Vamorolone al gebruiken. Waar hebben ze dit dan voorgeschreven gekregen?

A: Kinderen die in de trial meededen, kunnen tot de HTA beoordeling afgerond is, op kosten van de fabrikant het middel blijven gebruiken.

Q: Zou het ook kunnen zijn dat de te verwachte kosten lager zijn bij vamolorone doordat bijvoorbeeld de botsterkte beter blijft? Denk aan scoliose.

A: Scoliose is meer een resultaat van afname van de spierkracht dan van botontkalking. Desondanks zou het kunnen dat vamorolone op de lange termijn tot minder kosten leidt. Het probleem is dat we dit niet zeker weten en er ook niet goed kunnen uitrekenen hoeveel dit zou zijn.

Q: Wordt het ook voor andere ziektes al gebruikt in Nederland?

A: Nee. Uiteraard zijn er wel andere ziekten die met prednison worden behandeld, maar de farmaceut zal voor iedere ziekte moeten aantonen dat vamorolone effect heeft.

Q: op basis waarvan wordt verwacht dat het medicijn aanzienlijk duurder is dan prednison? Er werd zojuist gesproken over tientjes werk bij prednison, hebben we het hier dan over honderden euro's?

A: De precieze prijs is onbekend, maar het zal veel hoger liggen dan honderden euro's per patiënt per jaar. De reden daarvoor is dat Prednison een zogeheten "generiek" middel is, waar geen patent meer op zit. Vamorolone is een nieuw middel, waarvoor de fabrikant patent heeft, dus alleen zij op de markt mogen brengen in de komende jaren. In de eerste jaren zal ook een stuk van de ontwikkelkosten terugverdiend moeten worden.

Q: Wat verwachten jullie als professionals qua levensverwachting op langer termijn met de Vamorolone?

A: Dit is niet in te schatten.

Q: Ik heb de vraag of er samengewerkt wordt met de longartsen, grootverbruikers van prednisolon, die ongetwijfeld eveneens bezig zijn dit middel door ZIN registratie en in het pakket te krijgen.

A: Het middels is nog niet getest voor andere ziektes dan Duchenne. De goedkeuring is dan ook alleen voor Duchenne, dus andere indicaties (waar longartsen prednison voor gebruiken) vallen niet onder de goedkeuring.

Gezien de verwachte hoge prijs zal de kans dat een off-label voorschrijven wordt getolereerd klein zijn (nog afgezien van het feit dat er geen data is dat het voor longziekten ook vergelijkbaar werkt als prednison, want dat is nog niet getest).