



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahren)

Vom 4. Juli 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme: Santhera Pharmaceuticals GmbH	38
5.2	Stellungnahme: ITF Pharma GmbH.....	77

5.3	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	86
5.4	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH	92
5.5	Stellungnahme: Prof. Dr. Maggie C. WALTER, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München.....	96
5.6	Stellungnahme: Dr. Cornelia Köhler, Kinder-und Jugendärztin, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Oberärztin an der Klinik für Kinder-und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum.....	106
5.7	Stellungnahme: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V.....	111
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	119
D.	Anlagen	122
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	122

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden

Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vamorolon am 15. Januar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Vamorolon zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vamorolon nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vamorolon (Agamree) gemäß Fachinformation

Agamree wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juli 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vamorolon wie folgt bewertet:

Für Patienten ab 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon für Patienten ab 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie VB15-004 (VISION-DMD) und ein indirekter Vergleich der Langzeitdaten der VISION-DMD mit der Studie FOR-DMD vorgelegt.

Bei der Studie VISION-DMD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-IIb-Studie zum Vergleich zweier Dosierungen von Vamorolon (2,0 mg/kg/täglich und 6,0 mg/kg/täglich) gegenüber Prednison (0,75 mg/kg/täglich) bzw. Placebo.

Eingeschlossen wurden 121 männliche Patienten, die u.a. zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Alter von ≥ 4 Jahren und < 7 Jahren und ein Gewicht beim Screening-Besuch von $> 13,0$ kg und $\leq 39,9$ kg aufwiesen. Zudem mussten die Teilnehmenden in der Lage

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

sein, selbstständig und ohne Hilfsmittel zu gehen und den Endpunkt „Aufstehen aus der Rückenlage“ (TTSTAND) ohne Hilfe in < 10 Sekunden zu absolvieren.

Die erste und vergleichende Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Im Anschluss wurde die Dosis von Prednison und Placebo in einer 4-wöchigen Übergangsphase reduziert, bevor die Patienten aller Behandlungsgruppen in der zweiten Behandlungsphase über 20 Wochen jeweils einmal täglich eine der zwei Dosierungen von Vamorolon erhielten.

Die Studie wurde im Zeitraum Juni 2018 und August 2021 in elf Ländern (inklusive Europa) durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme angeführt, dass eine Glucocorticoid-Therapie mit einheitlicher Dosis nicht der regelhaften Behandlung aller DMD-Patienten entspreche. Im Stellungnahmeverfahren verweisen zwei klinische Sachverständige darauf, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden ab dem Alter von 4-5 Jahren angeboten werde, sich jedoch ein Teil der Eltern gegen eine entsprechende Therapie entscheiden würde. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass ein Vergleich gegenüber Placebo nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechen würde.

Da folglich für die Mehrheit der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, wird der Vergleich der Interventionsgruppe Vamorolon mit der Dosisstärke 6mg/kg/tgl. (gemäß Fachinformation) gegenüber der Kontrollgruppe Prednison 0,75mg/kg/tgl. zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Bei der Studie FOR-DMD handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie bei der drei Kortikosteroid-Dosierungsschemata bei kortikosteroid-naiven Patienten im Alter zwischen 4-7 Jahren mit DMD untersucht wurden. Für den indirekten Vergleich mit der Studie VISION-DMD wurden die Gruppen Prednison 0,75 mg/kg/tgl. und Deflazacort 0,9mg/kg/tgl. berücksichtigt. Der indirekte Vergleich wird in der Nutzenbewertung nicht herangezogen, da u.a. die Auswahl an Confounder nicht beschrieben wird, Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte fehlen und unzureichende Informationen zur Güte des indirekten Vergleichs (z.B. Angaben zur Überlappung der Propensity Scores) vorliegen.

Mortalität

In der Studie VISION-DMD traten keine Todesfälle während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) auf.

Morbidität

Time-to-Stand-Test (TTSTAND)

Bei dem Endpunkt TTSTAND wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, die ein Patient benötigt, um aus der Rückenlage auf dem Boden in einen aufrechten Stand zu gelangen („Aufstehdauer“).

Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen. Für den TTSTAND liegen zwei Operationalisierungen vor: „Aufstehdauer“ (TTSTAND), angegeben in Sekunden und „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity), angegeben als Aufstehvorgänge/Sekunden.

Aufgrund von Limitationen wird die „Aufstehgeschwindigkeit“, erhoben als „TTSTAND velocity“, einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Fluktuationen in der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) im oberen Messbereich werden

beispielsweise durch die „Aufstehgeschwindigkeit“ nicht adäquat wiedergegeben. Zudem hat die Variabilität in der Reaktionszeit des Probanden bei Messung von niedrigen Werten der „Aufstehdauer“ eine erhebliche Auswirkung auf die Aufstehgeschwindigkeit. Die Dauer der Aufstehvorgänge, erhoben als „TTSTAND“, in Sekunden lässt sich hingegen über den gesamten Messbereich linear bestimmen. Zudem ist die Dauer (in Sekunden), die der Patient für das Aufstehen aus der Rückenlage benötigt, im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Beurteilung der Veränderung der Funktion eher von klinischer Relevanz als die Geschwindigkeit.

Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der „Aufstehdauer“ in Sekunden dargestellt.

Für den Endpunkt „Aufstehdauer“ (TTSTAND) zeigen sich zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Geh- / Laufstrecke von 10 m (TTRW)

Bei dem Endpunkt „Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, um 10 m zu gehen oder zu laufen.

Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Zur „Geh-/Laufstrecke von 10 m“ liegen zwei Operationalisierungen vor: „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (Time-to-Run-or-Walk: TTRW), angegeben in Sekunden, und „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity), angegeben als Meter/Sekunden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) bevorzugt (*siehe Ausführungen zum Endpunkt TTSTAND*). Die „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) einschließlich der post hoc berechneten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Stellungnahmeverfahren Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) für die ITT-Population nachgereicht.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB)

Der Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen.

Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Zum „Treppensteigen von 4 Stufen“ liegen zwei Operationalisierungen vor: „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (Time-to-Climb: TTCLIMB), angegeben in Sekunden, und „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity), angegeben als Treppenstufen/Sekunden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) bevorzugt (*siehe Ausführungen zum Endpunkt TTSTAND*). Die Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Stellungnahmeverfahren Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) für die ITT-Population nachgereicht. Für die beiden Erhebungszeitpunkte (Baseline und Woche 24) konnten keine

deskriptiven Daten identifiziert werden. Eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse ist daher nicht möglich.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test: 6MWT) dient der Untersuchung der körperlichen Funktion und erfasst die Distanz, die ein Patient innerhalb von 6 Minuten gehen kann. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn für den Patienten die „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) ≤ 25 Sekunden betrug. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren traf dies auf alle Patienten zu.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den Gründen für fehlende Werte zu Baseline und Woche 24 für den 6MWT eingereicht. Den Angaben entsprechend fehlen zu Baseline jeweils ca. 16 % der Daten in beiden Studienarmen. Auf Grund des vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Verfahrens der multiplen Imputation wird diese Limitation als nicht einschränkend für die Auswertung gewertet.

Für den Endpunkt „6MWT“ zeigen sich zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)

Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch einen klinischen Experten erhoben, der die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit DMD beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen. Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung (mögliche Doppelerfassung der vom NSAA umfassten zwei Items TTSTAND und TTRW) und limitierten Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.

Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)

Das „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument“ (PODCI) ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen. Der Endpunkt wird vorliegend als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Aufgrund unzureichender Änderungssensitivität, der vom Alter der Patienten abhängigen vollständigen Erhebung der einzelnen Subskalen, sowie unklarer Patientenrelevanz der Subskala „Zufriedenheit“ wird der PODCI in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.

Lebensqualität

Es wurde kein Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) ist ein schweres unerwünschtes Ereignis (UE) (Preferred Term „Aggression“) und ein Therapieabbruch aufgrund von UE jeweils bei einem

Patienten im Behandlungsarm Prednison aufgetreten, es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwerwiegende UE sind in diesem Zeitraum in der Studie VISION-DMD nicht aufgetreten.

Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI)

Anthropometrische Parameter wurden in der Studie als Sicherheitsendpunkte erhoben. Aufgrund der empfohlenen Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden wird die Entwicklung der Patienten eingeschränkt. Die Gabe von Glukokortikoiden kann u.a. zu einer starken Gewichtszunahme und einer Wachstumsverzögerung bzw. -stillstand führen². Die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht werden in der vorliegenden Indikation entsprechend als patientenrelevant angesehen. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Bei dem Endpunkt BMI (z-Score) handelt es sich um einen aus den Endpunkten Körpergröße und Körpergewicht zusammengesetzten Endpunkt, die beide in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Der Endpunkt BMI (z-Score) wird daher in der Nutzenbewertung nicht zusätzlich berücksichtigt.

Für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (± 0) dargestellt. Es wurden die Referenztabellen des „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) herangezogen.

Zu Woche 24 zeigte sich für den Endpunkt Körperhöhe (z-Scores) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75 mg/kg/tgl. vor.

Für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75mg/kg/tgl. vor.

Für den Endpunkt Körpergröße und Körpergewicht zeigen sich zu Baseline Unterschiede bzw. z.T. Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen. Vergleichende Daten liegen für beide Endpunkte nur für einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum von 24 Wochen vor. Daher lässt sich vorliegend nicht ableiten, dass es sich bei den signifikanten Unterschieden für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht um klinisch relevante Effekte handelt.

Gesamtbewertung / Fazit

² Biggar WD, Skalsky A, McDonald CM.: Comparing Deflazacort and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2022;9(4)

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv-kontrollierten Phase-IIb-Studie VB15-004 (VISION-DMD) zugrunde, die die Gabe zweier Dosierungen von Vamorolon gegenüber Prednison bzw. Placebo untersucht. Für die Nutzenbewertung wird der Vergleich von Vamorolon in der zugelassenen Dosierung gegenüber der Kontrollgruppe Prednison zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) berücksichtigt. Es liegen Ergebnisse für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie Mortalität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Time-to-Stand-Test (TTSTAND), Geh- / Laufstrecke von 10 m (TTRW), Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB) und 6-Minuten-Gehtest (6MWT) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Kategorie Morbidität können daher ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei den schweren UEs und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwerwiegende UE sind nicht aufgetreten.

Für die als Sicherheitsendpunkte erhobenen anthropometrischen Parameter zeigt sich für den Endpunkt Körperhöhe (z-Scores) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vamorolon und für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vamorolon. Unter Berücksichtigung von Imbalancen in den Baselinewerten und dem Vorliegen von vergleichenden Daten für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht über einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum von 24 Wochen, lässt sich nicht ableiten, dass es sich um klinisch relevante Effekte handelt. Für die Kategorie Nebenwirkungen können daher ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential der Studie VB15-004 wird als unklar angesehen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Agamree“ mit dem Wirkstoff Vamorolon. Vamorolon ist zugelassen als Orphan-Drug zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv-kontrollierten Phase-IIb-Studie VB15-004 (VISION-DMD) zugrunde, die die Gabe zweier Dosierungen von Vamorolon gegenüber Prednison bzw. Placebo untersucht, sowie ein indirekter Vergleich der Langzeitdaten der VISION-DMD mit der Studie FOR-DMD. Der indirekte Vergleich mit der Studie FOR-DMD, die drei Kortikosteroid-Dosierungsschemata untersucht, wird in der Nutzenbewertung u.a. aufgrund fehlender Angaben zu Confoundern und zur Operationalisierung der Endpunkte nicht herangezogen.

Für die Nutzenbewertung wird der Vergleich von Vamorolon in der zugelassenen Dosierung gegenüber der Kontrollgruppe Prednison zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) berücksichtigt. Es liegen Ergebnisse für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie Mortalität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Time-to-Stand-Test (TTSTAND), Geh- / Laufstrecke von 10 m (TTRW), Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB) und 6-Minuten-Gehtest (6MWT) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Kategorie Morbidität können daher ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei den schweren UEs und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwerwiegende UE sind nicht aufgetreten.

Für die als Sicherheitsendpunkte erhobenen anthropometrischen Parameter zeigt sich für den Endpunkt Körperhöhe (z-Scores) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vamorolon und für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vamorolon. Unter Berücksichtigung von Imbalancen in den Baselinewerten und dem Vorliegen von vergleichenden Daten für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht über einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum von 24 Wochen, lässt sich nicht ableiten, dass es sich um klinisch relevante Effekte handelt. Für die Kategorie Nebenwirkungen können entsprechend ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Patienten ab 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen sind mit hohen Unsicherheiten behaftet. Es ist unklar, ob sich die für die Berechnung der Prävalenz herangezogenen beiden Metaanalysen, welche vergleichbare Studien aus den Jahren 1977 bis 2005 aus Europa und Nordafrika nutzen, auf die heutige Population in Deutschland übertragen lassen. Zudem weisen die verwendeten Metaanalysen eine hohe Streuung zwischen den einzelnen Schätzwerten auf. Der G-BA berücksichtigt daher die Patientenzahlen aus der Bewertung des IQWiG, unter Berücksichtigung weiterer Quellen und Zugrundelegung einer Untergrenze aus den Inzidenzangaben von Orphanet (www.orpha.net), sowie einer Obergrenze aus den Inzidenzangaben von König et al. aus dem Jahr 2019³.

³ König K, Pechmann A, Thiele S et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 152.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Agamree (Wirkstoff: Vamorolon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/agamree-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vamorolon sollte nur durch in der Therapie mit Duchenne Muskeldystrophie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Der Wirkstoff Vamorolon ist gemäß Fachinformation für Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit kann die tägliche Dosis auf 4 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag heruntertitriert werden.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus⁴ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines vierjährigen Jungen: 18,8 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines männlichen Erwachsenen: 85,8 kg). Als untere Grenze wurde beim Verbrauch eine Spanne der Dosierung von 2 mg/kg/Tag und 6 mg/kg/Tag für einen vierjährigen Jungen zugrunde gelegt, als obere Grenze eine Spanne der Dosierung von 2 mg/kg/Tag und 240 mg einmal täglich für einen männlichen Erwachsenen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vamorolon	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patienten im Alter von 4 Jahren/ Körpergewicht bis zu 40 kg					
Vamorolon	36 mg = 0,9 ml - 108 mg = 2,7 ml	1 x 0,9 ml - 1 x 2,7 ml	1 x 0,9 ml – 1 x 2,7 ml	365,0	365 x 0,9 ml - 365 x 2,7 ml
Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg					

4 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021; ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Vamorolon	80 mg = 2 ml - 240 mg = 6 ml	1 x 2 ml - 1 x 6 ml	1 x 2 ml - 1 x 6 ml	365,0	365 x 2 ml - 365 x 6 ml

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vamorolon 40 mg	100 ml SUE	6 799,01 €	2,00 €	385,00 €	6 412,01 €
Abkürzungen: SUE: Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen,

werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Vamorolon (AGAMREE); AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen; Stand: Dezember 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 15. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vamorolon beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. April 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 17. Juni 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. Mai 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2024 18. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahre)

Vom 4. Juli 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Juni 2024 (BAnz AT 24.07.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vamorolon wie folgt ergänzt:**

Vamorolon

Beschluss vom: 4. Juli 2024

In Kraft getreten am: 4. Juli 2024

BAnz AT 08.08.2024 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Dezember 2023):

Agamree wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juli 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Vamorolon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Vamorolon:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 17. Juni 2024, sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie VB15-004: RCT; Vergleich Vamorolon (6,0mg/kg/tgl.) gegenüber Prednison (0,75mg/kg/tgl.), Behandlungsphase 1 (Woche 24)

Mortalität

Endpunkt	Vamorolon		Prednison		Vamorolon vs. Prednison
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität	Es traten keine Todesfälle auf.				

Morbidität

Endpunkt	Vamorolon			Prednison			Vamorolon vs. Prednison
	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾³⁾	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾³⁾	
TTSTAND (s)	30	5,97 (1,99) ⁴⁾	-0,89 (0,37)	31	4,92 (1,51) ⁴⁾	-1,24 (0,35)	0,36 [-0,63; 1,34] 0,48
TTRW (s)	28 ⁵⁾	6,57 (1,48)	-0,79 (0,20)	31 ⁵⁾	5,51 (1,16)	-0,96 (0,19)	0,17 [-0,35; 0,69] 0,527

Endpunkt	Vamorolon			Prednison			Vamorolon vs. Prednison
	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾³⁾	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ²⁾³⁾ p-Wert ²⁾
TTCLIMB (s)		k.A.	-1,15 (0,29)		k.A.	-1,23 (0,28)	0,08 [-0,71; 0,87] 0,843
6MWT⁶⁾ (m)	30	312,5 (56,19) ⁷⁾	24,1 (10,28) ⁷⁾	31	343,3 (55,84) ⁷⁾	43,3 (9,78) ⁷⁾	-19,14 [-44,78; 6,51] 0,14

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt <i>MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms</i>	Vamorolon		Prednison		Vamorolon vs. Prednison
	N ⁸⁾	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ⁸⁾	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ⁹⁾ p-Wert ¹⁰⁾
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	28	25 (89,3)	31	26 (83,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	28	0 (0,0)	31	0 (0,0)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	28	0 (0,0)	31	1 (3,2)	0,37 [0,02; 8,68] 0,54
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	28	0 (0,0)	31	1 (3,2) ⁴⁾	0,37 [0,02; 8,68] 0,54
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es sind keine SUEs aufgetreten.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Keine signifikanten Unterschiede.					

Endpunkt	Vamorolon			Prednison			Vamorolon vs. Prednison
	N	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾¹¹⁾	N	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾¹¹⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ²⁾¹¹⁾ p-Wert ²⁾¹¹⁾
Körperhöhe (z-Score)	28 ¹⁾	-1,04 (1,05)	0,51 (0,11)	30 ¹⁾	-0,44 (1,03)	0,40 (0,10)	0,22 [0,05; 0,39] 0,013
Körpergewicht (z-Score)	27 ⁸⁾	-0,32 (1,02)	0,59 (0,08)	30 ⁸⁾	0,25 (0,91)	0,33 (0,08)	0,27 [0,05; 0,48] 0,018

¹⁾ ITT-Population: Alle randomisierten Patienten.

²⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl., Prednison 0,75 mg/kg/tgl. oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, Endpunkt zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

³⁾ Die Auswertung beruht auf imputierten Daten (multiple Imputation).

⁴⁾ Angaben beziehen sich auf die imputierten Werte zu Woche 24; abweichende Werte zu Baseline (Intervention: n = 28 (93,3 %); Kontrolle: n = 31 (100 %)).

⁵⁾ Daten konnten nur für die mITT-Population (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N=28) und Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N=31) identifiziert werden. In der Interventionsgruppe „Vamorolon 6,0mg/kg/tgl.“ sind 2 Patienten (6,7%) und in der Kontrollgruppe „Prednison 0,75 mg/kg/tgl.“ (3,2%) ein Patient vorzeitig aus der Studie bis Woche 24 ausgeschieden. Für die verbleibenden 3 Personen (9,3%) im Interventionsarm „Vamorolon 6,0mg/kg/tgl.“ und 2 Personen (6,4%) im Kontrollarm „Prednison 0,75mg/kg/tgl.“ konnten keine Angaben zu den fehlenden Werten identifiziert werden.

⁶⁾ Der Endpunkt wurde bei Patienten erhoben, die den TTRW ≤ 25 s abgeschlossen haben.

⁷⁾ Angaben beziehen sich auf die Werte zu Woche 24 (nach multipler Imputation); abweichende Werte zu Baseline (Intervention: n = 26 (86,7 %); Kontrolle: n = 31 (100 %)) und Woche 24 (Intervention: n = 21 (70,0 %); Kontrolle: n = 22 (71,0 %)).

⁸⁾ Safety-Population: Alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl entspricht denjenigen Patienten, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁹⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc berechnet. Gemäß Dossier Modul 4 wurden das relative Risiko mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen. Es findet sich keine Angabe zum statistischen Analyseverfahren oder ob eine Adjustierung nach Stratifizierungsmerkmal Alter vorgesehen war.

¹⁰⁾ Post hoc berechnet. Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde eine Berechnung mittels Fischer Exact Test angegeben. Es ist unklar, ob dieser auch für die Sicherheitsendpunkte angewandt wurde.

¹¹⁾ Die Auswertung beruht auf den beobachteten Werten.

Abkürzungen:

6MWT: 6-Minute Walk Test; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie

ca. 740 bis 3670 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Agamree (Wirkstoff: Vamorolon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/agamree-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vamorolon sollte nur durch in der Therapie mit Duchenne-Muskeldystrophie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vamorolon	21 063,45 € - 140 423,02 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 08.08.2024 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Vamorolon zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Januar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Vamorolon eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 17. Juni 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahren) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahren)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vamorolon
- **Handelsname:** Agamree
- **Therapeutisches Gebiet:** Duchenne-Muskeldystrophie (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Santhera Pharmaceuticals GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1037)

Modul 1

(PDF 642,98 kB)

Modul 2

(PDF 439,13 kB)

Modul 3

(PDF 1,04 MB)

Modul 4

(PDF 4,61 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1050/>

15.04.2024 - Seite 1 von 4

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,10 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 307,82 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 242,95 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2024
 - Mündliche Anhörung: 27.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vamorolon - 2024-01-15-D-1037*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Mai 2024 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vamorolon**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Santhera Pharmaceuticals	06.05.2024
Roche Pharma AG	26.04.2024
ITF Pharma GmbH	29.04.2024
Pfizer Pharma GmbH	06.05.2024
Prof. Dr. Maggie C. WALTER, Friedrich-Baur-Institut, Neuro-logische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München	28.04.2024
Dr. Cornelia Köhler, Kinder-und Jugendärztin, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Oberärztin an der Klinik für Kinder-und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum	05.05.2024
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V.	05.05.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Santhera Pharmaceuticals						
Hr. Förster	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hutz	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Tilmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Loske	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Hr. König	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Masoudi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
ITF Pharma GmbH						
Fr. Dr. Fuchs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Schmitt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Hr. König	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Trescher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Maggie C. WALTER, Friedrich-Baur-Institut, Neuro-logische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München						
Fr. Prof. Dr. Walter	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Dr. Cornelia Köhler, Kinder-und Jugendärztin, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Oberärztin an der Klinik für Kinder-und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum						
Fr. Dr. Köhler	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V.						
Fr. PD Dr. Blaschek	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Fr. Dr. Weiß	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Santhera Pharmaceuticals GmbH

Datum	06.05.2024
Stellungnahme zu	Vamorolon / AGAMREE®
Stellungnahme von	<i>Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.04.2024 wurden die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG Bericht Nr. 1761) hinsichtlich der Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für den Wirkstoff Vamorolon (AGAMREE®) veröffentlicht.</p> <p>Die Zulassung von Vamorolon umfasst folgendes Anwendungsgebiet: „AGAMREE® wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.“ [1]. Die Zulassung von Vamorolon beruht auf folgender Evidenzgrundlage: zum einen auf der randomisierten, doppelblinden, aktiv- und Placebo-kontrollierten Studie VBP15-004, zum anderen auf einem Vergleich der Studie VBP15-004 mit der „Finding the Optimum Regimen for DMD“ (FOR-DMD) Studie als externer Kontrolle. Beide Komponenten wurden mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) abgestimmt und bilden gemeinsam die zulassungs- und damit bewertungsrelevante Evidenzgrundlage. Wichtige patientenrelevante Endpunkte sind hierbei u. a. die Aufstehgeschwindigkeit (Time to Stand [TTSTAND] Velocity), 1/TTSTAND), die Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (Time to Run/Walk 10 m [TTRW] Velocity, 1/TTRW), die Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (Time to Climb [TTCLIMB] Velocity), 1/TTCLIMB) sowie die Gehdistanz über 6 min (6-Minute Walk Test [6MWT]).</p> <p>Die DMD ist die häufigste Erkrankung unter den Muskeldystrophien, welche mit schnell fortschreitender, irreversibler Muskelschwäche und</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>allgemeinem Muskelschwund zu früher Morbidität und Mortalität führt [2-5]. Die zunächst unauffälligen Krankheitsanzeichen manifestieren sich im Krankheitsverlauf in orthopädischen, respiratorischen und kardialen Symptomen und führen zu wesentlichen Beeinträchtigungen wie dem Verlust der Gehfähigkeit, der Fähigkeit, die Arme über den Kopf zu heben und der selbstständigen Nahrungsaufnahme sowie dem Beginn der assistierten Beatmung [6; 7]. Zurzeit liegt die durchschnittliche Lebenserwartung von DMD-Patienten mit Atemhilfe bei 31,8 Jahren. Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung der DMD sind fast ausschließlich Jungen betroffen [8; 9].</p> <p>Bis heute gibt es keine kurative Behandlung der DMD. Fundamentale Therapieziele sind daher die Stabilisierung bzw. Verlangsamung der Krankheitsprogression und die Reduktion von Beschwerden, um die Phase mit hohem Maß an Eigenständigkeit und Lebensqualität der Patienten zu verlängern [10]. Die einzige Therapie spezifisch mit einer Zulassung für DMD in der EU war bislang Ataluren. Allerdings ist es nur für einen Bruchteil der DMD-Patienten indiziert und in Deutschland nur mittels Einzelimport nach § 73 Abs. 3 Arzneimittel-Gesetz (AMG) verfügbar. Außerdem hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Januar 2024 eine „Negative Opinion“ hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Zulassung ausgesprochen [11; 12]. Die einzige pharmakologische Behandlungsoption ist die kontinuierliche Behandlung mit Glucocorticoiden, obwohl diese in Europa nicht im Indikationsgebiet zugelassen sind [10; 13]. Eine Behandlung mit Glucocorticoiden verlangsamt zwar die Krankheitsprogression [6; 14; 15], aber verursacht erhebliche Nebenwirkungen wie z. B. Wachstumsstörungen, Verzögerung der Pubertät, Gewichtszunahme, Verhaltensveränderungen und Frakturen</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[16]. Diese belastenden Nebenwirkungen, die auch häufig zur Ablehnung der Therapie von Seiten der Eltern oder Patienten führen, sind oft ausschlaggebend für einen verzögerten Beginn der Therapie, Dosisreduktionen oder ein frühzeitiges Beenden der Therapie mit Glucocorticoiden [10; 16; 17].</p> <p>Vamorolon ist das erste dissoziative Corticosteroid und stellt eine neue Behandlungsoption für alle DMD-Patienten ab 4 Jahren dar [1; 18; 19]. Im Vergleich zu klassischen Glucocorticoiden verfügt Vamorolon über einen neuartigen Wirkmechanismus mit einer optimierten physiologischen Wirkung [19]. Für den Patienten bedeutet dies unter anderem die relevante Verringerung Glucocorticoid-assoziiierter Nebenwirkungen [20; 21].</p> <p>Zusammenfassend besteht ein hoher medizinischer Bedarf für eine Therapie, welche die Krankheitsprogression bei DMD-Patienten verlangsamt, ohne die Patienten zusätzlich mit starken Nebenwirkungen zu belasten. Vamorolon ist aktuell der einzige Wirkstoff, der diese Lücke in der medizinischen Versorgung schließen kann.</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezüglich der Nutzenbewertung nimmt Santhera nachfolgend zu folgenden Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. <i>A priori</i> definierter Vergleich gegenüber Placebo ist aus Versorgungsperspektive relevant für die Ableitung des Zusatznutzens2. Berücksichtigung der funktional-motorischen patientenrelevanten Endpunkte TTSTAND, TTRW sowie TTCLIMB3. Adäquatheit der Operationalisierung sowie der Responderanalyse des 6MWT4. Body-Mass-Index (BMI) als relevantes Maß für die körperliche Entwicklung von DMD-Patienten5. Relevanz der Erhebung von Morbiditäts- sowie Lebensqualitätsaspekten mittels des Pediatric Outcomes Data Collection Instruments (PODCI) für die Ableitung des Zusatznutzens6. Sonstige Aspekte <p>Unter Berücksichtigung der bereits mit dem Nutzenbewertungsdossier bereitgestellten und im Rahmen der Stellungnahme nun ergänzend eingereichten Informationen sieht Santhera weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen der Therapie mit Vamorolon für Patienten mit DMD ab 4 Jahren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzenbewertung: S. 8, Z. 21 ff.	<p>1. A priori definierter Vergleich gegenüber Placebo ist aus Versorgungsperspektive relevant für die Ableitung des Zusatznutzens</p> <p><i>„Gemäß Leitlinien und Expertenmeinung erfolgt im allgemeinen eine (nicht-) medikamentöse multidisziplinäre Therapie aller Patienten mit DMD, die eine Behandlung mit Glukokortikoiden bereits vor dem Auftreten von Funktionseinschränkungen im Alter ab 2 Jahren beinhalten kann [4]. Da von einer weitgehend regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, erfolgt eine zusätzliche Darstellung des Vergleichs gegenüber Placebo lediglich im Anhang.“</i></p> <p>Anmerkung: Vamorolon ist zurzeit die einzige medikamentöse Therapie, die in Europa für alle DMD-Patienten ab 4 Jahren unabhängig vom Mutationsstatus zugelassen ist [1]. Vor der Zulassung von Vamorolon bestanden die relevanten therapeutischen Optionen im Wesentlichen aus dem Off-Label-Einsatz von Glucocorticoiden sowie nicht-medikamentösen Maßnahmen wie z. B. Physiotherapie, die beide international gleichsam als wesentlicher Bestandteil der Therapie von DMD-Patienten angesehen werden</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon für Patienten ab 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie VB15-004 (VISION-DMD) und ein indirekter Vergleich der Langzeitdaten der VISION-DMD mit der Studie FOR-DMD vorgelegt.</p> <p>Bei der Studie VISION-DMD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-IIb-Studie zum Vergleich zweier Dosierungen von Vamorolon (2,0 mg/kg/täglich und 6,0 mg/kg/täglich) gegenüber Prednison (0,75 mg/kg/täglich) bzw. Placebo.</p> <p>Eingeschlossen wurden 121 männliche Patienten, die u.a. zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Alter von ≥ 4 Jahren und < 7 Jahren und ein Gewicht beim Screening-Besuch von $> 13,0$ kg und \leq</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[13]. Als dissoziatives Glucocorticoid stellt Vamorolon als Erstlinientherapie eine wertvolle medikamentöse Alternative dar.</p> <p>Im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Vamorolon kam der G-BA in Übereinstimmung mit dem internationalen Konsens ebenfalls zu dem Schluss, dass eine potenzielle zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Vamorolon nur Best Supportive Care (BSC) sein könne, von welcher „unter anderem Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog und andere Maßnahmen (z. B. Glukokortikoide)“ umfasst sein können [22]. In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurde die zulassungsrelevante und hier betrachtete Studie VBP15-004 mit Placebo als <i>a priori</i> definiertem Komparator geplant und für diesen Vergleich zum Nachweis der Wirksamkeit gepowert. Der zusätzliche Studienarm mit Prednison-Therapie wurde primär zur Etablierung des Sicherheitsprofils im Vergleich zur bisherigen Glucocorticoid-Therapie ergänzt.</p> <p>In allen Studienarmen (Vamorolon, Placebo, Prednison) konnten Patienten außerdem supportive Maßnahmen wie z. B. Physiotherapie und Schmerzmittel erhalten, sodass der Placebo-Arm diejenigen DMD-Patienten repräsentiert, welche in der klinischen Praxis keine Glucocorticoide (mehr) erhalten.</p> <p>In der Nutzenbewertung wird ausgeführt, dass „eine (nicht-) medikamentöse multidisziplinäre Therapie aller Patienten mit DMD, [...] eine Behandlung mit Glukokortikoiden bereits vor dem Auftreten</p>	<p>39,9 kg aufwiesen. Zudem mussten die Teilnehmenden in der Lage sein, selbstständig und ohne Hilfsmittel zu gehen und den Endpunkt „Aufstehen aus der Rückenlage“ (TTSTAND) ohne Hilfe in < 10 Sekunden zu absolvieren.</p> <p>Die erste und vergleichende Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Im Anschluss wurde die Dosis von Prednison und Placebo in einer 4-wöchigen Übergangsphase reduziert, bevor die Patienten aller Behandlungsgruppen in der zweiten Behandlungsphase über 20 Wochen jeweils einmal täglich eine der zwei Dosierungen von Vamorolon erhielten.</p> <p>Die Studie wurde im Zeitraum Juni 2018 und August 2021 in elf Ländern (inklusive Europa) durchgeführt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme angeführt, dass eine Glucocorticoid-Therapie mit einheitlicher Dosis nicht der regelhaften Behandlung aller DMD-Patienten entspreche. Im Stellungnahmeverfahren verweisen zwei klinische Sachverständige darauf, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden ab dem Alter von 4-5 Jahren angeboten werde, sich jedoch ein Teil der Eltern gegen eine entsprechende Therapie entscheiden würde. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie führt im Stellungnahmeverfahren</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>von Funktionseinschränkungen im Alter ab 2 Jahren beinhalten kann“ sowie „von einer weitgehend regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist“. Dies ist aus Sicht von Santhera und basierend auf Evidenz aus mehreren Studien jedoch nicht der Fall, da die DMD-Patienten Glucocorticoide zum einen nicht dauerhaft oder auch gar nicht erhalten und zum anderen weder das durchschnittliche Diagnosealter im Mittel im Alter von 3,4 – 3,8 Jahren einen sehr frühen Behandlungsbeginn zulässt noch ein Konsens zum exakten Alter für einen Behandlungsbeginn existiert, so dass die 2 Jahre eine arbiträre Grenze darstellen [16; 23; 24].</i></p> <p>Daten zu DMD-Patienten einschließlich ihrer Behandlung werden auf europäischer Ebene zentral im „Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases“ (TREAT-NMD) DMD-Patientenregister gesammelt [25]. Eine aktuelle Patientenregister-Analyse hat 766 dort registrierte deutsche DMD-Patienten im Alter von 0 – 45 Jahren identifiziert und bildet somit eine fundierte Grundlage für die Bewertung der regelhaften Behandlung von DMD-Patienten in Deutschland [23]. Gemäß dieser Auswertung werden 53 % der deutschen DMD-Patienten ohne Glucocorticoide behandelt, obwohl der Off-Label-Einsatz von Glucocorticoiden in Deutschland aktuell die einzige regelhaft verfügbare medikamentöse Therapie für DMD-Patienten ist [10; 13; 23]. Die Steroidtherapie wird jedoch aufgrund ihrer</p>	<p>aus, dass ein Vergleich gegenüber Placebo nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechen würde.</p> <p>Da folglich für die Mehrheit der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, wird der Vergleich der Interventionsgruppe Vamorolon mit der Dosisstärke 6mg/kg/tgl. (gemäß Fachinformation) gegenüber der Kontrollgruppe Prednison 0,75mg/kg/tgl. zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>starken Nebenwirkungen häufig vollständig abgelehnt oder abgebrochen, so dass der Patientenanteil ohne Glucocorticoid-Therapie im Alter > 19 Jahren sogar 67 % beträgt [10; 16; 17; 23]. Eine <i>ad-hoc</i> Abfrage des Patientenregisters im April 2024 hat gezeigt, dass der Anteil an vollständig Glucocorticoid-naiven Patienten in der Altersgruppe von 4 bis 6 Jahren bei 53,6 % (37/69 Patienten), in der Altersgruppe von > 6 bis < 12 Jahren bei 27,1 % (55/203 Patienten) und bei Patienten ab 12 Jahren bei 33,1 % (209/631 Patienten) liegt. Dies unterstreicht zusätzlich, dass in Deutschland derzeit rund die Hälfte der DMD-Patienten nicht mit Glucocorticoiden behandelt wird.</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Beginn der Therapie bei sehr jungen Patienten ist u. a. durch die üblicherweise spät (im Mittel im Alter von 3,4 – 3,8 Jahren) erfolgende Diagnose selten. Es handelt sich hierbei um Einzelfälle, die keinen Rückschluss auf die allgemeine Therapiesituation zulassen. Tatsächlich wird der Großteil der < 5-jährigen deutschen Patienten (86 %) bis zum durchschnittlichen Alter von 5,8 Jahren ohne Glucocorticoid-Therapie behandelt [17; 23]. Dieses Alter entspricht der Plateauphase motorischer Entwicklung, bei DMD-Patienten typischerweise im Alter von 4 – 8 Jahren, welche durch ein anerkanntes Expertengremium als Startzeitpunkt für eine Glucocorticoid-Therapie empfohlen wird [6]. Dies deckt sich auch mit der Zulassung von Vamorolon, welche dementsprechend einen Einsatz ab einem Alter von 4 Jahren vorsieht. Somit kann Vamorolon bereits als initiale Therapie nach der DMD-Diagnose verwendet werden.</p> <p>Neben dem Beginn der Glucocorticoid-Therapie ist nach Ansicht von Santhera ebenfalls die „Regelmäßigkeit“ der Therapie zu hinterfragen. Wie zuvor beschrieben, brechen viele Patienten die Glucocorticoid-Therapie aufgrund der Nebenwirkungen ab oder erhalten erst gar keine Glucocorticoide. Bei dem im Rahmen der zulassungsbegründenden Studie VBP15-004 für Prednison gewählten Dosierungsregime von 0,75 mg/kg/Tag handelt es sich um eine der bei DMD-Patienten am häufigsten in den Leitlinien</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>empfohlene Dosierung, die jedoch aufgrund der Nebenwirkungen so nicht dauerhaft implementiert wird und im Regelfall nur die Startdosis der Therapie darstellt. Vor einem Therapieabbruch wird bei einem gewissen Anteil der Patienten versucht, die Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom individuellen Patientenstatus durch Dosisanpassungen zu regulieren [16; 26]. Dies geht bei Glucocorticoiden mit einer signifikant verminderten Wirksamkeit und infolgedessen irreversibler Krankheitsprogression einher [27]. Eine über 6 Monate fortgeführte Therapie mit 0,75 mg/kg/Tag Prednison wie in der Studie VBP15-004 bildet daher für die wenigsten Patienten das relevante Vorgehen in der klinischen Praxis ab. Folglich führen die in der Studie VBP15-004 beobachteten Behandlungseffekte mit 0,75 mg/kg/Tag Prednison zu einer Überschätzung des Effekts verglichen mit dem Versorgungsalltag. Im Gegensatz dazu kann die Vamorolon-Dosis bei eintretenden Nebenwirkungen von 6 mg/kg auf 4 mg/kg gesenkt werden, wobei die Wirksamkeit aufrechterhalten werden [28]. Dementsprechend kann mit der Dosisreduktion im Fall von Nebenwirkungen ein weiter verbessertes Sicherheitsprofil von Vamorolon erreicht werden. Patienten, welche in der klinischen Praxis nicht mit Glucocorticoiden behandelt werden, werden in der Studie VBP15-004 durch den Placebo-Arm repräsentiert, so dass auch für diese Patienten vergleichende Daten gegenüber Vamorolon vorliegen.</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der Einsatz von Glucocorticoiden in der deutschen Patientenversorgung sehr heterogen ist und nicht als regelhafte Versorgungssituation angesehen werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Versorgungsdaten zeigen, dass eine Glucocorticoid-Therapie mit einheitlicher Dosis nicht der regelhaften Behandlung aller DMD-Patienten entspricht. Des Weiteren ist die hier betrachtete Studie für den Vergleich gegenüber Placebo als <i>a priori</i> definiertem Komparator gepowert. Dementsprechend ist aus Sicht von Santhera auch der Vergleich von Vamorolon gegenüber Placebo bewertungsrelevant, aus welchem sich insbesondere im Hinblick auf eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten ein beträchtlicher Zusatznutzen für Vamorolon ableiten lässt. Zusammenfassend ist aus Sicht von Santhera der Vergleich von Vamorolon gegenüber Placebo bewertungsrelevant und sollte daher im Hauptteil der Nutzenbewertung dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Nutzenbewertung: S. 19, Z. 28 ff. UND S. 21, Z. 4 ff. UND S. 22, Z. 20 ff. UND S. 24, Z. 21 ff.</p>	<p>2. Berücksichtigung der funktional-motorischen patientenrelevanten Endpunkte TTSTAND, TTRW sowie TTCLIMB</p> <p><i>„Aufgrund der beschriebenen Limitationen wird auf die Darstellung der Aufstehgeschwindigkeit, erhoben als „TTSTAND velocity“, einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen verzichtet. [...] Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der „Aufstehdauer“ in Sekunden mittels MMRM dargestellt.“</i></p> <p>UND</p> <p><i>„In der vorliegenden Nutzenbewertung [...] werden die Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) mittels MMRM bevorzugt. Die „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) einschließlich der post hoc berechneten Responderanalysen werden aufgrund der oben genannten Limitationen nicht dargestellt.“</i></p> <p>UND</p> <p><i>„In der vorliegenden Nutzenbewertung [...] werden die Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) mittels MMRM bevorzugt. Die „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen werden aufgrund der</i></p>	<p>Bei dem Endpunkt TTSTAND wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, die ein Patient benötigt, um aus der Rückenlage auf dem Boden in einen aufrechten Stand zu gelangen („Aufstehdauer“).</p> <p>Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Für den TTSTAND liegen zwei Operationalisierungen vor: „Aufstehdauer“ (TTSTAND), angegeben in Sekunden und „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity), angegeben als Aufstehvorgänge/Sekunden.</p> <p>Aufgrund von Limitationen wird die „Aufstehgeschwindigkeit“, erhoben als „TTSTAND velocity“, einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Fluktuationen in der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) im oberen Messbereich werden beispielsweise durch die „Aufstehgeschwindigkeit“ nicht adäquat wiedergegeben. Zudem hat die Variabilität in der Reaktionszeit des Probanden bei Messung von niedrigen Werten der „Aufstehdauer“ eine erhebliche Auswirkung auf die Aufstehgeschwindigkeit. Die Dauer der Aufstehvorgänge, erhoben als „TTSTAND“, in Sekunden lässt sich hingegen über den gesamten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>genannten Limitationen nicht dargestellt.“</i></p> <p>UND</p> <p><i>„Gemäß Studienunterlagen war die Erhebung einer Aufstehdauer vom Liegen in den Stand und der Dauer zum Gehen/Laufen von 10 m Bestandteil des NSAA. In den Studienunterlagen wird jedoch angegeben, dass beide Endpunkte auch zusätzlich separat ausgewertet wurden (als Endpunkt TTSTAND bzw. TTRW). [...] Dies kann für eine separate Auswertung der beiden Endpunkte TTRW und TTSTAND, anstelle einer gemeinsamen Auswertung/Erhebung als Bestandteil der Testdurchführung im Rahmen des NSAA, sprechen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte TTSTAND, TTRW und TTCLIMB ermöglicht die Kombination aus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der Darstellung der Ergebnisse als Geschwindigkeit (= Velocity) in Form des reziproken Wertes des absoluten Messergebnisses einer gemessenen Zeit sowie 2. der Auswertung in Form von Responderanalysen <p>einen klinisch relevanten standardisierten Vergleich unabhängig von den jeweiligen Baseline-Werten der Patienten.</p> <p>Mit der Geschwindigkeit betrachtet man statt einer absoluten</p>	<p>Messbereich linear bestimmen. Zudem ist die Dauer (in Sekunden), die der Patient für das Aufstehen aus der Rückenlage benötigt, im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Beurteilung der Veränderung der Funktion eher von klinischer Relevanz als die Geschwindigkeit.</p> <p>Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der „Aufstehdauer“ in Sekunden dargestellt.</p> <p>Bei dem Endpunkt „Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, um 10 m zu gehen oder zu laufen. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Zur „Geh-/Laufstrecke von 10 m“ liegen zwei Operationalisierungen vor: „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (Time-to-Run-or-Walk: TTRW), angegeben in Sekunden, und „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity), angegeben als Meter/Sekunden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) bevorzugt (<i>siehe Ausführungen zum Endpunkt TTSTAND</i>). Die „Geh-</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Veränderung einen relativen Wert, der bereits eine Interpretation der Relevanz der absoluten Veränderung abhängig vom funktionalen Status des Patienten erlaubt. Je höher die Grundgeschwindigkeit ist, mit welcher der Patient den jeweiligen Test absolvieren kann, desto besser ist er noch muskulär und koordinativ in der Lage, den entsprechenden Bewegungsablauf kontrolliert umzusetzen. Mit Fortschreiten der DMD nehmen Muskelkraft und Koordinationsfähigkeit zunehmend ab, wobei die Bedeutung kleiner absoluter Veränderungen sinkt. Um diese veränderte Bedeutung zu reflektieren, ist die Geschwindigkeit aussagekräftiger, da eine Veränderung des absoluten Wertes den Wert der Geschwindigkeit abhängig vom Baseline-Wert unterschiedlich stark beeinflusst. Nachfolgend wird dies einmal am Beispiel des primären Endpunktes der zulassungsbegründenden Studie VBP15-004 TTSTAND Velocity erläutert:</p>	<p>/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) einschließlich der post hoc berechneten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.</p> <p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Stellungnahmeverfahren Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) für die ITT-Population nachgereicht.</p> <p>Der Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen.</p> <p>Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Zum „Treppensteigen von 4 Stufen“ liegen zwei Operationalisierungen vor: „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (Time-to-Climb: TTCLIMB), angegeben in Sekunden, und „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity), angegeben als Treppenstufen/Sekunden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) bevorzugt (<i>siehe Ausführungen zum Endpunkt TTSTAND</i>). Die Geschwindigkeit</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine klinisch relevante Veränderung um 1 s von 4 s zu Baseline auf 5 s nach 24 Wochen bedeutet eine Veränderung der Geschwindigkeit um 0,05 Aufstehvorgänge/s. Dieselbe absolute Veränderung ausgehend von 9 s zu Baseline auf 10 s nach 24 Wochen führt zur Veränderung der Geschwindigkeit um 0,01 Aufstehvorgänge/s. Dieser Unterschied zeigt, dass eine Veränderung um 1 s von Patienten mit hoher Mobilität als wesentlich beeinträchtigender empfunden wird als von bereits weniger mobilen Patienten. Somit ist die Geschwindigkeit insbesondere nützlich für die Darstellung und patientenrelevante Bewertung von Veränderungen bei Patienten, die sich in der Phase funktioneller Verschlechterung befinden. Analoges gilt auch für die Auswertungen des TTRW sowie des TTCLIMB in Form einer Geschwindigkeit.</p> <p>Die reine Beobachtung einer absoluten Messwert-Veränderung von Baseline lässt insbesondere bei einer heterogenen Patientenpopulation eine Aussage hinsichtlich der klinischen Relevanz nur schwer zu, da in Abhängigkeit vom Krankheitsprogress des individuellen Patienten hier nicht jede Veränderung um ein absolutes Ausmaß mit der gleichen klinischen Relevanz assoziiert ist. Deswegen ist hier prinzipiell Responderanalysen der Vorzug zu geben. Im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers hat Santhera Responderanalysen unter Verwendung etablierter klinischer</p>	<p>zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.</p> <p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Stellungnahmeverfahren Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) für die ITT-Population nachgereicht. Für die beiden Erhebungszeitpunkte (Baseline und Woche 24) konnten keine deskriptiven Daten identifiziert werden. Eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse ist daher nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Relevanzschwellen (Minimal Clinically Important Difference, MCID) für die TTSTAND Velocity (0,023 Aufstehvorgänge/s) [29], TTRW Velocity (0,212 m/s) [29] sowie TTCLIMB Velocity (0,035 Aufgaben/s) [29] vorgelegt. Diese Responderanalysen zeigen statistisch signifikante Vorteile von Vamorolon gegenüber Placebo. Während für die Verbesserung der TTCLIMB Velocity ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden kann, erlaubt die Verbesserung der TTSTAND Velocity, der TTRW Velocity und die Verschlechterung der TTCLIMB Velocity die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Außerdem kann für die Verschlechterung der TTSTAND Velocity ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. Die im Rahmen der Nutzenbewertung angesprochene präspezifizierte Responder-Analyse für die TTSTAND Velocity als Sensitivitätsanalyse ist aus Sicht von Santhera hier nicht bewertungsrelevant, da keine MCID verwendet wurde, sondern jegliche Verbesserung von Baseline hier als Response eingestuft wurde.</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung hat der G-BA verschiedene Kritikpunkte bezüglich der gewählten MCID vorgebracht, insbesondere jedoch bezüglich der Variabilität der Baseline-Werte sowie des Einflusses des Alters der Patienten auf das Erreichen der klinischen Relevanzschwelle. Das Konzept einer MCID beinhaltet, dass eine Veränderung um mindestens die MCID mit hinreichender Sicherheit einen klinisch relevanten Unterschied für die Patienten bedeutet. Dass ein Erreichen einer solchen Veränderung in Abhängigkeit der Baseline-Werte für die individuellen Patienten unterschiedlich realistisch ist, liegt ursächlich im Einfluss des Fortschreitens der DMD begründet: Patienten mit besserer motorischer Funktionalität werden die MCID einfacher erreichen können als Patienten mit bereits eingeschränkter motorischer Funktionalität. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass bei Letzteren eine klinisch relevante Veränderung nicht (mehr) erreichbar ist. Es setzt aber die Relevanz der MCID an sich nicht außer Kraft.</p> <p>Insgesamt ist in Bezug auf die Studienpopulation der Studie VBP15-004 außerdem festzuhalten, dass das Patientenkollektiv im Hinblick auf die Krankheitsprogression und sein Alter hinreichend homogen war. Daher stellt die Anwendung derselben MCID für alle in der Studie eingeschlossenen Patienten zur Durchführung von Responderanalysen aus Sicht von Santhera eine adäquate Auswertungsmethode dar. Die Analysen für den TTRW sowie den</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TTCLIMB zur Veränderung von Baseline waren bereits Bestandteil der ursprünglichen Dossiereinreichung der Volltexte zu Modul 4 (Quelle 33, Abschnitt 4.6; Tabelle 2.1.4.3c bzw. 2.1.5.3c) [30]. Die Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen diejenigen der Responderanalyse.</p> <p>Bezogen auf den Endpunkt TTSTAND hebt der G-BA die Möglichkeit einer Kappung der Zeit nach 30 Sekunden hervor, welche zwar im statistischen Analyseplan (SAP), nicht aber im Manual beschrieben sei. Diese Grenze ergibt sich aus der Operationalisierung des Tests an sich: Wenn ein Patient nach 30 Sekunden nicht ohne Hilfestellung aufstehen kann, wird ihm ein Stuhl als Hilfestellung bereitgestellt. Gleichzeitig wird der Test jedoch mit 0 Punkten bewertet und keine Zeit dokumentiert, sobald der Patient im Aufstehprozess Möbelstücke zur Hilfe nimmt bzw. ein beliebiges Objekt/eine Person berührt. Zusammen führen diese beiden Regeln zu einer Obergrenze von 30 Sekunden [31]. Ergänzend dazu betrug der maximale Wert, der während der Studie VBP15-004 für den Endpunkt TTSTAND erfasst wurde, lediglich 15,2 Sekunden, sodass diese Obergrenze in der Studie VBP15-004 nie zum Tragen kam.</p> <p>Bezüglich der Endpunkte TTSTAND und TTRW merkt der G-BA zusätzlich zu den vorher genannten Punkten an, dass unklar ist, inwiefern diese separat und/oder als Teil des North Star Ambulatory Assessment (NSAA) ausgewertet wurden. Hierzu macht</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Santhera folgende ergänzende Angaben: Die Endpunkte TTSTAND und TTRW wurden für die Studie VBP15-004 als eigenständige Endpunkte mit Hilfe einer 6-Punkte-Skala erhoben. Für die Integration der Endpunkte in den NSAA wurden die Werte anschließend in eine NSAA-konforme 2-Punkte-Skala transformiert, um diese als Teil des NSAA auswerten zu können, ohne die Erhebung wiederholen zu müssen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte „TTSTAND Velocity“, „TTRW Velocity“ sowie „TTCLIMB Velocity“ in der Nutzenbewertung basierend auf den vorgelegten Responderanalysen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Nutzenbewertung: S. 23, Z. 12 ff. UND S. 23, Z. 31 ff.</p>	<p>3. Adäquatheit der Operationalisierung sowie der Responderanalyse des 6MWT</p> <p><i>„Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn für den Patienten die „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) < 25 Sekunden betrug, sodass die Erhebung des Endpunkts nicht für die gesamte ITT-Population erfolgte. Es konnte keine Information in den Studienunterlagen zur Rationale der Einschränkung auf eine Subpopulation mit einem Testergebnis des TTRW < 25 Sekunden identifiziert werden.“</i></p> <p>UND</p> <p><i>„Die vom pU angegebene klinische Relevanzschwelle von 30 m wurde mittels verteilungsbasierter Verfahren berechnet. Die klinische Relevanzschwelle wird als nicht geeignet angesehen. [...] Hinzu kommen Limitationen bezüglich altersabhängiger Veränderungen in der Funktionalität der Betroffenen, die zu berücksichtigen sind.“</i></p> <p>Anmerkung: Der 6MWT ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur direkten Erhebung der Gehfähigkeit der Patienten und wird häufig in klinischen Studien in der Indikation DMD angewendet [10; 32; 33]. Im Rahmen der Studie VBP15-004 sollte der 6MWT nur dann</p>	<p>Der 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test: 6MWT) dient der Untersuchung der körperlichen Funktion und erfasst die Distanz, die ein Patient innerhalb von 6 Minuten gehen kann. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn für den Patienten die „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) ≤ 25 Sekunden betrug. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren traf dies auf alle Patienten zu.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den Gründen für fehlende Werte zu Baseline und Woche 24 für den 6MWT eingereicht. Den Angaben entsprechend fehlen zu Baseline jeweils ca. 16 % der Daten in beiden Studienarmen. Auf Grund des vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Verfahrens der multiplen Imputation wird diese Limitation als nicht einschränkend für die Auswertung gewertet.</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhoben werden, wenn der Patient in der Lage war, den TTRW innerhalb von 25 s durchzuführen. Da für die Durchführung des 6MWT eine kontinuierliche Gehbewegung für eine Dauer von 6 min erforderlich ist, ist anzunehmen, dass ein Patient den 6MWT nicht erfolgreich abschließen kann, wenn bereits das Zurücklegen einer Strecke von 10 m im Rahmen des TTRW über einen Zeitraum von 25 s nicht möglich ist. Daher wurde diese Grenze als Cut-Off gewählt.</p> <p>Insgesamt kam dieses Kriterium jedoch nie zur Anwendung: Jeder Patient absolvierte den TTRW sowohl zu Baseline als auch zu Woche 24 in unter 25 s. Zu den Gründen, warum Patienten den 6MWT zum Zeitpunkt der Visite nicht durchgeführt haben und somit nicht in die Analyse eingehen konnten, zählten: Nicht in der Lage, den Anweisungen zu folgen; Test frühzeitig beendet (jedoch nicht aufgrund von Müdigkeit); aufgrund des Verhaltens nicht in der Lage, kontinuierlich zu gehen; Tragen von unpassendem Schuhwerk; Vorliegen von COVID-19 Restriktionen; Visite/Erhebung Baseline ist nicht erfolgt. Dementsprechend sind fehlende Werte zu Woche 24 nicht darauf zurückzuführen, dass die Patienten das Kriterium hinsichtlich des TTRW nicht erfüllen konnten.</p> <p>Der G-BA äußerte sich außerdem zur MCID von 30 m für den 6MWT: McDonald <i>et al.</i> geben eine MCID zwischen 28,5 und 31,7 m an und führen aus, dass die statischen Modelle</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Distanz von 30 m als wahre MCID nahelegen. Die Autoren schlagen ankerbasierte longitudinale Untersuchungen vor, um diese MCID zu bestätigen [32]. Eine neuere systematische Untersuchung von Bohannon und Crouch gibt eine Spanne für eine klinisch relevante Veränderung zwischen 14,0 und 30,5 m an [34]. Die in den Analysen des Modul 4 verwendete MCID liegt daher am oberen Ende der Spannweite und ist eher konservativ einzuschätzen. Trotz der eher konservativ gewählten MCID erreicht ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten unter Vamorolon eine Verbesserung um die MCID und führt zur Ableitung eines geringen Zusatznutzens für diesen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Durch das Kriterium einer Mindestgeschwindigkeit von 25 s im TTRW kommt nicht zu einem Ausschluss von Patienten, Basis für die Auswertung ist die ITT-Population. Die verwendete MCID von 30 m ist geeignet, einen klinisch relevanten Unterschied zu zeigen.</p>	
G-BA Nut- zenbe- wer- tung:	<p>4. BMI als relevantes Maß für die körperliche Entwicklung von DMD-Patienten</p> <p><i>„Bei dem Endpunkt BMI (z-Score) handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der sich aus den Endpunkten Körpergröße und Körpergewicht zusammensetzt, die beide in der</i></p>	<p>Anthropometrische Parameter wurden in der Studie als Sicherheitsendpunkte erhoben. Aufgrund der empfohlenen Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden wird die Entwicklung der</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30, Z. 10 ff.	<p><i>Nutzenbewertung dargestellt werden. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Endpunktes BMI (z-Score) wird daher verzichtet.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der BMI ist ein häufig verwendetes Maß für das Körpergewicht in Relation zur Körpergröße und somit ein wichtiges Maß für die Einschätzung der körperlichen Entwicklung. Das Längenwachstum ist bei DMD-Patienten in der Regel eingeschränkt und wird durch die Therapie mit Glucocorticoiden zusätzlich beeinträchtigt [13; 16; 35]. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten im Vamorolon-Studienarm verglichen zur Glucocorticoid-Behandlung ein statistisch signifikant verbessertes Längenwachstum. Das Längenwachstum unter Vamorolon in der Studie VBP15-004 war vergleichbar mit dem der mit Placebo behandelten Patienten, was zeigt, dass die Glucocorticoid-bedingten Beeinträchtigungen unter Vamorolon nicht auftreten. Zusätzlich wiesen mit Vamorolon-behandelte Patienten eine verbesserte Knochenmineralisation auf. Zusammen tragen diese beiden patientenrelevanten, positiven Behandlungseffekte zu einem sich erhöhenden Körpergewicht bei [36]. Während bei der ausschließlich separaten Betrachtung von Längenwachstum und Körpergewicht zwar der positive Behandlungseffekt auf das Längenwachstum deutlich wird, wirkt das steigende Körpergewicht isoliert betrachtet wie ein negativer Effekt vergleichbar mit der Gewichtszunahme als Nebenwirkung</p>	<p>Patienten eingeschränkt. Die Gabe von Glukokortikoiden kann u.a. zu einer starken Gewichtszunahme und einer Wachstumsverzögerung bzw. -stillstand führen. Die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht werden in der vorliegenden Indikation entsprechend als patientenrelevant angesehen. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Bei dem Endpunkt BMI (z-Score) handelt es sich um einen aus den Endpunkten Körpergröße und Körpergewicht zusammengesetzten Endpunkt, die beide in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Der Endpunkt BMI (z-Score) wird daher in der Nutzenbewertung nicht zusätzlich berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Langzeit-Behandlungen mit Glucocorticoiden [16]. Nur die kombinierte Betrachtung beider Behandlungseffekte relativ zueinander in Form des BMI kann diese Korrelation und die Gewichtszunahme als positive Konsequenz des Längenwachstums darstellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Santhera bietet die Analyse des BMI zusätzlichen Informationsgehalt zu der separaten Bewertung von Körperhöhe und -gewicht. Daher sollte der BMI als patientenrelevant betrachtet und als ein für die Nutzenbewertung relevanter Endpunkt herangezogen werden.</p>	
<p>G-BA Nutzenbewertung: S. 26, Z. 7 f. UND S. 26, Z. 8 ff.</p>	<p>5. Relevanz der Erhebung von Morbiditäts- sowie Lebensqualitätsaspekten mittels des PODCI für die Ableitung des Zusatznutzens</p> <p><i>„Es wird für die Durchführung und Auswertung auf ein Manual verwiesen, das in den Studienunterlagen jedoch nicht identifiziert werden konnte.“</i></p> <p>UND</p> <p><i>„Es finden sich zudem unterschiedliche Angaben zur Bildung des Gesamtscores „körperliche Funktionsfähigkeit“ zwischen Dossier Modul 4 (4 Subscores) und SAP (2 Subscores).“</i></p>	<p>Das „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument“ (PODCI) ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen. Der Endpunkt wird vorliegend als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.</p> <p>Aufgrund unzureichender Änderungssensitivität, der vom Alter der Patienten abhängigen vollständigen Erhebung der einzelnen</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>UND S. 26, Z. 13 ff.</p> <p>UND S. 32, Z. 44 ff.</p>	<p>UND</p> <p><i>„Die Subskala „Therapieerwartungen“ wurde in der Studie VBP15-004 nicht erhoben. Anders als im Dossier Modul 4 wird die Subskala „Zufriedenheit“ nicht der Lebensqualität zugeordnet. [...] Da der Fragebogen nicht mit dem Dossier vorgelegt wurde, kann eine Beurteilung der Patientenrelevanz der beiden Subskalen, insbesondere der Subskala „Zufriedenheit“, und zur Zuordnung zur Kategorie „Morbidität“ nicht abschließend geklärt werden.“</i></p> <p>UND</p> <p><i>„Für den Endpunkt „PODCI“ (globaler Funktionsscore und die 4 Subskalen) wurden post hoc Responderanalysen für eine Responseschwelle um mind. 15 % beschrieben. Im Dossier Modul 4 wird z. T. von einer Responseschwelle von genau 15 % berichtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Responseschwelle um mind. 15 % mitumfasst ist.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der PODCI Fragebogen wurde in spezialisierten Studienzentren an die Eltern der DMD-Patienten ausgegeben. Die Eltern wurden von im Umgang mit dem PODCI-Fragebogen erfahrenen Medizinern hinsichtlich des Vorgehens bei der Beantwortung der Fragen und des allgemeinen Umgangs mit dem Fragebogen instruiert. Der Fragebogen des PODCI „Pediatric Outcomes Questionnaire“ wird</p>	<p>Subskalen, sowie unklarer Patientenrelevanz der Subskala „Zufriedenheit“ wird der PODCI in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>inklusive des Vorgehens zur Auswertung des PODCI im Rahmen dieser Stellungnahme zur Verfügung gestellt [37; 38].</p> <p>Hinsichtlich der Bildung des Gesamtscores „körperliche Funktionsfähigkeit“ wurde sich für das Nutzenbewertungsdossier an der entsprechenden Validierungsstudie des PODCI orientiert, welche 4 Subscores für die entsprechende Berechnung vorsieht [39]. Zur Vervollständigung der vorliegenden Evidenz und für vollständige Datentransparenz reicht Santhera mit der Stellungnahme jedoch auch die gemäß SAP geplante Auswertung mit 2 Subscores („obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Transfer/Basismobilität“) im Anhang der Stellungnahme ein [40]. Die Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen diejenigen der Berechnung basierend auf 4 Subscores. In diesem Zusammenhang bestätigt Santhera, dass für die vorgelegten Responderanalysen eine Responseschwelle von mind. 15 % verwendet wurde.</p> <p>Neben den vorgenannten Punkten äußert sich der G-BA außerdem zur Relevanz der Subskalen „Therapieerwartungen“ und „Zufriedenheit“. Die Subskala „Therapieerwartungen“ wurde im Rahmen der Studie VBP15-004 nicht erhoben, da diese lediglich erfasst, welche Erwartungen die Eltern der Kinder an die Therapie haben bezüglich der Auswirkungen z. B. auf einen besseren Schlaf. Mit dem Aspekt „Therapieerwartungen“ wird somit keine der</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bewertungsrelevanten Kategorien des G-BA (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) adressiert, da es sich lediglich um eine Erwartungshaltung bezüglich der Therapie handelt, jedoch nicht um die Erfassung konkreter patientenbezogener Aspekte. Die Subskala „Zufriedenheit“ deckt hingegen Aspekte ab, welche sich mit der Gefühlswelt der Patienten und somit deren emotionaler Funktion auseinandersetzen. Dies umfasst z. B. wie zufrieden das Kind mit seiner Fähigkeit war, denselben Aktivitäten nachgehen zu können wie seine Freunde. Daher sieht Santhera die Positionierung in der Kategorie Lebensqualität als gerechtfertigt an. Ergänzend wird unter Berücksichtigung der Bildung der einzelnen Subskalen vorgeschlagen, die Subskalen „Transfer/Basismobilität“ sowie „Sport/körperliche Funktionsfähigkeit“ ebenfalls der Kategorie Lebensqualität zuzuordnen anstatt wie bisher der Kategorie Morbidität, da beide Subskalen Aktivitäten des täglichen Lebens, wie z. B. die Fähigkeit des Kindes, an gemeinsamen Aktivitäten mit seinen Freunden teilzunehmen oder sich selbst anzuziehen, abfragen [37; 38].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Santhera ist die Patientenrelevanz der Subskala „Zufriedenheit“ gegeben. Die Zuordnung der Subskala „Zufriedenheit“ zur Kategorie Lebensqualität wird als angemessen</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erachtet. Ferner sollten auch die Subskalen „Transfer/Basismobilität“ sowie „Sport/körperliche Funktionsfähigkeit“ ebenfalls der Kategorie Lebensqualität zugeordnet werden.	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nut- zenbe- wer- tung: S. 29, Z. 4 ff.	<p>6. Sonstige Aspekte</p> <p>a) Sicherheit</p> <p><i>„Es war a priori vorgesehen, Ereignisse der Grunderkrankung zugeordnet, nicht als UE zuzuordnen. Es findet sich jedoch keine Angaben zu den Symptomen oder inwiefern eine systematische Auswahl der Ereignisse erfolgte.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Patienten wurden in spezialisierten Studienzentren von Medizinerinnen betreut, die weitreichende Erfahrung in der Behandlung von DMD-Patienten aufweisen. Im Rahmen der Untersuchungen zu Baseline wurde für jeden Patienten im Case Report Form (CRF) festgehalten, welche Krankheitssymptome zu Studienbeginn bereits vorliegen. Im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) wurden diese Symptome nur dann als UE bewertet, wenn sich diese im Verlauf der Studie signifikant verschlechterten. Die Entscheidung zur Zuordnung eines UE zur Grunderkrankung wurde von diesen Experten vor Ort, basierend auf ihrem umfangreichen Fachwissen und Erfahrungsschatz bezüglich DMD-Krankheitsausprägungen und charakteristischen Nebenwirkungen, getroffen.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nut- zenbe- wer- tung: S. 33, Z. 6 ff.	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Änderung notwendig, die Erläuterung erfolgt zur Vervollständigung der zur Verfügung stehenden Informationen, um die Aussagesicherheit zu erhöhen.</p> <p>b) Berechnung des relativen Risikos (Wirksamkeit und Sicherheit) sowie des p-Wertes (Sicherheit)</p> <p><i>„Für das Dossier Modul 4 wurden post hoc für die Endpunkte das relative Risiko (RR), die 95 %-Konfidenzintervalle und die zugehörigen p-Werte berechnet. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte konnten keine Angaben zum stat. Modell zur Berechnung des relativen Risikos identifiziert werden sowie inwiefern eine Adjustierung nach dem Stratifizierungsmerkmal Alter (< 6 Jahre) vorgesehen war. [...] Für die Sicherheitsendpunkte ist die Berechnung des p-Wertes unklar.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das relative Risiko (RR) wurde basierend auf der Vierfeldertafel und unter Beachtung den aktuellen Methoden des IQWiG berechnet. Dabei wurde keine Stratifizierung vorgenommen. Für die Sicherheitsendpunkte wurden rohe p-Werte angegeben, die auf Grundlage von normalen Näherungen ermittelt wurden.</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzenbeurteilung: S. 52, Z. 23 ff.	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Änderung notwendig, die Erläuterung erfolgt zur Vervollständigung der zur Verfügung stehenden Informationen, um die Aussagesicherheit zu erhöhen.</p> <p>c) Protokollverletzungen</p> <p><i>„Es wurde bei 24 % der ITT-Population (N = 121) relevante Protokollverletzungen berichtet. [...] Es fehlen jedoch zusammenfassende Angaben für jede Behandlungsgruppe separat für die Behandlungsphase 1 (Woche 24).“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Behandlungsphase 1 wurde in den einzelnen Behandlungsgruppen bei etwa je einem Drittel der Patienten eine als „wichtig“ eingestufte Protokollverletzung beobachtet. Es handelt sich hierbei in weiten Teilen um Abweichungen im Rahmen des Zustimmungsprozesses zur Studienteilnahme. Da diese Abweichungen vor der Durchführung jeglicher Studienprozeduren bzw. vor Anwendung der Studienmedikation aufgetreten sind und die Patienten die Studie erst nach erfolgreicher Zustimmung beginnen konnten, ist hier nicht von einer Beeinflussung der</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Nut- zenbe- wer- tung: S. 5, Z. 9 f.</p>	<p>Studien- und Ergebnisqualität in einem relevanten Maße auszugehen. Eine Übersicht der Protokollabweichungen ist der Stellungnahme beigefügt [41].</p> <p>Ergänzend zu den Angaben der Protokollverletzer wird der Stellungnahme zur Vervollständigung der Studienunterlagen außerdem das letzte verfügbare Addendum des Studienberichts beigefügt [42]. Dieses stellt lediglich eine Ergänzung des Studienberichts dar, alle bewertungsrelevanten Informationen wurden bereits mit dem Original-Studienbericht zur Verfügung gestellt. Die Übermittlung erfolgt aus Gründen der vollständigen Transparenz.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung notwendig. Die Übermittlung erfolgt aus Gründen der vollständigen Transparenz.</p> <p>d) Epidemiologie</p> <p><i>„Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.“</i></p> <p>Anmerkung: Die Argumentation des IQWiG bezüglich der Schätzung der Prävalenz sowie die daraus resultierende Berechnung der</p>	

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenzahlen unter Ausschluss von Patienten im Alter < 4 Jahren bildet einen ebenso adäquaten Weg für die Kalkulation der Patientenzahlen ab wie das im Modul 3 von Santhera gewählte Vorgehen. Trotz der methodischen Unterschiede ergeben beide Vorgehensweisen vergleichbare durchschnittliche Patientenzahlen (2328 bzw. 2203 Patienten basierend auf den Berechnungen von Santhera bzw. IQWiG).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung notwendig.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nut- zenbe- wer- tung: S. 7, Z. 2 f. UND S. 7, Z. 16 f.	<p>e) Kosten</p> <p><i>„Der pU [...] berechnet eine Spanne für den jährlichen Verbrauch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 12 kg bis 40 kg. Das durchschnittliche Körpergewicht [...] liegt [...] bei 18,5 kg. Wird dieser Wert [...] verwendet, ergibt sich ein höherer Jahresverbrauch [...].“</i></p> <p>UND</p> <p><i>„Davon abweichend sind der Fachinformation [1] weitere zusätzliche GKV-Leistungen zu entnehmen, Z. B. [...] eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD vor und während der Behandlung mit Vamorolon.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für die Berechnung des jährlichen Verbrauchs muss die Abhängigkeit der Dosis vom Körpergewicht des Patienten einbezogen werden. Hierfür verwendet Santhera eine Spanne von 12 – 40 kg, welche im Rahmen der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation angegeben ist. Kinder mit DMD entwickeln sich nicht altersgerecht und können gerade in jüngeren Jahren tendenziell zu klein und/oder untergewichtig sein – bevor es aufgrund Krankheitsprogression zu einer Rekonstitution der Körperzusammensetzung durch Ersatz von Muskulatur durch</p>	<p>Der Wirkstoff Vamorolon ist gemäß Fachinformation für Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit kann die tägliche Dosis auf 4 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag heruntertitriert werden.</p> <p>Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines vierjährigen Jungen: 18,8 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines männlichen Erwachsenen: 85,8 kg). Als untere Grenze wurde beim Verbrauch eine Spanne der Dosierung von 2 mg/kg/Tag und 6 mg/kg/Tag für einen vierjährigen Jungen zugrunde gelegt, als obere Grenze eine Spanne der Dosierung von 2 mg/kg/Tag und 240 mg einmal täglich für einen männlichen Erwachsenen.</p>

Stellungnehmer: Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fettgewebe kommt bzw. bevor eine Therapie mit Glucocorticoiden begonnen wird, deren Nebenwirkungsprofil auch gesteigerten Appetit und Gewichtszunahme umfasst. Dementsprechend reflektiert die Dosierungstabelle in der Fachinformation auch bereits leichtere Kinder, so dass dies die Grundlage für die Jahrestherapiekosten darstellen sollte und nicht wie vom IQWiG vorgeschlagen das durchschnittliche Gewicht gesunder 4- bis 5-jähriger Kinder für die Untergrenze des Jahresverbrauchs.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um die Untergrenze der Gewichtsspanne und folglich des Jahresumsatzes möglichst korrekt abzuschätzen, sollten aus Sicht von Santhera keine Durchschnittswerte der gesunden Bevölkerung verwendet werden, sondern krankheitsbedingte Patientencharakteristika wie Gedeihstörungen mitberücksichtigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Santhera Pharmaceuticals 2023. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen.
2. Ryder, S., Leadley, R., Armstrong, N., Westwood, M., De Kock, S., Butt, T., Jain, M. & Kleijnen, J. 2017. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 1-21.
3. Crisafulli, S., Sultana, J., Fontana, A., Salvo, F., Messina, S. & Trifirò, G. 2020. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 141.
4. Yiu, E. M. & Kornberg, A. J. 2015. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*, 51, 759-64.
5. Wahlgren, L., Kroksmark, A. K., Tulinius, M. & Sofou, K. 2022. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. *European journal of epidemiology*, 37, 147-56.
6. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J. & Constantin, C. 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet. Neurology*, 9, 77-93.
7. Flotats-Bastardas, M., Ebrahimi-Fakhari, D., Bernert, G., Ziegler, A., Schlachter, K., Poryo, M., Hahn, A. & Meyer, S. 2019. [Non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy : Recommendations for monitoring disease progression and course of treatment]. *Der Nervenarzt*, 90, 817-23.
8. Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B. & Bushby, K. 2016. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of medical genetics*, 53, 145-51.
9. Landfeldt, E., Thompson, R., Sejersen, T., McMillan, H. J., Kirschner, J. & Lochmüller, H. 2020. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, 35, 643-53.
10. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V.
12. European Medicines Agency (EMA) 2024. EMA confirms recommendation for non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna - Stand: 26 January 2024.
13. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L. E., Clemens, P. R., Hadjiyannakis, S. & Pandya, S. 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17, 251-67.
14. Fujak, A., Haaker, G. & Funk, J. 2014. [Current care strategies for Duchenne muscular dystrophy]. *Der Orthopäde*, 43, 636-42.
15. McDonald, C. M., Mayer, O. H., Hor, K. N., Miller, D., Goemans, N., Henricson, E. K., Marden, J. R., Freemark, J., Lane, H., Zhang, A., Frean, M., Trifillis, P., Koladicz, K. & Signorovitch, J. 2023. Functional and Clinical Outcomes Associated with Steroid Treatment among Non-ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy1. *Journal of neuromuscular diseases*, 10, 67-79.

16. Cowen, L., Mancini, M., Martin, A., Lucas, A. & Donovan, J. M. 2019. Variability and trends in corticosteroid use by male United States participants with Duchenne muscular dystrophy in the Duchenne Registry. *BMC neurology*, 19, 84.
17. Vry, J., Gramsch, K., Rodger, S., Thompson, R., Steffensen, B. F., Rahbek, J., Doerken, S., Tassoni, A., Beytía, M. L., Guergueltcheva, V., Chamova, T., Tournev, I., Kostera-Pruszczyk, A., Kaminska, A., Lusakowska, A., Mrazova, L., Pavlovská, L., Strenkova, J., Vondráček, P., Garami, M., Karcagi, V., Herczegfalvi, Á., Bushby, K., Lochmüller, H. & Kirschner, J. 2016. European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences. *Journal of neuromuscular diseases*, 3, 517-27.
18. Heier, C. R., Yu, Q., Fiorillo, A. A., Tully, C. B., Tucker, A., Mazala, D. A., Uaesoontrachoon, K., Srinivassane, S., Damsker, J. M., Hoffman, E. P., Nagaraju, K. & Spurney, C. F. 2019. Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. *Life Science Alliance*, 2, e201800186.
19. Liu, X., Wang, Y., Gutierrez, J. S., Damsker, J. M., Nagaraju, K., Hoffman, E. P. & Ortlund, E. A. 2020. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 24285-93.
20. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., Halnon, N. J., Kissel, J. T., He, X., Tran, T., Smart, S., McCarthy, B., Taylor, M. D., Jefferies, J. L., Rafael-Fortney, J. A., Lowe, J., Roble, S. L. & Cripe, L. H. 2015. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 14, 153-61.
21. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., He, X., Kissel, J. T., Smart, S., McCarthy, B., Roble, S. L. & Cripe, L. H. 2017. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: results of a two-year open-label extension trial. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 39.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-306. Vamorolon zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie.
23. Hiebeler, M., Thiele, S., Reilich, P., Bernert, G. & Walter, M. C. 2023. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. *Scientific reports*, 13, 179.
24. Joseph, S., Wang, C., Bushby, K., Guglieri, M., Horrocks, I., Straub, V., Ahmed, S. F. & Wong, S. C. 2019. Fractures and Linear Growth in a Nationwide Cohort of Boys With Duchenne Muscular Dystrophy With and Without Glucocorticoid Treatment: Results From the UK NorthStar Database. *JAMA neurology*, 76, 701-9.
25. Treat-NMD 2024. DMD- und SMA-Patientenregister [Online]. Verfügbar unter: <https://www.treat-nmd.de/register/>.
26. Bello, L., Gordish-Dressman, H., Morgenroth, L. P., Henricson, E. K., Duong, T., Hoffman, E. P., Cnaan, A. & McDonald, C. M. 2015. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*, 85, 1048-55.
27. Griggs, R. C., Moxley, R. T., 3rd, Mendell, J. R., Fenichel, G. M., Brooke, M. H., Pestronk, A. & Miller, J. P. 1991. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. *Archives of neurology*, 48, 383-8.
28. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment Report - AGAMREE (Procedure No. EMEA/H/C/005679/0000).

29. Duong, T., Canbek, J., Birkmeier, M., Nelson, L., Siener, C., Fernandez-Fernandez, A., Henricson, E., McDonald, C. M. & Gordish-Dressman, H. 2021. The Minimal Clinical Important Difference (MCID) in Annual Rate of Change of Timed Function Tests in Boys with DMD. *Journal of neuromuscular diseases*, 8, 939-48.
30. Santhera Pharmaceuticals 2023. German Reimbursement Tables - G-BA spezifische Zusatzanalysen.
31. Gupta, V. M., A. 2020. North Star Ambulatory Assessment - V 2.1 (30.09.2020).
32. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J., Eagle, M., Gappmaier, E., Glanzman, A. M., Spiegel, R., Barth, J., Elfring, G., Reha, A. & Peltz, S. W. 2013. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle & nerve*, 48, 357-68.
33. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J. M., Eagle, M., Gappmaier, E., Glanzman, A. M., Spiegel, R., Barth, J., Elfring, G., Reha, A. & Peltz, S. 2013. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle & nerve*, 48, 343-56.
34. Bohannon, R. W. & Crouch, R. 2017. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *Journal of evaluation in clinical practice*, 23, 377-81.
35. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Duong, T., Joyce, N. C., Hu, F., Clemens, P. R., Hoffman, E. P., Cnaan, A. & Gordish-Dressman, H. 2018. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 391, 451-61.
36. Santhera Pharmaceuticals GmbH 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Vamorolon (AGAMREE®). Modul 4.
37. Santhera Pharmaceuticals 2005. VBP15-004 - Pediatric Outcomes Questionnaire (PODCI). Version V 2.0. Stand: 08/2005.
38. Santhera Pharmaceuticals 2005. VBP15-004 - Pediatric Outcomes Questionnaire PODCI - Pediatric Scoring.
39. Daltroy, L. H., Liang, M. H., Fossel, A. H. & Goldberg, M. J. 1998. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. *Journal of pediatric orthopedics*, 18, 561-71.
40. Santhera Pharmaceuticals 2024. PODCI Tables - Study VBP15-004.
41. Santhera Pharmaceuticals 2023. Important or COVID-19 related Protocol Deviations.
42. Santhera Pharmaceuticals 2023. Addendum Clinical Study Report VBP15-004.

5.2 Stellungnahme: ITF Pharma GmbH

Datum	29. April 2024
Stellungnahme zu	Vamorolon (Agamree®)
Stellungnahme von	ITF Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ITF Pharma GmbH ist Teil der Italfarmaco Gruppe, die ein forschendes Pharmaunternehmen im Bereich Rare Disease ist und möchte im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für den Wirkstoff Vamorolon im Anwendungsgebiet Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) wie folgt Stellung nehmen:</p> <p>1) Zur Validität des Endpunkts „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) und Responseschwelle</p> <p>Mit Hilfe des NSAA können patientenrelevante Daten zu motorischen Fähigkeiten von Patienten mit DMD erhoben werden. Der NSAA wurde spezifisch für DMD-Patienten entwickelt und wurde auch in diesem Patientenkollektiv validiert [1; 2]. Mayhew et al. (2013) leiten als klinisch relevante Schwelle in der transformierten NSAA-Skala eine klinische Responseschwelle (minimal clinically important difference, MCID) über 0,5 der mittleren Standardabweichung her, was einer Veränderung von 7 bis 9 Punkten entspricht. Dies erscheint ein nachvollziehbarer Wert, da eine Veränderung von ca. 10 Punkten dem Verlust einer Funktion, wie beispielsweise „Hüpfen“ oder „ohne Unterstützung vom Boden aufstehen“ entspricht [2].</p>	<p>Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch einen klinischen Experten erhoben, der die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit DMD beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen. Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung (mögliche Doppelerfassung der vom NSAA umfassten zwei Items TTSTAND und TTRW) und limitierten Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) nennt explizit den NSAA als geeignetes Instrument in klinischen Studien zur Erhebung der motorischen Funktionsfähigkeit von DMD-Patienten [3] und berücksichtigt die Veränderungen unter Therapie mit Vamorolon gegenüber Placebo in ihrer Bewertung entsprechend: "The increases in each of the vamorolone groups at Week 24 (approximately +3 points) can be considered clinically meaningful." [4]. Hierbei berücksichtigt die EMA ausdrücklich die in Haberkamp et al. (2019) genannte MCID von 2,32 Punkten auf der nicht-linearen Skala (maximaler Score: 34 Punkte). Diese MCID wurde von der EMA bereits im Rahmen einer wissenschaftlichen Beratung zum Endpunkt "Schrittgeschwindigkeit 95. Perzentil (Stride Velocity 95th Centile, SV95C)" für Duchenne Muskeldystrophie diskutiert und akzeptiert [5].</p> <p>In dem Artikel von Haberkamp et al. (2019) akzeptieren die europäischen Zulassungsbehörden die lineare Korrelation des zu evaluierenden Endpunkts SV95C mit dem etablierten Endpunkt „6-Minuten-Geh-Test (6-Minute-Walk-Test, 6MWT)“ basierend auf der Methodik von McDonald et al. (2010) [6]. Daraus wurde eine MCID von 0,1 m/s für SV95C abgeleitet, da 0,1m/s für SV95C in der linearen Korrelation mit einer Gehstrecke von 36 m in 6 min korrespondiert (MCID 6MWT: 30 m). Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation des SV95C mit der nicht-linearen Skala des NSAA. Hierbei ist 0,1 m/s SV95C mit 2,32 Punkten im NSAA-Score korreliert [5], was in der transformierten</p>	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NSAA-Skala etwa 7 Punkten entspricht und somit gut mit der von Mayhew et al. (2013) evaluierten MCID korrespondiert [1].</p> <p>Der NSAA hat eine hohe klinische Bedeutung und wurde auch in klinischen Studien zur DMD bereits mehrfach eingesetzt. Gupta et al. untersuchten kürzlich erneut die klinische Relevanz von Veränderungen des NSAA [7]. Die Besonderheit dieser Arbeit liegt darin, dass zusätzlich die Patienten-/Elternperspektive im Hinblick auf die Ergebnisse in klinischen Studien mit einbezogen wurde. Mit Hilfe einer Kombination statistischer Methoden zur Erhebung einer MCID (verteilungs- und ankerbasiert mittels 6MWT), sowie einer Befragung von Eltern und Patienten, zeigten sich klinisch relevante Werte von 2,3 bis 3,5 Punkten auf der nicht-linearen Skala und 5,6 bis 8,2 auf der transformierten linearen Skala, sowie, dass die Veränderung einer Funktion auf 0 (vollständiger Verlust einer Funktion) oder die Veränderung von 1 bis 2 Funktionen auf 1 (Reduktion der Funktion) einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der 7 bis 13-jährigen Patienten haben. Diese Untersuchung bestätigt zusätzlich, dass nicht nur als Gesamtscore des NSAA von Bedeutung ist, sondern, dass ebenfalls eine differenzierte Betrachtung der Veränderung von Einzelfunktionen (Items) sinnvoll und patientenrelevant ist. [8; 9]</p> <p>Aus Sicht von ITF Pharma sind der NSAA sowie die Auswertung seiner Einzelfunktionen (Items) in der Nutzenbewertung patientenrelevante</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und somit zu berücksichtigende Endpunkte im Anwendungsgebiet DMD.</p> <p>In der Nutzenwertung von Ataluren im Jahr 2016 (Neubewertung nach Fristablauf) stellt der G-BA den Endpunkt NSAA als gut beschriebenes und geeignetes Instrument dar. Der G-BA verweist bezüglich des MCID ebenfalls auf die Studie von Mayhew et al. (2013) [2] und auf den 7 bis 9 Punktwert der transformierten linearen Skala sowie die klinische Entsprechung von -10 Punkten auf der transformierten linearen Skala mit dem Verlust einer Funktion [10].</p> <p>2) Der Endpunkt „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument“ (PODCI) wird nicht als geeignetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt und in der Nutzenbewertung nur ergänzend berücksichtigt</p> <p>Der PODCI besteht aus sieben Kernskalen, von denen vier Skalen die physischen Funktionen und drei Skalen das psychologische Wohlbefinden erfassen. Von der EMA wird der PODCI als geeignetes Instrument für die Erhebung der Lebensqualität von DMD-Patienten empfohlen [3]. Der G-BA hat den PODCI bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ataluren aus dem Jahr 2016 als patientenrelevanten Endpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (insbesondere die Subskalen Transfer/Basismobilität und Sport/körperliche Funktion) anerkannt [10; 11].</p> <p>Des Weiteren besteht eine hohe Korrelation des PODCI Total Score mit dem Global Score des Erhebungsinstruments „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) in der Kinderorthopädie [12]. Der PedsQol wurde</p>	<p>Das „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument“ (PODCI) ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen. Der Endpunkt wird vorliegend als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.</p> <p>Aufgrund unzureichender Änderungssensitivität, der vom Alter der Patienten abhängigen vollständigen Erhebung der einzelnen Subskalen, sowie unklarer Patientenrelevanz der Subskala „Zufriedenheit“ wird der PODCI in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vom G-BA ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert [13; 14].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Scott E, Eagle M, Mayhew A, Freeman J, Main M, Sheehan J. et al. 2012. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiother. Res Int* 2012 Jun; 17 (2): 101-9
2. Mayhew AG, Cano SJ, Scott E, Eagle M, Bushby K, Manzur A, Muntoni F. 2013. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Nov;55(11): 1046-52.
3. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline of the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy [online]. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-duchenne-and-becker-muscular-dystrophy_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2015. Assessment report Agamree [online]. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Haberkamp M, Moseley J, Athanasiou D, de Andres-Trelles F, Elferink A, Rosa MM, Magrelli A. 2019. European regulators' views on a wearable-derived performance measurement of ambulation for Duchenne muscular dystrophy regulatory trials. *Neuromuscular Disorders* 29 (2019) 514–516.
6. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ et al. 2012. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010; 41: 500–10.
7. Gupta VA, Pitchforth JM, Domingos J, Ridout D, Iodice M, Rye C, Chesshyre M, Wolfe A, Selby V, Mayhew A, Mazzone ES, Ricotti V, Hogrel JY, Niks EH, de Groot I, Servais L, Straub V, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F. 2023. Determining minimal clinically important differences in the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) for patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2023 Apr 26; 18(4): e0283669.
8. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, Heydemann P, Kaminska A, Kirschner J, Muntoni F, Osorio AN, Schara U, Sejersen T, Shieh PB, Sweeney HL, Topaloglu H, Tulinius M, Vilchez JJ, Voit T, Wong B, Elfring G, Kroger H, Luo X, McIntosh J, Ong T, Riebling P, Souza M, Spiegel RJ, Peltz SW, Mercuri E. 2017. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 Sep 23; 390(10101): 1489-1498.
9. Muntoni F, Guglieri M, Mah JK, Wagner KR, Brandsema JF, Butterfield RJ, McDonald CM, Mayhew AG, Palmer JP, Marraffino S, Charnas L, Mercuri E. 2022. Novel approaches to analysis of the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) in Duchenne muscular dystrophy (DMD): Observations from a phase 2 trial. *PLoS One* 2022 Aug 23; 17(8): e0272858.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ataluren (Neubewertung nach Fristablauf) [online]. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1511/2016-06-01_D-239_Ataluren_Nutzenbewertung-G-BA.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ataluren (Ablauf Befristung) [online]. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4072/2016-12-01_AM-RL-XII_Ataluren_D-239_TrG.pdf.
12. Mahan ST, Kalish LA, Connell PL, Harris M, Abdul-Rahim Z, Waters P. 2014. PedsQL correlates to PODCI in pediatric orthopaedic outpatient clinic. J Pediatr Orthop. 2014 Sep; 34(6): e22-6.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio. €-Umsatzgrenze: Achondroplasie, ≥ 2 Jahre) [online]. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6969/2023-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_D-979.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio. €-Umsatzgrenze: Achondroplasie, ≥ 2 Jahre) [online]. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10254/2024-02-15_AM-RL-XII_Vosoritid_D-979_TrG.pdf.

5.3 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	26. April 2024
Stellungnahme zu	Vamorolon
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.04.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Vamorolon (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo) im Anwendungsgebiet der Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren (1).</p> <p>Die Duchenne Muskeldystrophie ist durch einen Defekt im Dystrophin-Gen charakterisiert, wodurch pathophysiologische Prozesse initiiert werden, die zum Absterben von Muskelzellen führen (2). Das klinische Bild ist daher durch eine Muskelatrophie mit Muskelschwäche geprägt (3). Dieses führt bei den betroffenen Patienten zu motorischen Einschränkungen, welche durch Endpunkte aus dem Bereich der motorischen Tests operationalisiert werden können.</p> <p>Im Zuge der Endpunktbewertung der Studie VB15-004 bewertet der G-BA eine Vielzahl dieser Endpunkte aus dem Gebiet der Motorik als patientenrelevant, so dass diese eine umfassende Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden (1).</p> <p>Roche begrüßt die umfassende Anerkennung von Endpunkten. Hinsichtlich der konkreten Bewertung der im Nutzendossier zur Anwendung kommenden Methodik bei der Endpunktauswertung möchten wir jedoch gerne zum folgenden spezifischen Punkt Stellung nehmen</p>	<p>Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A. Bewertung der Operationalisierung der Endpunkte „TTSTAND, TTRW und TTCLIMB“</p> <p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19/ 21/ 22	<p>A. Bewertung der Operationalisierung der Endpunkte „TTSTAND, TTRW und TTCLIMB“</p> <p>Der G-BA erkennt die Endpunkte „TTSTAND, TTRW und TTCLIMB“ als patientenrelevant an, lehnt jedoch eine geschwindigkeitsbasierte Operationalisierung ab. Roche begrüßt, die Einschätzung des G-BA, dass natürliche Skalen eine Berücksichtigung finden. Nach Einschätzung von Roche handelt es sich um eine hilfreiche ergänzende Analyse. Für eine umfassende Beurteilung des Therapieeffektes ist eine auf mehreren Auswertungen basierende Bewertung hilfreich, da sich durch diese der klinische Zustand der Patienten besser abbilden lässt.</p> <p>Aufgrund der heterogenen, kindlichen Entwicklung und des heterogenen Erkrankungsverlaufs könnten die Parameter „Verbesserung“ und „Verschlechterung“ zur Charakterisierung des Effekts relevant sein. Auch für die Festsetzung aussagekräftiger Unterschiedsschwellen ist die Berücksichtigung der klinischen Situation zu Baseline hilfreich.</p>	<p>Die Endpunkte TTSTAND, TTRW und TTCLIMB werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen. Aufgrund von Limitationen wird die „Aufstehgeschwindigkeit“, erhoben als „TTSTAND velocity“, einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Fluktuationen in der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) im oberen Messbereich werden beispielsweise durch die „Aufstehgeschwindigkeit“ nicht adäquat wiedergegeben. Zudem hat die Variabilität in der Reaktionszeit des Probanden bei Messung von niedrigen Werten der „Aufstehdauer“ eine erhebliche Auswirkung auf die Aufstehgeschwindigkeit. Die Dauer der Aufstehvorgänge, erhoben als „TTSTAND“, in Sekunden lässt sich hingegen über den gesamten Messbereich linear bestimmen. Zudem ist die Dauer (in Sekunden), die der Patient für das Aufstehen aus der Rückenlage benötigt, im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Beurteilung der Veränderung der Funktion eher von klinischer Relevanz als die Geschwindigkeit.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der „Aufstehdauer“ in Sekunden dargestellt.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) bevorzugt (<i>siehe Ausführungen zum Endpunkt TTSTAND</i>). Die „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) einschließlich der post hoc berechneten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) bevorzugt (<i>siehe Ausführungen zum Endpunkt TTSTAND</i>). Die Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Vamorolon.
2. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*; 67(21):2533–46, 2016. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.081.
3. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*; 7(1):13, 2021. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3.

5.4 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	03. Mai 2024
Stellungnahme zu	Vamorolon (Agamree®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzen bewertung G-BA, S. 24	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wird der Endpunkt funktionelle Leistungsfähigkeit (North Star Ambulatory Assessment [NSAA]) aufgrund unklarer Operationalisierung und Validität nicht berücksichtigt.</p> <p>Für Pfizer bleibt unklar, ob die Einstufung des NSAA als nicht valide für den G-BA allgemeingültig ist, oder ob sich diese Einschätzung lediglich auf die im Dossier von Vamorolon gezeigte Operationalisierung bezieht, die eine Umcodierung der 6-Punkte-Skala der beiden Endpunkte „Erhebung einer Aufstehdauer vom Liegen in den Stand“ und „Dauer zum Gehen/Laufen von 10m“ in die NSAA konforme 2-Punkte-Skala vorsah.</p> <p>Pfizer ist der Ansicht, dass der Endpunkt NSAA ein valides und patientenrelevantes Instrument zur Erfassung von Bewegungsabläufen des täglichen Lebens von Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie (DMD) darstellt [1,2] und daher im Allgemeinen in der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet DMD berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch einen klinischen Experten erhoben, der die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit DMD beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen. Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung (mögliche Doppelerfassung der vom NSAA umfassten zwei Items TTSTAND und TTRW) und limitierten Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pfizer bittet um Klarstellung, ob der NSAA generell für den G-BA als nicht validiert gilt, oder ob sich die Nichtanerkennung der Validität lediglich auf die im Dossier von Vamorolon gezeigte, spezielle Operationalisierung bezieht.	
Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG, S. 5	<p>Anmerkung: Das IQWiG verweist bei der Herleitung der Patientenzahlen auf die Datenbank Orphanet, die zur Spannenbildung herangezogen werden sollte. Allerdings liegt der verfügbaren Angabe in Orphanet keine Quelle zugrunde [3]. Pfizer ist daher der Ansicht, dass sich Orphanet nicht als valide Quelle für die Ableitung der Patientenzahl für DMD eignet und nicht herangezogen werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Ableitung der Patientenzahl sollte die Angabe in Orphanet nicht herangezogen werden.</p>	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen sind mit hohen Unsicherheiten behaftet. Es ist unklar, ob sich die für die Berechnung der Prävalenz herangezogenen beiden Metaanalysen, welche vergleichbare Studien aus den Jahren 1977 bis 2005 aus Europa und Nordafrika nutzen, auf die heutige Population in Deutschland übertragen lassen. Zudem weisen die verwendeten Metaanalysen eine hohe Streuung zwischen den einzelnen Schätzwerten auf. Der G-BA berücksichtigt daher die Patientenzahlen aus der Bewertung des IQWiG, unter Berücksichtigung weiterer Quellen und Zugrundelegung einer Untergrenze aus den Inzidenzangaben von Orphanet (www.orpha.net), sowie einer Obergrenze aus den Inzidenzangaben von König et al. aus dem Jahr 2019.

Literaturverzeichnis

[1] Mayhew A, Cano S, Scott E, Eagle M, Bushby K, Muntoni F; North Star Clinical Network for Paediatric Neuromuscular Disease. Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Jun;53(6):535-42. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03939.x. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21410696.

[2] Mayhew AG, Cano SJ, Scott E, Eagle M, Bushby K, Manzur A, Muntoni F; North Star Clinical Network for Neuromuscular Disease. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Nov;55(11):1046-52. doi: 10.1111/dmcn.12220. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23909763.

[3] Orphanet Berichtsreihe. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben. Krankheiten sortiert nach absteigender Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle. Orphanet Report Series Nummer 2. November 2023. URL: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf. [Zugriff: 30.04.2024]

5.5 Stellungnahme: Prof. Dr. Maggie C. WALTER, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München

Datum	29.04.2024
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Vamorolon - 2024-01-15-D-1037
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Maggie C. WALTER, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Bewertung der Wirksamkeit von Vamorolone wurde der 24-Wochen Placebovergleich und der Vergleich mit der Natural History Studie FOR-DMD nicht ausreichend berücksichtigt. In der deutschen Versorgungsrealität erhalten immer noch zahlreiche Patienten keine Steroide, oder haben niemals welche erhalten; nur wenige Patienten erhalten längerfristig die empfohlene tägliche Dosis von 0,75 mg Prednison bzw. 0,9 mg Deflazacort pro kg KG - vor diesem Hintergrund ist ein ausschließlicher Vergleich von Vamorolone mit Prednison/Deflazacort nicht gerechtfertigt und bildet nicht die Versorgungslandschaft ab (siehe Daten aus dem deutsch-österreichischen Patientenregister www.dmd-register.de). Insbesondere ist in Betracht zu ziehen, dass aus niedriger Dosierung von Prednison/Deflazacort bzw. intermittierender Gabe auch eine geringere Wirksamkeit resultiert.</p>	<p>Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>PS – ich bin für das nationale deutsch-österreichische DMD Patientenregister (www.dmd-register.de) federführend verantwortlich.</p>	

- Gesamt im Register für DE (843), AT (93), CH (8), male, genetisch gesichert: 944
- Start Glucocorticoid-Behandlung im Durchschnitt im Alter von 4-6 Jahren
- von insgesamt 10 Teilnehmern gibt es keine Angabe zur Steroidnutzung und 31 Teilnehmer sind jünger als 4 Jahre
- Auszug aus dem deutsch-österreichischen DMD Patientenregister (www.dmd-register.de) vom 24.4.2024

Wie viele Patienten bekommen in welcher Altersgruppe (4 bis 6 Jahre, > 6 bis < 12 Jahre, ab 12 Jahre) Glucocorticoide? Wie viele Patienten sind in den vorgenannten Altersgruppen vollständig Glucococorticoid-naiv?

Alter	Glucocorticoid früher	Glucocotocoid naiv	Glucocorticoid aktuell	Dosierungsregimen
4 bis 6 Jahre	0	37	32	27x daily; 3x 10d on/10d off; 3x other
> 6 bis < 12 Jahre	10	55	138	108x daily; 13x 10d on/10d off; 17x other/unspecified
ab 12 Jahre	154	209	268	103x daily; 25x 10d on/10d off; 140x other/unspecified

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Es ist nicht von einer regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden auszugehen. Hiebeler et al. berichteten aufgrund einer Auswertung von 204 DMD Patienten aus dem deutsch-österreichischen DMD Patientenregister (www.dmd-register.de), dass lediglich 47% der DMD Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung mit Kortikosteroiden in unterschiedlichsten Dosierungen behandelt wurden, nur 16% wurden in der Vergangenheit mit Kortikosteroiden behandelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung des 24-Wochen Placebovergleichs und der Natural History Studie FOR-DMD bei der Bewertung der Wirksamkeit von Vamorolone .</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme angeführt, dass eine Glucocorticoid-Therapie mit einheitlicher Dosis nicht der regelhaften Behandlung aller DMD-Patienten entspreche. Im Stellungnahmeverfahren verweisen zwei klinische Sachverständige darauf, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden ab dem Alter von 4-5 Jahren angeboten werde, sich jedoch ein Teil der Eltern gegen eine entsprechende Therapie entscheiden würde. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass ein Vergleich gegenüber Placebo nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechen würde.</p> <p>Da folglich für die Mehrheit der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, wird der Vergleich der Interventionsgruppe Vamorolon mit der Dosisstärke 6mg/kg/tgl. (gemäß Fachinformation) gegenüber der Kontrollgruppe Prednison 0,75mg/kg/tgl. zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Eine Steroidtherapie ab dem Alter von 2 Jahren erfolgt nur in Einzelfällen, da DMD in diesem Alter üblicherweise noch gar nicht diagnostiziert ist!</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Vergleichsbetrachtung der Steroidtherapie frühestens ab dem Alter von 4-5 Jahren.</p>	<p>Siehe vorangehende Anmerkung.</p>
	<p>Anmerkung: 0,75 mg/kg/Tag Prednison spiegeln nicht die Versorgungslandschaft wider, da es im Verlauf der Therapie bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten zur nebenwirkungsbedingten dauerhaften Dosisreduktion kommt und somit die körpergewichtsadaptierte Dosierung praktisch nie längerfristig verabreicht wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Differenzierung der Betrachtung nach Dosis und Verabreichungsschema.</p>	<p>Bei der Studie VISION-DMD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-IIb-Studie zum Vergleich zweier Dosierungen von Vamorolon (2,0 mg/kg/täglich und 6,0 mg/kg/täglich) gegenüber Prednison (0,75 mg/kg/täglich) bzw. Placebo.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme angeführt, dass eine Glucocorticoid-Therapie mit einheitlicher Dosis nicht der regelhaften Behandlung aller DMD-Patienten entspreche. Im Stellungnahmeverfahren verweisen zwei klinische Sachverständige darauf, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden ab dem Alter von 4-5 Jahren angeboten werde, sich jedoch ein Teil der Eltern gegen eine entsprechende Therapie entscheiden würde. Die</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gesellschaft für Neuropädiatrie führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass ein Vergleich gegenüber Placebo nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechen würde.</p> <p>Da folglich für die Mehrheit der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, wird der Vergleich der Interventionsgruppe Vamorolon mit der Dosisstärke 6mg/kg/tgl. (gemäß Fachinformation) gegenüber der Kontrollgruppe Prednison 0,75mg/kg/tgl. zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
	<p>Anmerkung: MCID Werte sind publiziert und allgemein akzeptiert (Ayyar Gupta et al., 2023; Duong et al., 2021; McDonald et al., 2013). Vorgeschlagene Änderung: MCID Werte anerkennen.</p>	<p>Für den TTSTAND liegen zwei Operationalisierungen vor: „Aufstehdauer“ (TTSTAND), angegeben in Sekunden und „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity), angegeben als Aufstehvorgänge/Sekunden.</p> <p>Aufgrund von Limitationen wird die „Aufstehgeschwindigkeit“, erhoben als „TTSTAND velocity“, einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Fluktuationen in der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) im oberen Messbereich werden beispielsweise durch die „Aufstehgeschwindigkeit“ nicht adäquat wiedergegeben. Zudem hat die</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Variabilität in der Reaktionszeit des Probanden bei Messung von niedrigen Werten der „Aufstehdauer“ eine erhebliche Auswirkung auf die Aufstehgeschwindigkeit. Die Dauer der Aufstehvorgänge, erhoben als „TTSTAND“, in Sekunden lässt sich hingegen über den gesamten Messbereich linear bestimmen. Zudem ist die Dauer (in Sekunden), die der Patient für das Aufstehen aus der Rückenlage benötigt, im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Beurteilung der Veränderung der Funktion eher von klinischer Relevanz als die Geschwindigkeit.</p> <p>Die „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) und die Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) einschließlich der post hoc berechneten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen ebenfalls nicht dargestellt.</p> <p>Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch einen klinischen Experten erhoben, der die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit DMD beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen. Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung (mögliche Doppelerfassung der vom NSAA</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		umfassten zwei Items TTSTAND und TTRW) und limitierten Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.
	<p>Anmerkung: Gewichtszunahme unter Vamorolone muss in Zusammenhang mit dem Längenwachstum gesehen werden, da die DMD Patienten unter Vamorolone – im Gegensatz zu anderen Kortikosteroiden – weiter wachsen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: BMI mit einbeziehen.</p>	<p>Anthropometrische Parameter wurden in der Studie als Sicherheitsendpunkte erhoben. Aufgrund der empfohlenen Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden wird die Entwicklung der Patienten eingeschränkt. Die Gabe von Glukokortikoiden kann u.a. zu einer starken Gewichtszunahme und einer Wachstumsverzögerung bzw. -stillstand führen. Die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht werden in der vorliegenden Indikation entsprechend als patientenrelevant angesehen. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Bei dem Endpunkt BMI (z-Score) handelt es sich um einen aus den Endpunkten Körpergröße und Körpergewicht zusammengesetzten Endpunkt, die beide in der Nutzenbewertung dargestellt werden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der Endpunkt BMI (z-Score) wird daher in der Nutzenbewertung nicht zusätzlich berücksichtigt.
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Vergleich mit breit aufgesetzten Natural History Studien wie FOR-DMD erlaubt einen langfristigen longitudinalen Vergleich von Wirksamkeit und Nebenwirkungen verschiedener Steroide und einer Vergleichspopulation, die keine Steroide erhält oder erhalten hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einbeziehen der FOR-DMD Daten. Insbesondere ist in Betracht zu ziehen, dass aus niedriger Dosierung der Steroide oder intermittierender Gabe auch eine geringere Wirksamkeit resultiert.</p>	Bei der Studie FOR-DMD handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie bei der drei Kortikosteroid-Dosierungsschemata bei kortikosteroid-naiven Patienten im Alter zwischen 4-7 Jahren mit DMD untersucht wurden. Für den indirekten Vergleich mit der Studie VISION-DMD wurden die Gruppen Prednison 0,75 mg/kg/tgl. und Deflazacort 0,9mg/kg/tgl. berücksichtigt. Der indirekte Vergleich wird in der Nutzenbewertung nicht herangezogen, da u.a. die Auswahl an Confounder nicht beschrieben wird, Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte fehlen und unzureichende Informationen zur Güte des indirekten Vergleichs (z.B. Angaben zur Überlappung der Propensity Scores) vorliegen.

Literaturverzeichnis

Ayyar Gupta V, Pitchforth JM, Domingos J, Ridout D, Iodice M, Rye C, Chesshyre M, Wolfe A, Selby V, Mayhew A, Mazzone ES, Ricotti V, Hogrel JY, Nix EH, de Groot I, Servais L, Straub V, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F; iMDEx Consortium and the U.K. NorthStar Clinical Network. Determining minimal clinically important differences in the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) for patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2023;18(4):e0283669.

Duong T, Canbek J, Birkmeier M, Nelson L, Siener C, Fernandez-Fernandez A, Henricson E, McDonald CM, Gordish-Dressman H; CINRG-DNHS Investigators. 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):939-948.

Hiebeler M, Thiele S, Reilich P, Bernert G, Walter MC. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. *Sci Rep* 2023;13(1):179.

McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM; PTC124-GD-007-DMD Study Group; Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz SW. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013 Sep;48(3):357-68.

5.6 Stellungnahme: Dr. Cornelia Köhler, Kinder-und Jugendärztin, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Oberärztin an der Klinik für Kinder-und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum

Datum	05.05.2024
Stellungnahme zu	Vamorolone/Agamree®
Stellungnahme von	Dr. Cornelia Köhler, Kinder-und Jugendärztin, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Oberärztin an der Klinik für Kinder-und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum, Sprecherin des Neuromuskulären Zentrum Ruhrgebiet der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranken

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Steroidtherapie bei Duchenne Muskeldystrophie ist derzeit die einzige wirksam den Krankheitsverlauf verlangsamende medikamentöse Behandlung.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Für die Betroffenen und ihre Eltern sind die Nebenwirkungen einer hochdosierten und die Nebennieren-Rindenfunktion unterdrückenden Steroid-Therapie insbesondere Wachstumsrestriktion, Adipositas und Wesensveränderung die Compliance erheblich beeinflussende Aspekte. (Siehe Literatur)	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
<p>Eigene Patientendaten:</p> <p>Aktuell an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin angebundene Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie Geburtsjahr 2004 und jünger: gesamt 45; allen Eltern wurde eine Steroidtherapie ab dem 5.LJ (!) nicht früher angeboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • davon 29 (64%) mit Steroiden jemals behandelt gewesen; Davon wurde bei 5 (16%) Patienten das Steroid im Verlauf wieder abgesetzt (NW wegen Verhaltensstörung, Adipositas), • von den 16 unbehandelten sind 3 noch zu jung und werden entsprechend unserer Standard im Laufe ihres 5.LJ behandelt werden, • 3 zeigen einen Intermediärtyp und haben bisher noch keine eine Steroid-Therapie rechtfertigende Klinik, 	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme angeführt, dass eine Glucocorticoid-Therapie mit einheitlicher Dosis nicht der regelhaften Behandlung aller DMD-Patienten entspreche. Im Stellungnahmeverfahren verweisen zwei klinische Sachverständige darauf, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden ab dem Alter von 4-5 Jahren angeboten werde, sich jedoch ein Teil der Eltern gegen eine entsprechende Therapie entscheiden würde. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass ein Vergleich gegenüber Placebo nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechen würde.</p> <p>Da folglich für die Mehrheit der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, wird der Vergleich der Interventionsgruppe Vamorolon mit der Dosisstärke 6mg/kg/tgl.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • 10 (22%) Patienten haben aus Sorge der Eltern vor Nebenwirkungen (Kleinwuchs, Adipositas, Verhaltensstörung) kein Steroid erhalten (darunter je 3xBrüderpaare aus einer Familie, also 5 Eltern bei 9 Patienten)- <p>Also ca 22% der Eltern entscheiden sich trotz ausführlicher Aufklärung über den Benefit einer Steroid-Therapie dagegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle mit Steroid behandelten in der empfohlenen Dosis entwickeln Kleinwuchs deutlich unter der 3. PZ, insbesondere an dem 10.LJ für die Jungen nach eigener Aussage als sehr stigmatisierend erlebt. <p style="padding-left: 20px;">D.</p> <p style="padding-left: 20px;">E. (Allerdings passen wir bei stabiler Klinik während der Plateau-Phase im Grundschulalter die Steroiddosis nicht dem steigenden Gewicht an. Nur wenn Patient eine schnelle Verschlechterung ausserhalb des zu erwartenden langsamen Verlustes von Fähigkeiten zeigt, wird ein Adaptation der Dosierung an das Gewicht versuchsweise durchgeführt und nach 6 Monaten entsprechend dem subjektiven Erleben von Patient und Eltern im Alltag erneut reduziert oder beibehalten. Daher haben die meisten Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie bis ins Teenageralter nur noch um 0,4-0,5mg/kg/d Steroid.)</p> <p style="padding-left: 20px;">F.</p>	<p>(gemäß Fachinformation) gegenüber der Kontrollgruppe Prednison 0,75mg/kg/tgl. zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit Zulassung durch des Vamorolone durch die EMA haben bis auf eine Familie alle Familien (inzwischen sind 10 Patienten umgestellt) und der von DMD-Betroffene Junge, die in den ersten 4 Monaten 2024 ihre regelhafte Verlaufskontrolle an unserem Muskelzentrum hatten, von sich aus die Neu-Zulassung des Vamorolone und eine Umstellung auf Vamorolone wegen des zu erwartenden besseren Körperwachstums erbeten. Inzwischen sind 10 Patienten umgestellt. Der Leidensdruck durch die Steroid-induzierte Wachstumsrestriktion ist somit groß, auch bei den Familien, die die Steroid-Therapie nicht deshalb ablehnen.</p> <p>Die Verfügbarkeit von einem Steroid mit vergleichbarer Wirkung bei fehlender Wachstumsrestriktion stellt für die Patienten und ihre Eltern eine erhebliche Verbesserung der Behandlungsqualität im Gesamtkonzept der Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie dar. Die soziale Stigmatisierung durch einen erheblichen Kleinwuchs belastet die Betroffenen erheblich.</p>	

Literaturverzeichnis

Guglieri M, et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Apr 19;327(15):1456-1468. doi: 10.1001/jama.2022.4315. PMID: 35381069; PMCID: PMC8984930.

5.7 Stellungnahme: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V.

Datum	06.05.2024
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vamorolon, veröffentlicht am 15. April 2024.
Stellungnahme von	Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V. vertreten durch PD Dr. med. A. Blaschek, Dr. med. C. Weiss, Prof. Dr. med. M. von der Hagen, Prof. Dr. med. G. Bernert, Prof. Dr. med. J. Kirschner,

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) begrüßt ausdrücklich, dass mit Vamorolon erstmalig ein zugelassenes Kortikosteroids zur medikamentösen Therapie der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren zur Verfügung steht.</p> <p>Bisheriges Steroid-Schema und adäquate Vergleichstherapie</p> <p>Die von Birnkrant et al. 2018 veröffentlichten auf einem internationalen Konsensus basierende Therapieempfehlungen sind in Deutschland Grundlage für die Versorgung der Patienten mit DMD (1). Die Kortisontherapie wird darin in der in der Plateauphase bzw. vor dem beginnenden Verlust der motorischen Funktionen empfohlen.</p> <p>Die beiden in Deutschland in der Regelversorgung verwendeten Präparate (<u>Prednison 0,75 mg/kg/d</u> oder <u>Deflazacort 0,9 mg/kg/d</u>) werden seit vielen Jahrzehnten zur Behandlung der DMD eingesetzt, wurden aber nie für diese Indikation zugelassen („Off-label Use“) und weisen ein leicht unterschiedliches Nebenwirkungsprofil auf. Der Beginn der Kortisontherapie erfolgt in der Regel zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr. Im klinischen Alltag erfolgt zunächst die Entscheidung für eine Kortisontherapie, die Auswahl des Präparates war bis dato nachgeordnet. Nach Verlust der Gehfähigkeit wird aufgrund von kumulativen Nebenwirkungen die Dosierung der Kortisontherapie oft über längere Zeiträume reduziert und ggf. im Verlauf beendet, wenngleich auch eine Fortsetzung für individuelle Patienten entschieden wird. Empfehlungen im Sinne internationaler Leitlinien zum Vorgehen nach dem Verlust der Gehfähigkeit existieren bis dato nicht.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vamorolon ist ein Kortikosteroid, das gegenüber Prednison geringfügig biochemisch verändert ist. In der Nutzenbewertung erscheint deshalb grundsätzlich ein Vergleich gegenüber einer Steroidtherapie nach ärztlicher Maßgabe (Prednison oder Deflazacort) angemessen. Bisher liegen jedoch keine vergleichenden Studien mit Deflazacort vor. Somit bleibt zum aktuellen Zeitpunkt der hier angewendete Vergleich mit einer Prednisontherapie.</p> <p>Einige der bisher vorgelegten Daten deuten darauf hin, dass das Nebenwirkungsprofil von Vamorolon sich von den anderen Kortison Präparaten unterscheidet und möglicherweise Wachstum und Knochenaufbau weniger hemmt. Dies sind im Versorgungsalltag von Patienten mit DMD sehr relevante Aspekte.</p> <p>Es sind dringend längerfristige und vergleichende Studien erforderlich, um die patientenrelevanten Endpunkte (insbesondere Morbidität und Nebenwirkungen) einer Therapie mit Vamorolon im Vergleich zu anderen Kortison Präparaten beurteilen zu können. Dies gilt für gehfähige Patienten aber auch für die Behandlung nach Verlust der Gehfähigkeit.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.3.2 Morbidität TTSTAND, S. 17ff TTRW S. 20ff TTCLIM S. 21ff	Anmerkung: In Timed function Tests [TTCLIMB Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen, TTRW Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m; TTSTAND Aufstehdauer] wird die Dauer bis zum Erreichen des Bewegungsziels sowohl im Protokoll der Studie als auch im klinischen Alltag für 3 Untertests gemessen. Die operationalisierte Änderung der Auswertung zur Messung von Geschwindigkeiten dieser Vorgänge durch den pU ist nicht nachvollziehbar. Die Limitationen dieser Analysen gemäß den Auswertungen des G-BA können gut nachvollzogen werden. Wir bestätigen die Nutzenbewertung des G-BA, dass im klinischen Alltag ebenfalls die Dauer in Sekunden als Maß für die Erkrankungsprogredienz bestimmt wird und nicht die Geschwindigkeit der Vorgänge.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
3.3. S.41	Ergebnisse für Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m (Time-to-Run/Walk-Test) bzw. Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB) sollten nachgefordert werden. Die sind unabdinglich, um die Nichtunterlegenheit von Vamorolon gegenüber dem aktuellen Standard Prednison zu bewerten.	Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Stellungnahmeverfahren Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) für die ITT-Population nachgereicht. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswertungen des pU mit einem Vergleich zu Placebo sind als Überlegenheitsnachweis von Vamorolon abzulehnen, da nicht mit dem Therapiestandard verglichen wird.	Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Stellungnahmeverfahren Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) für die ITT-Population nachgereicht. Für die beiden Erhebungszeitpunkte (Baseline und Woche 24) konnten keine deskriptiven Daten identifiziert werden. Eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse ist daher nicht möglich. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.
Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) S.25, Zeile 13-16	Anmerkung: Kritisiert wird, dass der Endpunkt „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) die beiden Endpunkte TTSTAND (Aufstehvermögen) und TTRW (10m-Gehstrecke) umfasst und dass die Umkodierung nicht in den Studienunterlagen sondern lediglich im Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmens dargestellt wird. Die Umkodierung der beiden o.g. Endpunkte wird im Manual des NSAA wie in der Nutzenbewertung dargestellt festgelegt und stellt das Standardvorgehen in der Auswertung des NSAA dar. (2) Vorgeschlagene Änderung:	Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch einen klinischen Experten erhoben, der die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit DMD beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen. Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung (mögliche Doppelerfassung der vom NSAA umfassten zwei Items TTSTAND und TTRW) und limitierten Angaben

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die durch den pU vorgenommene Umcodierung stellt ein Standardvorgehen in der Auswertung des NSAA dar.	zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.
2.3.4 Sicherheit, S.29, Zeile 19	<p>Anmerkung: Der Endpunkt Body-Mass-Index (BMI) wird in der Nutzenbewertung neben dem Körpergewicht (z-Score) als doppelerfasst und damit als nicht patientenrelevant eingestuft. Nach unserer Einschätzung ist der BMI als Sicherheitsendpunkt relevanter als das Körpergewicht. Definitionen von Übergewicht und Adipositas beziehen sich auf den z-Score des BMIs und nicht des Körpergewichts. Dies wird insbesondere relevant, wenn ein (iatrogener) Kleinwuchs vorliegt. Es ist denkbar, dass eine Gewichtszunahme durch ein vermehrtes Längenwachstum bedingt ist und somit nicht zwingend auf eine Zunahme der Adipositas hinweist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der BMI (Z-Score) sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Um eine Doppelerfassung zu vermeiden, kann erwogen werden, den Endpunkt Körpergewicht (Z-Score) nicht zu berücksichtigen.</p>	<p>Anthropometrische Parameter wurden in der Studie als Sicherheitsendpunkte erhoben. Aufgrund der empfohlenen Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden wird die Entwicklung der Patienten eingeschränkt. Die Gabe von Glukokortikoiden kann u.a. zu einer starken Gewichtszunahme und einer Wachstumsverzögerung bzw. -stillstand führen. Die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht werden in der vorliegenden Indikation entsprechend als patientenrelevant angesehen. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Bei dem Endpunkt BMI (z-Score) handelt es sich um einen aus den Endpunkten Körpergröße und Körpergewicht zusammengesetzten Endpunkt, die beide in der Nutzenbewertung dargestellt werden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der Endpunkt BMI (z-Score) wird daher in der Nutzenbewertung nicht zusätzlich berücksichtigt.
4.1 Zulassungsstatus S.50, Zeile 14-15	Anmerkung: Vamorolon wurde für alle DMD-Patienten ab 4 Jahren zugelassen. Jedoch liegen nur für einen Teil dieser Population Studiendaten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Vorgeschlagene Änderung: Statt „Derzeit ist nur eine Teilpopulation von der Zulassung umfasst.“: „Derzeit stehen nur für einen Teil der Patienten, für die Vamorolon zugelassen wurde, Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.“	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

- (1) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. The Lancet Neurology. 2018;17(3):251-67.
- (2) [https://www.muscular dystrophyuk.org/static/s3fs-public/2021-08/NSAA%20 Manual %2015102020.pdf](https://www.muscular dystrophyuk.org/static/s3fs-public/2021-08/NSAA%20Manual%2015102020.pdf)

G.

5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2024
Stellungnahme zu	Vamorolon (Agamree)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Vamorolon (Agamree) von Santhera Pharmaceuticals GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Vamorolon ist zugelassen zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patient:innen ab 4 Jahren. In der Nutzenbewertung zieht der G-BA zwar die zulassungsbegründende Studie heran, einen indirekten Vergleich jedoch nicht, da unter anderem die Auswahl an Confoundern nicht beschrieben worden sei. Bei der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der herangezogenen Studie wird ein Vorteil beim Endpunkt Körperhöhe ausgewiesen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und verweist vor allem auf relevante Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA der relevante Endpunkt Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) nicht berücksichtigt wird.</p> <p>Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Er sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Vamorolon

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Mai 2024

von 12:11 Uhr bis 12:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Santhera Pharmaceuticals**:

Herr Förster

Frau Hutz

Herr Tilmann

Frau Loske

Angemeldete Teilnehmende des **Klinikums der LMU München**:

Frau Prof. Dr. Walter

Angemeldete Teilnehmende der **Ruhr-Universität Bochum**:

Frau Dr. Köhler

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)**:

Frau PD Dr. Blaschek

Frau Dr. Weiß

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr König

Herr Dr. Masoudi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ITF Pharma GmbH**:

Frau Dr. Fuchs

Herr Schmitt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma AG**:

Herr König

Frau Dr. Trescher

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:11 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich bei Ihnen entschuldigen, dass wir etwas später beginnen. Die letzte Anhörung hat länger gedauert, als wir vorgesehen hatten. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute nicht da. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses.

Unsere Anhörung am heutigen Tag bezieht sich auf den Wirkstoff Vamorolon zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie bei Patienten ab vier Jahren. Es handelt sich um ein Orphan. Die Bewertung dieses Wirkstoffes vom Bereich Medizin des G-BA stammt vom 15. April 2024. Darauf bezieht sich heute unsere Anhörung. Schriftliche Stellungnahmen haben eingereicht: der pharmazeutische Unternehmer Santhera Pharmaceuticals sowie als Fachgesellschaft die Gesellschaft für Neuropädiatrie, die GNP, Frau Professor Walter vom Friedrich-Bauer-Institut der LMU München, Frau Dr. Köhler von der Ruhr-Universität Bochum sowie die ITF Pharma GmbH, Pfizer, Roche und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, wird bei diesen Anhörungen ein Wortprotokoll geführt, sodass ich gehalten bin, die Anwesenheit festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Santhera Pharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Förster, Frau Hutz, Herr Tilmann und Frau Loske, für das Klinikum der LMU München Frau Professor Dr. Walter, für die Ruhr-Universität Bochum Frau Dr. Köhler, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie Frau PD Dr. Blaschek und Frau Dr. Weiß, für Roche Pharma Herr König und Herr Dr. Masoudi, für ITF Pharma Frau Dr. Fuchs und Herr Schmitt, für Pfizer Pharma Herr König und Frau Dr. Trescher sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer von Ihnen macht das?

Herr Förster (Santhera Pharmaceuticals): Das mache ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Wort, Herr Förster. Bitte schön.

Herr Förster (Santhera Pharmaceuticals): Danke schön, Herr Zahn. Vielen Dank auch an die anderen anwesenden Damen und Herren. Danke für die Möglichkeit, hier einige einleitende Worte zu sagen. Ich möchte gerne zu Beginn unser Team vorstellen: Die Dame in Weiß und maritim gekringelt ist Frau Dr. Birgit Hutz. Sie ist Geschäftsführerin für Santhera Pharmaceuticals Deutschland, Österreich und die Schweiz. Neben mir, blaues Hemd, blaues Sakko, Dr. Wido Tilmann. Er ist Medical Director für diese Länder. Neben mir sitzt Sonja Loske vom Beratungsunternehmen SmartStep, das uns maßgeblich bei der Erstellung des Nutzendossiers unterstützt hat. Mein Name ist Douglas Förster. Ich verantworte den Bereich Market Access bei Santhera.

Kurz zur Vorstellung des Pharmaunternehmens: Santhera Pharmaceuticals ist ein Mikro-Pharmaunternehmen. Wir haben derzeit circa 70 festangestellte Mitarbeiter und sind auf die Behandlung seltener Erkrankungen spezialisiert. Im Jahr 2020 standen wir bereits einmal kurz vor der Lancierung eines Präparates in der Duchenne-Muskeldystrophie, kurz DMD. Damals musste die Entwicklung eingestellt werden, und wir sind deshalb umso glücklicher, jetzt mit Vamorolon, Handelsname AGAMREE, eine zugelassene Behandlungsoption für DMD-Patienten ab vier Jahren unabhängig von zugrunde liegender Mutation und Gehfähigkeit anbieten zu können. Sie haben es erwähnt, es handelt sich um ein Orphan Drug. AGAMREE ist seit Dezember 2023 zentral von der EMA zugelassen. Das Präparat ist seit Januar dieses Jahres in Deutschland verfügbar.

Die Duchenne-Muskeldystrophie, oder kurz DMD, ist eine seltene, schwere neuromuskuläre Erkrankung, der eine Mutation des Dystrophien-Gens zugrunde liegt. Diese ist auf dem X-Chromosom loziert, weshalb fast ausschließlich Jungen betroffen sind. Das Protein Dystrophin dient in Muskelfasern dazu, die kontraktile Elemente mit der Membran zu verknüpfen, und ist deshalb essenziell für die Kontraktion von Muskelfasern. Ein Mangel an funktionalen Dystrophinen führt dazu, dass Muskelgewebe zugrunde geht und durch Fett- oder Bindegewebe ersetzt wird. Das manifestiert sich klinisch zunächst in einer verzögerten körperlichen Entwicklung. Ab circa vier bis fünf Jahren sind die Patienten in einer sogenannten Plateauphase. Der weitere Krankheitsverlauf ist dann progredient; Verlust der Gehfähigkeit zwischen dem achten und 14. Lebensjahr. Es kommt zu einer zunehmenden Schwäche der oberen Extremität und der Atemmuskulatur. Letzteres führt dazu, dass Patienten bei der Atmung zunächst unterstützt werden und dann vollständig künstlich beatmet werden müssen. In den letzten Dekaden ist es so, dass sich insbesondere dank der erwähnten assistierten Beatmung die Lebenserwartung von Duchenne-Patienten verlängert hat. Heutzutage versterben DMD-Patienten gegen Ende ihrer 20-er Jahre meist an kardialen Komplikationen.

Die Diagnosestellung für Duchenne erfolgt im Mittel zwischen dreieinhalb und vier Jahren. Das stellt naturgemäß einen sehr extremen Einschnitt für Eltern und das gesamte familiäre Umfeld dar. Die Eltern werden mit der Tatsache konfrontiert, dass sich ihr Sohn nicht normal entwickeln können, dass er zunehmend pflegebedürftig sein und frühzeitig versterben wird. Außerdem sind DMD-Patienten sehr häufig verhaltensauffällig, und bis zu ein Drittel der Patienten wird dem autistischen Spektrum zugeordnet. Das steht einer normalen schulischen Laufbahn ebenso wie die Behinderung durch Rollstuhl und später Beatmungsgerät im Wege. Darüber hinaus gibt es keine bereits zugelassene Behandlungsoption, was grundsätzlich weitere psychologische Belastungen darstellt.

Internationale und deutsche Behandlungsrichtlinien empfehlen den Einsatz von best supportive care, einschließlich Physiotherapie und Ernährungsberatung sowie den Off-Label-Einsatz von Glucocorticoiden, hier entweder 0,75 Milligramm pro Kilogramm pro Tag Prednison oder 0,9 Milligramm pro Kilogramm pro Tag Deflazacort. Der G-BA hat diese Einschätzung im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 35 a SGB V im Januar 2023 bestätigt. Bei Glucocorticoiden handelt es sich um Steroidhormone. Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie an den Glucocorticoid-Rezeptor binden und Gene in verschiedenen Zelltypen über mehrere Mechanismen regulieren. Die therapeutische Wirkung dieser alten Substanzklasse geht mit einer sehr hohen Anzahl von schweren Nebenwirkungen wie Hyperglykämie, Osteoporose, Verhaltensauffälligkeiten, Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerungen einher.

Deshalb wurde in den letzten Jahren verstärkt an sogenannten selektiven Glucocorticoid-Rezeptoragonisten geforscht, die die Nebenwirkungen von Corticosteroiden von ihrer vorteilhaften entzündungshemmenden Wirkung trennen. Vamorolon ist ein neuartiges Korticosteroid, das sich strukturell von anderen Mitgliedern der Klasse der Glucocorticoide unterscheidet und das erste dissoziative Korticosteroid, das klinische Studien erfolgreich abgeschlossen hat. Diese Innovation von Vamorolon als Steroid der nächsten Generation wird durch die Zulassung durch EMA, FDA und kürzlich auch MHRA in UK anerkannt.

Eingesetzt bei Duchenne-Patienten können Glucocorticoide den Krankheitsverlauf gemessen am Erreichen von Meilensteinen verlangsamen. Allerdings ist es so, dass aufgrund der bereits genannten Nebenwirkungen häufig Patienten oder respektive deren Eltern eine Steroidtherapie ablehnen oder die Dosierung heruntergefahren werden muss, was mit Wirksamkeitsverlusten einhergeht, oder dass die Therapie gänzlich abgebrochen werden muss. Anders als vom G-BA dargestellt, ist die in der Studie untersuchte tägliche Dosierung von 0,75 Milligramm pro Kilogramm Prednison keinesfalls mit einer weitgehend regelhaften Behandlung mit Glucocorticoiden in der Versorgung gleichzustellen.

Wie mit FDA und EMA abgestimmt, wurde die Zulassungsstudie VISION-DMD für einen Vergleich gegenüber Placebo geplant und entsprechend gepowert. Aus diesem Placebo-Vergleich lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Vamorolon ableiten. Der Vergleich gegen 0,75 Milligramm Prednison sollte nur die vergleichbare Wirksamkeit gegenüber der empfohlenen Startdosierung darstellen. Gemäß dem Crossover-Design in der Studie wechselten nach 24 Wochen Patienten, die bis dahin Placebo oder Prednison erhielten, in einen der Vamorolon-Arme, und die 48-Wochen-Daten wurden in einem externen Vergleich gegen Daten aus der Vor-DMD-Studie verglichen. Auch dieses Vorgehen war mit den regulatorischen Behörden abgesprochen. Wir akzeptieren allerdings, dass der G-BA diesen Indirect Treatment Comparison aus formalen Gründen nicht akzeptiert, wobei damit längerfristige Effekte und insbesondere positive Veränderungen bei Knochenumbau-Parametern und Wachstum nach einem Wechsel von Prednison auf Vamorolon unberücksichtigt bleiben.

Kurz zusammengefasst: In Kombination mit der nachgewiesenen Wirksamkeit und dem differenzierten Sicherheitsprofil im Vergleich zu herkömmlichen Kortikosteroiden zeigt Vamorolon als ein innovatives Medikament zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie einen beträchtlichen Zusatznutzen für schwerstkranke Patienten, die bislang keine zugelassene Therapie in Deutschland bekommen konnten. Damit bedanke ich mich für die Möglichkeit und freue mich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Förster, für diese Ausführungen. Ich habe gleich eine Frage an die Kliniker: Ab welchem Alter und in welchem Umfang wird eine Steroidtherapie bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie im deutschen Versorgungsalltag eingesetzt? Daran anschließend die wichtige Frage: Wird erwartet, dass die Verfügbarkeit des dissoziativen Kortikosteroids Vamorolon zur Änderung in der bisherigen Steroidtherapie führt? Diese Einschätzung würde ich gern von den Klinikern hören. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Dr. Weiß von der Gesellschaft für Neuropädiatrie, bitte schön.

Frau Dr. Weiß (GNP): Bislang wurde in der Regel entweder mit Prednison oder Deflazacort im fünften bis sechsten Lebensjahr begonnen. Wir erwarten durchaus, dass mit der Zulassung von Vamorolon eher etwas jüngere Kinder mit Steroid behandelt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Könnten Sie auch etwas zu der Prognose sagen, wie sich die Verfügbarkeit auswirken wird? Führt dieses neue Medikament zur Änderung der bisherigen Steroidtherapie? Wie schätzen Sie das ein?

Frau Dr. Weiß (GNP): Es ist noch zu früh, dazu eine verlässliche Antwort zu geben. Aber ich schätze es so ein, dass es sehr wohl dazu führen wird, dass die Kinder etwas früher behandelt werden. Gerade Eltern, die steroidskeptisch sind und Sorge davor haben, dass die Kinder dann nicht mehr wachsen werden, werden sich eher geneigt sehen, ihre Jungen früh behandeln zu lassen, und das kann dann einen früh einsetzenden prophylaktischen Effekt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Dr. Weiß. Können die anderen Kliniker dazu auch eine Prognose oder eine Einschätzung abgeben? Ist das möglich?

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde die Aussage von Frau Weiß unterstützen. Ich denke, es werden sich etwas mehr Eltern als bisher überhaupt für eine Steroidtherapie entscheiden. Momentan werden aus Angst vor den Nebenwirkungen nicht 100 Prozent aller Duchenne-Jungs mit Kortison behandelt. Mit diesem etwas reduzierten Auftreten von Nebenwirkungen kann es möglicherweise sein, dass wir eine etwas frühere und etwas größere Population behandeln, wenngleich sich viele andere Dinge, die Steroid-Nebenwirkungen sind, nicht geändert haben. Weiterhin bedarf es einer sehr ausführlichen Aufklärung über alle Arten der Nebenhirnrindeninsuffizienz und all diese Dinge. Die haben sich auch mit dem neuen Präparat nicht verändert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Blaschek. – Jetzt Frau Professor Walther von der LMU München, bitte.

Frau Prof. Dr. Walter (Klinikum der LMU München): Ich schließe mich dem Statement von Frau Weiß und Frau Blaschek vollumfänglich an. Ich bin ein wenig am anderen Ende des Spektrums bei den älteren Patienten. Ich gehe davon aus, dass wir wahrscheinlich, wenn sich das mit dem Nebenwirkungsprofil so bestätigt, etwas länger behandeln werden, wie es eigentlich den Leitlinien entspricht, wie es aber in real world meistens aufgrund von Nebenwirkungen nicht passiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Frau Dr. Köhler aus Bochum hat sich auch gemeldet.

Frau Dr. Köhler (Ruhr-Universität Bochum): Vielen Dank, Herr Zahn. Im Prinzip schließe ich mich den Vorrednerinnen in allen Punkten an, möchte vielleicht ergänzen, dass wir bereits seit einem kurzen Beobachtungszeitraum praktische Erfahrungen mit Vamorolon haben. Bei uns am Zentrum haben alle Eltern, die in diesem Zeitraum über die Regelvorstellung mit ihren Kindern vorstellig waren, aktiv von sich aus nach der Möglichkeit einer Behandlung mit Vamorolon gefragt, ohne dass ich das primär angesprochen habe. Insbesondere haben die betroffenen Jungen, die bereits mit Kortison vorbehandelt waren und die Wachstumsrezeption erleben, von sich aus aktiv gefragt, ob eine Umstellung möglich ist. Der psychosoziale Impact des Kleinwuchses ist so erheblich, dass ich da eine sehr starke Dynamik, einen sehr starken Wunsch der Betroffenen erleben konnte, mit einem Alternativmedikament nicht mehr diese extreme Kleinwüchsigkeit zu erleben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Köhler. Ich frage die Runde, den Ausschuss: Wer möchte Stellung nehmen, Fragen stellen? – Frau Dr. Blaschek noch einmal, bitte schön.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde gerne ergänzen, dass alle Aussagen, die wir treffen, auf den Aussagen der Zulassungsstudie basieren, auf den Daten von 48 Wochen, die uns vorliegen. Wir haben keine Aussage, was das in fünf und zehn Jahren bedeutet; nur, dass man sich klar ist, dass diese Aussage, auch der Einfluss auf das Körperwachstum, auf das Gewicht, was im Gutachten – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Blaschek, können Sie das bitte noch einmal kurz wiederholen? Wir konnten Sie nicht mehr hören. Sie waren kurz unterbrochen.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich möchte betonen, dass alle Aussagen, die wir momentan treffen, auf dem 48 Wochen-Untersuchungszeitraum aus der Zulassungsstudie stammen, dass längerfristige oder langfristige Untersuchungen zu dem neuen oder veränderten Nebenwirkungsspektrum bis dato nicht vorliegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Das ist wohl zutreffend. – Herr Tilmann, bitte.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank, dass ich das Wort bekommen habe. Ich würde gerne kurz Bezug auf die Langzeitdaten nehmen. Frau Blaschek hat es richtig gesagt, man bezieht sich auf die Zulassungsstudie mit den 48 Wochen Dauer. Nichtsdestotrotz hatten Patienten, die in den Vamorolon-Studien integriert gewesen sind – dazu zählt beispielsweise die vorläufige Phase-2 a-Studie – nach Studienbeendung die Möglichkeit, im sogenannten Extended Access Programm weiterbehandelt zu werden. Diesbezüglich existieren mittlerweile Daten für bis zu sechseinhalb Jahre, die die Wirksamkeit und die Sicherheit bestätigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Meine Kamera ist leider kaputt, Entschuldigung dafür. – Ich hätte eine Frage zum BMI-Z-Score, weil das quasi in den schriftlichen Stellungnahmen ausgeführt wurde. Sie haben alle geschrieben, es sind in der Nutzenbewertung die Körperlänge und die Körpergröße dargelegt worden, und der BMI wurde nicht dargelegt. Vielleicht können Sie sagen, warum Sie den BMI für so relevant halten, ihn im Z-Score darzustellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Teupen von der Patientenvertretung. Wer macht das? – Frau Dr. Weiß hat sich zunächst gemeldet. Bitte schön, Frau Dr. Weiß.

Frau Dr. Weiß (GNP): Ich kann sagen, dass der BMI für uns letztlich relevanter ist als die Körpergröße, wenn wir Adipositas und Übergewicht beurteilen. Dann ist das einfach per Definition anhand des Z-Scores für den BMI festgelegt und nicht für das Körpergewicht, weil das Körpergewicht immer auf die Körpergröße bezogen werden muss. Bei einem Präparatevergleich, bei dem angeführt wird, dass das eine Präparat die Körpergröße, also das Längenwachstum, weniger beeinträchtigt als das andere, halten wir das für besonders erheblich, da sich dann das Verhältnis aus Körpergewicht und Körperlänge verändern könnte, sodass wir vorschlagen würden, dass man den BMI zusätzlich oder auch anstelle des Körpergewichts berücksichtigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Weiß. – Herr Tilmann vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank, Frau Dr. Weiß. Dem möchte ich vollumfänglich zustimmen. Das wäre auch meine Antwort gewesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Dann ist Frau Schütt vom GKV-Spitzenverband an der Reihe. Bitte schön.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Frage zur nichtmedikamentösen Begleittherapie, die laut EPAR eine wichtige Säule in der Therapie darstellt, wie Physiotherapie, Ergotherapie. War es den Patienten in der Studie möglich, auch Physiotherapie und ähnliche Dinge durchzuführen? Wurde das gemacht? In welchem Ausmaß? Könnten Sie uns dazu Daten nachliefern?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schütt. Dazu Herr Tilmann vom pU.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank, Frau Schütt. Selbstverständlich war Best Supportive Care im Rahmen der Studie möglich. Beispielsweise Physiotherapie, aber auch Ernährungsberatung ist etwas, was möglich ist, natürlich immer im Rahmen dessen, was der behandelnde Arzt für notwendig hält. Dazu würde ich die Kliniker in der Runde fragen, weil sie mit Sicherheit besser Auskunft darüber geben können, was die Begleittherapien betrifft.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Tilmann. Will das einer der Kliniker tun? – Das ist offenbar nicht der Fall. Doch, Frau Dr. Blaschek. Bitte schön.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Für die Versorgung der Jungen oder der Kinder und Jugendlichen mit Duchenne ist das Steroid der einzige medikamentöse Teil, den wir aktuell zur Verfügung haben. Der Rest, Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Förderung in der Schule, Hilfsmittelversorgung, insbesondere dann bei Gehverlust, sind die wichtigsten Säulen neben der kardialen Betreuung, also frühzeitige Behandlung einer sich abzeichnenden Herzinsuffizienz, und der Frage im späteren Teenageralter, ob eine respiratorische Insuffizienz vorliegt, die dann entsprechend behandelt werden muss. Man muss sagen, in den großen Reviews, die Steigerung der Lebenserwartung der Duchenne-Patienten, in den letzten 20 Jahren resultiert primär daraus, dass wir die Herzschwäche adäquat behandeln und sie frühzeitig einer nächtlichen Beatmung zuführen. Das hat letztlich nichts mit unseren anderen Maßnahmen zu tun.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (Klinikum der LMU München): Ich wollte noch hinzufügen, diese Patienten werden im Wesentlichen in erfahrenen Zentren behandelt, und die Studie ist nur in erfahrenen Zentren durchgeführt worden. Da hat jeder Patient regelmäßig Physiotherapie, Ergotherapie, Ernährungsberatung bekommen, also alles, was an Best Supportive Care zur Verfügung steht. Die Eltern stehen extrem dahinter und sind schwer daran interessiert, alles, was nur irgendwie geht, zu tun.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Köhler, ergänzend?

Frau Dr. Köhler (Ruhr-Universität Bochum): Genau, und ich möchte mich dem von Frau Dr. Blaschek Gesagten anschließen, dass die unterstützenden Maßnahmen, insbesondere die Bewegungstherapie, bei der Muskeldystrophie Duchenne nicht die Muskelkraft verbessern können, sondern sie dienen ausschließlich dazu, Folgeprobleme zu minimieren oder zu verhindern und sozusagen die Lebensqualität und Gesundheitssituation zu verbessern. Das heißt, wenn sich die Frage stellt, ob unterschiedliche Support-of-Care-Maßnahmen die absolute Auswertung der Funktionalität der Medikation verändern könnten, dann ist das nicht einflussnehmend. Ob ein Patient zusätzlich einmal in der Woche Physiotherapie macht oder nicht, wird nicht die Effektivität der Steroidtherapie und die Bewertung von verschiedenen Steroiden in ihrer Wirksamkeit beeinflussen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Köhler. Frau Schütt, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Schütt: Teilweise, es hat sich noch keiner dazu geäußert, ob es aus der Studie auch Daten gibt, die nachgeliefert werden können, oder ob es damit klar ist, dass es keine Daten gibt, die wir bekommen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht Herr Tilmann noch einmal dazu.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): In der Studie wurden die Daten bezüglich der Begleittherapie nicht erfasst. Nichtsdestotrotz gehört es in den Zentren, in denen die Expertise vorhanden ist – das wurde schon erwähnt – zum Standard, dass man diese Dinge findet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, ich glaube, das ist eine klare Antwort. – Herr Kulig von der Fachberatung Medizin, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Kulig: Zuerst eine etwas allgemeinere Frage zu dem Motorfunktionstest, dann speziell zu ein, zwei Endpunkten zur Auswertung: Zuvor vielleicht noch eine kleine Bemerkung, die in der Anhörung angesprochen wurde: Einen randomisierten Vergleich für die Vergleichspopulation haben wir nur zu 24 und nicht zu 48 Wochen. Es war die Frage nach Langzeitdaten, was können wir beurteilen, auch wegen möglicher Nebenwirkungen, Steroide und so. Ich wollte nur darauf hinweisen, dieser Vergleich ist 24 Wochen.

Aber jetzt zu meiner Frage: Wir haben in der Studie eine altersmäßig relativ beschränkte Population, vier bis sieben Jahre alte Kinder wurden eingeschlossen. Ist über diesen Zeitraum der Krankheitsverlauf der Kinder relativ homogen, oder gibt es auch schon hier größere Unterschiede zwischen den Jüngeren und Älteren in dieser Altersklasse? In diesem Zusammenhang auch die Frage zum Stellenwert von Motorfunktionstests wie zehn Meter laufen. Wir haben in dieser Studie auch die Sechs-Minuten-Gehstrecke. Bringt es zusätzlich noch eine Einschätzung oder auch diese Altersklasse mit den vier Treppenstufen steigen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kulig. Ich weiß nicht, ob es direkt dazu ist, aber Frau Loske vom pharmazeutischen Unternehmer hatte sich noch gemeldet. Sie nehme ich jetzt zuerst dran.

Frau Loske (Santhera Pharmaceuticals): Was ich eigentlich sagen wollte, war tatsächlich ein Nachtrag zum Thema Erfassung der Begleittherapien. Medikamentöse Begleittherapien wurden wie üblich in klinischen Studien erfasst. Aber wie mein Kollege, Herr Tilmann, ausgeführt hat, war so etwas wie Physiotherapie, Ergotherapie selbstverständlich für die Patienten erlaubt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Damit ist das klar. Das betraf die vorhergehende Frage. – Jetzt zu der Frage von Herrn Kulig. Das ist zunächst Frau Dr. Blaschek, dann Frau Dr. Weiß und danach Frau Professor Walter. Bitte schön, Frau Blaschek.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde Frau Weiß bitten, zu starten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Weiß, bitte.

Frau Dr. Weiß (GNP): Ich wollte sagen, dass es sehr wohl so ist, dass bei den Jungen zwischen vier und sieben Jahren eine Variabilität besteht. Es gibt Kinder, die da schon deutlich symptomatisch sind. Es gibt einen mehrphasigen Verlauf der Duchenneschen Erkrankung, in der die Kinder zunächst Fortschritte machen. Dann gibt es eine Plateauphase und dann die Kleinphase. Diese Plateauphase dauert unterschiedlich lange. Insofern ist das mit Sicherheit eine heterogene Gruppe gewesen.

Die zweite Frage war, ob wir diese Zeitfunktion im klinischen Alltag verwenden. Ja, das tun wir, und zwar in dieser Altersgruppe vor allem das Aufstehen vom Boden, also das Timed Up and Go und den 10-Meter-Test und die Vier-Stufen-Tests. Beim Six-Minute-Walk mit Vier- bis Siebenjährigen ist das etwas unterschiedlich. Das hängt sehr von der Compliance, also von der Mitarbeit ab. Das ist nicht bei allen Kindern in dieser Altersgruppe wirklich reproduzierbar möglich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Walter, bitte.

Frau Prof. Dr. Walter (Klinikum der LMU München): Ich kann dem nur vollumfänglich zustimmen und nichts hinzufügen. Das sehe ich exakt genauso.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. Dann frage ich noch einmal Frau Dr. Blaschek.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde nur die Variabilität extrem betonen. Die Duchennesche Muskeldystrophie gerade in dem Alter, was die Jungs können, was sie noch lernen, ob sie im Plateau sind, ist sehr unterschiedlich, was sich auch immer in der Schwierigkeit der Studien zeigt, eine möglichst homogene Population zu finden, was oft extrem schwierig ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Dann wollte ich Frau Teupen fragen, ob ich sie vorhin etwa übersehen habe.

Frau Teupen: Nein, ich war schon dran. Vielen Dank, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Ich habe hier einen Hinweis bekommen, ich hätte Sie übersehen. Das ist natürlich ganz schrecklich. Aber dann ist das nicht der Fall. Ich habe Sie Gott sei Dank nicht übersehen. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Genau, ich hatte gesagt, ich muss noch meine zweite Frage anschließen. Wenn dem so ist, möchte ich Sie als pharmazeutischen Unternehmer bitten, für diese zehn Meter Laufstrecke und Treppenstufen auch die Auswertung in Sekunden, also wirklich die Dauer, zu liefern. Die haben Sie im Modul oder auch in den Stellungnahmen leider nicht angegeben. Ich bitte Sie, das, wenn möglich, nachzureichen. Dann, wie gesagt, noch die spezifische Frage zum Endpunkt, diese sechs Minuten Gehstrecke, auch noch etwas zum Aufstehen aus dem Liegen. Für die Daten der Sechs-Minuten-Gehstrecke waren nur ungefähr 70 Prozent der ITT-Population verfügbar. Es war präspezifiziert, dass diese Sechs-Minuten-Gehstrecke nur gemessen wird, wenn Kinder diese Gehstrecke von zehn Metern in weniger als 25 Sekunden zurücklegen können, also schon eine gewisse Gehfähigkeit vorlag. Davon sind wir wegen der Missings ausgegangen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass dieses Kriterium keine Anwendung fand, sondern es gab andere Gründe für diese Missings. Zum Beispiel waren die Patienten nicht in der Lage, den Anweisungen zu folgen oder es gab keine Erhebung zur Baseline.

Jetzt unsere Nachfragen: Wie hoch war der Anteil an diesen jeweiligen Gründen in den beiden Behandlungsgruppen, sodass wir uns ein Bild machen könnten, ob die relativ gleich verteilt oder sehr unterschiedlich sind? Wenn Sie uns das bitte nachreichen. Das ist das eine. Dann wurden diese Daten mittels MMRM, also Mixed Model Repeated Measurement, longitudinale Datenanalyse, ausgewertet. Die EMA wollte das auch mittels multipler Imputationen sehen. Das haben wir in der Nutzenbewertung dargestellt. Wie gesagt, es gab 70 Prozent fehlende Werte zu Woche 24, aber bereits bei Baseline 13 Prozent fehlende Werte, auch bei dem anderen Endpunkt Aufstehen aus Rückenlage, zwar etwas weniger ausgeprägt. Da wollten wir

nachfragen: Wie sind diese Imputationen durchgeführt worden, bzw. sind auch schon die Baseline-Werte imputiert worden? Das ist uns nicht klar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kulig. – Frau Loske vom pharmazeutischen Unternehmen hat sich dazu gemeldet. Bitte schön, Frau Loske.

Frau Loske (Santhera Pharmaceuticals): Einmal zum Punkt Nachlieferung der Auswertung für den TT-Stand und den TTRW als Change from Baseline-Analysen in absoluten Werten: Die waren tatsächlich Bestandteil unserer ergänzenden Zusatzanalysen. Das ist die Quelle 33 für das Modul 4 gewesen. In der Stellungnahme haben wir ausgeführt, in welchen Tabellen das spezifisch zu finden ist. Von daher haben wir es jetzt in der Stellungnahme nicht noch einmal eins zu eins abgebildet, weil die Daten, wie gesagt, im Grunde schon vorlagen. Dann hatten Sie noch zum Kriterium mit dem Six-Minute-Walk-Test gefragt. Das greift im Grunde das auf, was die Kliniker schon erwähnt haben, dass der Six-Minute-Walk-Test in dieser Altersgruppe schwierig durchzuführen ist und wir deshalb das Kriterium mit den 25 Sekunden aus dem TTRW genommen haben. Sie haben es erwähnt, von den Patienten bei uns in der Studie ist an dem Kriterium Six-Minute-Walk-Test keiner gescheitert. Was die restlichen Gründe betrifft, dazu können wir Ihnen gerne noch die prozentualen Aufstellungen liefern. Rein qualitativ haben Sie die Abbruchgründe oder die Nicht-Durchführungsgründe schon genannt. Ähnliches gilt für die anderen fehlenden Werte. Das würden wir nachreichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Loske. Ich will der guten Ordnung halber sagen, wenn Sie etwas nachreichen, bitte bis zum kommenden Freitag, weil wir innerhalb des AMNOG-Verfahrens fristgebunden sind. Deshalb benötigen wir das bis Freitag. – Frau Dr. Blaschek hat sich direkt dazu gemeldet. Frau Dr. Blaschek, Sie haben das Wort.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde noch einmal kurz nachfragen. Sie haben gesagt, diese 25 Sekunden bei 10 Metern haben Sie als Maß der Compliance genommen. Aber das ist kein Maß für Compliance, sondern ein Maß für körperliche Fähigkeit. Das würde ich nicht gerne so stehenlassen, dass ich uncompliant bin, wenn ich das nicht in 25 Sekunden schaffe. Ich kann auch einfach nicht mehr die Kraft haben, es zu tun. Normalerweise werden diese Zeiten nicht als Maß für die Compliance, sondern für die körperliche Leistungsfähigkeit genommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Loske, direkt dazu.

Frau Loske (Santhera Pharmaceuticals): Das wollte ich damit auch nicht aussagen, wie Sie gerade ausgeführt haben, wenn ich einen Patienten habe, der es körperlich nicht schafft, diesen relativ kurzen Test im Vergleich zum Six-Minute-Walk-Test zu schaffen, dass demjenigen dann der Test an sich erspart bleiben würde.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Aber das hat nichts mit der Altersklasse 4 bis 7 Jahre zu tun, nur um das noch einmal klarzustellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann ist das klar. Bevor Frau Engelhardt von der KBV das Wort hat, würde ich Herrn Kulig noch einmal das Wort erteilen. Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Kulig: Eine kurze Nachfrage: Bei den Imputationen, also bei den beiden von mir angesprochenen Endpunkten – bei den anderen Endpunkten wissen wir das nicht genau –, haben Sie diese teilweise doch zahlreichen fehlenden Baseline-Werte mit diesen multiplen Imputationen imputiert?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Santhera Pharmaceuticals): Bezüglich der Imputationsmethoden bräuchten wir das Feedback unserer statistischen Kollegen. Das wäre quasi ein kleines Paket, das wir Ihnen zustellen würden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. Dann ist jetzt Frau Engelhardt von der KBV an der Reihe. Bitte schön, Frau Engelhardt.

Frau Dr. Engelhardt: Ich würde gerne konkret zur Körpergröße in dieser Studie eine Frage stellen. Die Körperhöhe wurde mit dem Z-Score vorgelegt. Die Frage an die Klinikern, die hier anwesend sind, ist, wie Sie den Vorteil, der sich in der vorgelegten Studie für Vamorolon zeigt, einschätzen und ob Sie schon sagen können, ob sich durch Vamorolon in der Praxis ein Vorteil für die Körpergröße erwarten lassen könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Wer von den Klinikern möchte als erster eine Antwort geben? – Frau Dr. Köhler, bitte schön.

Frau Dr. Köhler (Ruhr-Universität Bochum): Selbstverständlich haben wir hier in Bochum noch keine statistisch belastbaren Zahlen. Wir können nur einzelne Patienten beobachten. Ich habe einen Jungen, der jetzt acht Jahre alt ist, der sehr früh mit seiner Familie die Umstellung auf Vamorolon gewünscht hat. Er kam jetzt nach noch nicht ganz drei Monaten zur ersten Kontrolle, und es hat sich jetzt schon eine Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit nachweisen lassen. Ich halte diese absoluten Körpermaßwerte für verlässlich, weil wir unsere Kinder- und Jugendendokrinologen mit im Boot haben, die gewohnt sind, gut Körpermaße zu erfassen. Das ist also mit guter Wahrscheinlichkeit eine am einzelnen Fall dokumentierte, aber bereits erkennbare Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit.

Das ist das eine, und das andere habe ich bereits ausgeführt, die psychoemotionale Belastung durch die extreme Kleinwüchsigkeit. Die Kinder bleiben mit zehn Jahren drei, vier, fünf, sechs Zentimeter unter der dritten Perzentile, sind also wirklich extrem kleiner als die Gleichaltrigen. Das ist eine sehr hohe psychische Belastung für die Jungen, was sich manchmal jetzt erst zeigt, wo sie eine Alternative angeboten bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Köhler. – Gibt es weitere Fragen? Keine mehr? – Doch, Herr Tilmann, bitte.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Einlassung, Frau Dr. Köhler. Ich würde gerne noch erwähnen, und das würde ich hervorheben, dass es unter Vamorolon kein vermehrtes Wachstum in dem Sinne gibt, sondern es gibt ein vergleichbares Wachstum im Vergleich zur Placebogruppe. Wir sehen kein vermehrtes Größenwachstum, sondern die Patienten wachsen so, wie es nicht kortikosteroidbehandelte DMD-Patienten auch tun würden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Klarstellung. Das war richtig. – Frau Professor Walter, Sie haben sich gemeldet, danach Frau Professor Dr. Blaschek. Bitte schön, Frau Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (Klinikum der LMU München): Ich wollte noch hinzufügen, ich behandle eher die älteren Duchenne-Patienten, dass ich jetzt anhand der Datenlage erwarte, dass die Nebenwirkungen der Gewichtszunahme und der Adipositas etwas rückläufig sein werden, was ein großer Vorteil wäre. Wenn das Längenwachstum funktioniert, dann ist die Relation zum Gewicht deutlich besser, was sich auf vieles, auf Beweglichkeit, auf das Erreichen der Rollstuhlpflichtigkeit usw. günstig auswirken würde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Blaschek, bitte.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde Bezug nehmend auf unsere GNP-Stellungnahme anmerken, dass in der Phase-III-Studie zumindest die Populationen in den beiden Vergleichsgruppen nicht wirklich gut zu vergleichen sind. Da gibt es Schwierigkeiten, dass die Verum-Gruppe oder die Vamorolon-Gruppe insgesamt bei Beginn der Studie ein anderes Größenniveau hatte als die Prednisolon-Gruppe. Ich denke, man muss berücksichtigen, dass da eine gewisse Schwierigkeit in der Auswertung liegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Tilmann noch einmal.

Herr Tilmann (Santhera Pharmaceuticals): Es ist in der Tat so, dass es zu Baseline gewisse Imbalances gegeben hat. Das ist angepasst, und darüber hinaus haben wir eben darüber

gesprochen, dass die Daten in sogenannten Z-Scores dargestellt sind. Es gibt aber auch diese Daten in Zentimeter, und anhand dieser Daten wird deutlicher, dass wir dieses im Vergleich zum Placebo vergleichbare Wachstum mit Vamorolon haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Tilmann. Weitere Wortmeldungen liegen nicht vor. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, diese Debatte, diese Diskussion aus seiner Sicht zusammenzufassen. Herr Förster, das werden Sie wahrscheinlich machen. Ich erteile Ihnen das Wort. Bitte schön.

Herr Förster (Santhera Pharmaceuticals): Vielen Dank, Herr Zahn. Danke an alle Teilnehmer für die gute Diskussion, und ich hoffe, wir konnten darlegen, dass mit Vamorolon eine zugelassene Behandlungsoption für Duchenne zur Verfügung steht, die beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten liefert. Damit danke ich Ihnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Förster. Ich möchte mich bei allen Beteiligten bedanken. Sie können sicher sein, dass alles, was Sie gesagt haben, nun in die Diskussion und in die Bearbeitung des weiteren Verfahrens einfließen wird. Ich schließe die Anhörung und wünsche Ihnen allen noch einen sehr schönen Tag. Da ich Hamburger bin, sage ich Tschüss. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:56 Uhr