

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur 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

Dossierbewertung vom 15. April 2024

Datum des Amendments: 4. Juli 2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--------------------------------------|----|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Hintergrund..... | 5 |
| 2 Fragestellung..... | 6 |
| 3 Liste der verwendeten Quellen..... | 6 |
| 4 Methodik..... | 6 |
| 5 Ergebnisse | 7 |
| 5.1 Morbidität..... | 7 |
| 5.2 Sicherheit | 9 |
| 6 Zusammenfassung..... | 11 |
| Referenzen | 12 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: | 6MWT (Meter); MMRM (EMA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population | 7 |
| Tabelle 2: | TTRW (Sekunden); MMRM (EMA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population | 8 |
| Tabelle 3: | TTCLIMB (Sekunden); MMRM (EMA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population | 9 |
| Tabelle 4: | BMI (z-Scores); MMRM (FDA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population | 9 |
| Tabelle 5: | Körpergewicht (z-Scores); MMRM (FDA-Analysen) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population | 10 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|------------------------------------------------------------------|
| 6MWT | 6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest) |
| DMD | Duchenne-Muskeldystrophie |
| EMA | European Medicines Agency |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ITT | Intention-to-Treat |
| mITT | modified Intention-to-Treat |
| MMRM | Mixed Model for Repeated Measures |
| N | Anzahl |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TTCLIMB | Time-to-Climb-Test (Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen) |
| TTRW | Time-to-Run/Walk-Test (Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m) |
| TTSTAND | Time-to-Stand-Test (Aufstehdauer) |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |

1 Hintergrund

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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Januar 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie VB15-004 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv kontrollierte Phase-IIb-Studie, bei der Vamorolon in jeweils zwei Dosierungen (2,0 mg/kg/tgl. und 6,0 mg/kg/tgl.) bei gefähigen männlichen Patienten zwischen 4 und 7 Jahren mit DMD untersucht wurde. Die Randomisierung, stratifiziert nach Alter (≤ 6 Jahre vs. > 6 Jahre), erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1:1:1 in die 6 Behandlungsarme Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N = 30) und Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (N = 30) sowie Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N = 16; N = 15) bzw. Placebo (N = 15; N = 15). Die Studie besteht aus 2 Behandlungsphasen mit insgesamt einer Studiendauer von 48 Wochen. Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase 1 folgte eine 4-wöchige Umstellungsphase und im Anschluss eine 20-wöchige Behandlungsphase 2, bei der die Patienten in den Kontrollarmen Vamorolon (6,0 mg/kg/tgl. bzw. 2,0 mg/kg/tgl.) erhielten. Die Studie ist abgeschlossen.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) für den Vergleich Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75 mg/kg/tgl. herangezogen.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und den Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu den Endpunkten „6MWT“, „TTRW“, „TTCLIMB“, „BMI“ „Körpergewicht“ und dem Umgang mit fehlenden Werten mittels multipler Imputation.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die vom pU zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten zu „6MWT“, „TTRW“, „TTCLIMB“ „Körpergewicht“ (z-Scores) und Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten mittels multipler Imputation sowie die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen für den Endpunkt „BMI“ (z-Scores) dargestellt und bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Vamorolon wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 6. Mai 2024 [7]
- Eingereichte Daten des pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung vom 30. Mai 2024 und 12. Juni 2024 [5,6,8,9,10,11]
- Studienbericht VB15-004 [2,3]
- Herstellerdossier Modul 4 [4]
- Nutzenbewertung zu Vamorolon vom 15. April 2024 [1]

4 Methodik

Statistische Methoden

Umgang mit fehlenden Werten

Eine multiple Imputation wurde für die primäre Analyse mittels „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) (EMA-Analyse) für die Endpunkte „TTSTAND“, und „6MWT“ präspezifiziert und post hoc für das Dossier Modul 4 für die Endpunkte „TTCLIMB“, „TTRW“ angewandt. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung äußert sich der pU zum Vorgehen bei fehlenden Werten unter Berücksichtigung des statistischen Analyseplans (SAP). Das Vorgehen wird in der Nutzenbewertung zu Vamorolon vom 15. April 2024 ebenfalls beschrieben [1].

Gemäß pU wurde das Vorgehen für fehlende Werte zu Baseline und die darauffolgenden Studienvisiten angewandt. Das beschriebene Vorgehen wird als geeignet angesehen.

5 Ergebnisse

5.1 Morbidität

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „6MWT“ zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) für die Intention-to-Treat (ITT)-Population dargestellt. Der pU hat zu den Gründen für das Nicht-Durchführen des Endpunkts „6MWT“ zu Baseline und Woche 24 Daten nachgereicht. Zu Baseline unterscheiden sich die Angaben zwischen Studienbericht und den nachgereichten Unterlagen um 1 Person (3 %) im Interventionsarm „Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.“ und um 5 Personen (16 %) im Kontrollarm „Prednison 0,75 mg/kg/tgl.“. Eine Begründung für die abweichende Darstellung der fehlenden Werte zu Baseline konnte in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert werden.

Tabelle 1: 6MWT (Meter); MMRM (EMA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population

| Studie VB15-004 6MWT ¹⁾ | Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 | Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| <u>Baseline</u> | | |
| Verfügbare Daten, n (%) | k. A. ²⁾ | k. A. ²⁾ |
| Fehlende Daten ³⁾ , n (%) | 5 (16,7) | 5 (16,1) |
| Verhalten ⁴⁾ | 3 (10,0) | 1 (3,2) |
| Vorliegen von COVID-19-Restriktionen | 0 (0) | 2 (6,4) |
| Visite nicht erfolgt | 1 (3,3) | 0 (0) |
| Tragen von unpassendem Schuhwerk | 0 (0) | 1 (3,2) |
| Test frühzeitig beendet (nicht aufgrund von Müdigkeit) | 1 (3,3) | 0 (0) |
| Unfähig, auf dem vorgesehenen Weg zu bleiben | 0 (0) | 1 (3,2) |
| MW (SD) | 312,5 (56,19) | 343,3 (55,84) |
| <u>Woche 24</u> | | |
| Verfügbare Daten, n (%) | k. A. ⁵⁾ | k. A. ⁵⁾ |
| Fehlende Daten ³⁾ , n (%) | 9 (30,0) | 9 (29,0) |
| Verhalten ⁴⁾ | 4 (13,3) | 4 (12,9) |
| Vorliegen von COVID-19-Restriktionen | 2 (6,7) | 3 (9,7) |
| Visite nicht erfolgt | 1 (3,3) | 1 (3,2) |
| Tragen von unpassendem Schuhwerk, rannte anstatt zu gehen, machte zweimal Pause | 0 (0,0) | 1 (3,2) |
| Test frühzeitig beendet (nicht aufgrund von Müdigkeit) | 1 (3,3) | 0 (0) |
| Wollte sich an den Händen festhalten | 1 (3,3) | 0 (0) |
| MW (SD) | 355,9 (50,92) | 395,5 (57,32) |
| <u>Woche 24 – LS-Mean-Differenz gegenüber Baseline</u> | | |
| n (%) ⁶⁾ | 30 (100) | 31 (100) |
| LS Mean (SE) ⁷⁾ | 24,13 (10,28) | 43,26 (9,78) |
| LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁷⁾ | -19,14 [-44,78; 6,51] | |
| p-Wert ⁷⁾ | 0,144 | |

¹⁾ Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn die Ergebnisse des TTRW ≤ 25 s betragen. Gemäß pU traf dies auf alle Patienten zu.

²⁾ Gemäß Studienbericht waren zu Baseline Daten für beide Behandlungsgruppen wie folgt verfügbar: Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.: n = 26 (86,7%); Prednison 0,75 mg/kg/tgl.: n = 31 (100 %).

³⁾ Eingereichte Daten im Nachgang an die mündliche Anhörung.

⁴⁾ Aufgrund des Verhaltens nicht in der Lage, kontinuierlich zu gehen; Problem mit der Aufmerksamkeit/Verhalten; nicht in der Lage, den Anweisungen zu folgen.

- ⁵⁾ Gemäß Studienbericht waren zu Woche 24 Daten für beide Behandlungsgruppen wie folgt verfügbar: Vamorolon 6,0mg/kg/tgl.: n = 21 (70,0%); Prednison 0,75 mg/kg/tgl.: n = 22 (71,0 %).
- ⁶⁾ Imputierte Daten auf Grundlage einer multiplen Imputation.
- ⁷⁾ Berechnung des LS Mean und der LS-Mean-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.; Placebo), Visiten (Woche 6; Woche 12; Woche 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, 6MWT zu Baseline und Alter zu Baseline (< 6 Jahre; ≥ 6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert, pU: pharmazeutischer Unternehmer; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test.

Motorische Funktionstests

TTRW

Tabelle 2: TTRW (Sekunden); MMRM (EMA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population

| Studie VB15-004 TTRW | Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 | Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> ¹⁾ n (%) ²⁾ MW (SD) | 28 (93,3) 6,57 (1,48) | 31 (100) 5,51 (1,16) |
| <i>Woche 24</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 25 (83,6) 5,54 (1,26) | 28 (90,3) 4,60 (0,82) |
| <i>Woche 24 – LS-Mean-Differenz gegenüber Baseline</i> n (%) ³⁾ LS Mean (SE) ⁴⁾ | 30 (100) -0,79 (0,20) | 31 (100) -0,96 (0,19) |
| LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁴⁾ | 0,17 [-0,35; 0,69] 0,527 | |

¹⁾ Daten konnten nur für die mITT-Population (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N = 28), Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N = 31)) identifiziert werden. Die mITT-Population umfasst Patienten, die mind. eine Dosis der Prüfmedikation und mind. einen Wert post-Baseline aufweisen.

²⁾ Anzahl an verfügbaren Daten. In der Interventionsgruppe „Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.“ sind 2 Patienten (6,7 %) und in der Kontrollgruppe „Prednison 0,75 mg/kg/tgl.“ 1 Patient (3,2 %) vorzeitig aus der Studie bis Woche 24 ausgeschieden. Für die verbleibenden 3 Personen (9,3 %) im Interventionsarm „Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.“ und 2 Personen (6,4 %) im Kontrollarm „Prednison 0,75 mg/kg/tgl.“ konnten keine Angaben zu den fehlenden Werten identifiziert werden.

³⁾ Imputierte Daten auf Grundlage einer multiplen Imputation.

⁴⁾ Die Analyse wurde anhand imputierter Daten durchgeführt (EMA-Analyse). Berechnung des LS Mean und der LS-Mean-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.; Placebo), Visiten (Woche 6; Woche 12; Woche 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, TTRW zu Baseline und Alter zu Baseline (< 6 Jahre; ≥ 6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test.

TTCLIMB

Tabelle 3: TTCLIMB (Sekunden); MMRM (EMA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population

| Studie VB15-004 TTCLIMB | Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 | Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> n (%) MW (SD) | k. A. | k. A. |
| <i>Woche 24</i> n (%) MW (SD) | k. A. | k. A. |
| <i>Woche 24 – LS-Mean-Differenz gegenüber Baseline</i> n (%) ¹⁾ LS Mean (SE) ²⁾ | 30 (100) -1,15 (0,29) | 31 (100) -1,23 (0,28) |
| LS-Mean-Differenz [95%-KI] ²⁾ p-Wert ²⁾ | 0,08 [-0,71; 0,87] 0,843 | |

¹⁾ Imputierte Daten auf Grundlage einer multiplen Imputation.

²⁾ Die Analyse wurde anhand imputierter Daten durchgeführt (EMA-Analyse). Berechnung des LS Mean und der LS-Mean-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.; Placebo), Visiten (Woche 6; Woche 12; Woche 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, TTCLIMB zu Baseline und Alter zu Baseline (< 6 Jahre; ≥ 6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test.

5.2 Sicherheit**BMI (z-Scores)**

Tabelle 4: BMI (z-Scores); MMRM (FDA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population

| Studie VB15-004 BMI | Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 | Prednison 0,75mg/kg/tgl. N = 31 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> n (%) ¹⁾ MW (SD) | 28 (100) 0,67 (0,82) | 31 (100) 0,88 (0,77) |
| <i>Woche 24</i> n (%) ¹⁾ MW (SD) | 26 (92,9) 1,15 (1,00) | 30 (96,8) 1,25 (1,00) |
| <i>Woche 24 – LS-Mean-Differenz zu Baseline</i> n (%) ¹⁾ LS Mean (SE) ²⁾ | 26 (92,9) 0,51 (0,11) | 30 (96,8) 0,40 (0,10) |
| LS-Mean-Differenz [95%-KI] ²⁾ p-Wert ²⁾ | 0,11 [-0,17; 0,39] 0,449 | |

¹⁾ Anzahl an verfügbaren Daten.

²⁾ Die Analyse wurde anhand der beobachteten Werte durchgeführt (FDA-Analyse). Berechnung des LS Mean und der LS-Mean-Differenz post hoc 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.; Placebo), Visiten (Woche 6; Woche 12; Woche 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, BMI (z-Score) zu Baseline und Alter zu Baseline (4,5 Jahre; 6 < 7 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

Abkürzungen: FDA: U.S. Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert, REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Körpergewicht (z-Scores)

*Tabelle 5: Körpergewicht (z-Scores); MMRM (FDA-Analysen) in der Studie VB15-004
Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population*

| Studie VB15-004 Körpergewicht¹⁾ | Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 | Prednison 0,75mg/kg/tgl. N = 31 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Baseline</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 28 (100) -0,32 (1,02) | 31 (100) 0,25 (0,91) |
| <i>Woche 24</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 27 (96,4) 0,29 (1,11) | 30 (96,8) 0,57 (1,01) |
| <i>Woche 24 – LS-Mean-Differenz zu Baseline</i> n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ⁴⁾ | 27 (96,4) 0,59 (0,08) | 30 (96,8) 0,33 (0,08) |
| LS-Mean-Differenz [95%-KI] ³⁾ p-Wert ³⁾ | 0,27 [0,05; 0,48] 0,018 | |
| Hedges' g | k. A. ⁴⁾ | |

¹⁾ Zu beachten ist eine Doppelerfassung von „Gewichtszunahme“ als UE von besonderem Interesse sowie als Sicherheitsendpunkt „Körpergewicht (z-Scores)“.

²⁾ Anzahl an verfügbaren Daten.

³⁾ Die Analyse wurde anhand der beobachteten Werte durchgeführt (FDA-Analyse). Berechnung des LS Mean und der LS-Mean-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.; Placebo), Visiten (Woche 6; Woche 12; Woche 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, Körpergewicht (z-Score) zu Baseline und Alter zu Baseline (< 6 Jahre; ≥ 6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

⁴⁾ Der pU reicht im Nachgang zur mündlichen Anhörung nur für die ITT-Population (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N = 30), Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N = 31)) Berechnungen zum Hedges' g ein: 0,62 (95%-KI: [0,09; 1,15]). Die Ergebnisse des LS Mean und der LS-Mean-Differenz zu Woche 24 der ITT-Population stimmen mit den Ergebnissen für die Safety-Population überein.

Abkürzungen: FDA: U.S. Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

6 Zusammenfassung

Umgang mit fehlenden Daten mittels multipler Imputation

Das vom pU beschriebene Vorgehen zum Umgang mit fehlenden Daten zu Baseline und den darauffolgenden Visiten wird als adäquat angesehen.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU zu den Gründen für das Nicht-Durchführen des „6MWT“ zu Baseline und Woche 24 Daten eingereicht. Zu Baseline unterscheiden sich die Angaben zwischen Studienbericht und den nachgereichten Unterlagen im Interventionsarm „Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.“ um 1 Person (3 %) und im Kontrollarm „Prednison 0,75 mg/kg/tgl.“ um 5 Personen (16 %). Eine Begründung für die abweichende Darstellung der fehlenden Werte zu Baseline konnte in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert werden. In Summe fehlen nach Angaben des pU zu Baseline jeweils ca. 16 % der Daten in beiden Studienarmen. Aufgrund des vom pU gewählten Verfahrens der multiplen Imputation wird diese Limitation als nicht einschränkend (für die Auswertung) gewertet.

Motorische Funktionstests

Für die Endpunkte „TTRW“ und „TTCLIMB“ (Angaben in Sekunden) wurden für die ITT-Population (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N = 30), Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N = 31)) die Ergebnisse der Analysen mittels MMRM zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) dargestellt. Es zeigen sich für beide Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „TTCLIMB“ konnten für die beiden Erhebungszeitpunkte keine deskriptiven Daten zu Baseline und zu Woche 24 identifiziert werden. Eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse ist daher nicht möglich.

Für den Endpunkt „TTRW“ konnten deskriptive Daten zu Baseline und Woche 24 nur für die modified ITT (mITT)-Population (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N = 28), Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N = 31)) identifiziert werden. Die ITT-Population und mITT-Population unterscheiden sich nur geringfügig. Es wird daher von einer Vergleichbarkeit der Ergebnisse ausgegangen.

BMI (z-Scores) und Körpergewicht (z-Scores)

Für den Endpunkt „BMI“ (z-Scores) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe „Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.“ gegenüber der Kontrollgruppe „Prednison 0,75 mg/kg/tgl.“. Für den Endpunkt „Körpergewicht“ (z-Scores) zeigen sich gegenüber der Nutzenbewertung keine neuen Erkenntnisse.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. Neues Anwendungsgebiet: Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.04.2024. [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7435/2024-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Vamorolon_D-1037.pdf.
2. **ReveraGen BioPharma.** A phase IIb, randomized, double-blind, parallel group placebo- and active-controlled study with double-blind extension to assess the efficacy and safety of vamorolone in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD); vamorolone (VBP15-004); clinical study report [unveröffentlicht]. 06.05.2022.
3. **ReveraGen BioPharma.** A phase IIb, randomized, double-blind, parallel group placebo- and active-controlled study with double-blind extension to assess the efficacy and safety of vamorolone in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD); vamorolone (VBP15-004); clinical study report, section 14 [unveröffentlicht]. 2022.
4. **Santhera Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4: Vamorolon, Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 15.01.2024. [Zugriff: 13.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7434/2024_01_15_Modul4A_Vamorolon.pdf.
5. **Santhera Pharmaceuticals.** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahren): Nachreichung mit Bezugnahme auf die E-Mail vom 04.06.2024 [unveröffentlicht]. 12.06.2024.
6. **Santhera Pharmaceuticals.** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahren): Nachreichung zur mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 30.05.2024.
7. **Santhera Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Vamorolon/Agamree [unveröffentlicht]. 06.05.2024.
8. **Santhera Pharmaceuticals.** Table 2.1.4.3e Time-to Run/Walk 10m (sec), MMRM EMA-model, Population: ITT-1, Including subgroups [unveröffentlicht]. 2024.
9. **Santhera Pharmaceuticals.** Table 2.1.5.3e Time-to Climb 4 stairs (sec), MMRM EMA-model, Population: ITT-1, Including subgroups [unveröffentlicht]. 2024.
10. **Santhera Pharmaceuticals.** Table 2.4.1.1a Weight, Descriptive Statistics, Population: ITT-1, Including subgroups [unveröffentlicht]. 2024.
11. **Santhera Pharmaceuticals.** Table 2.4.1.3a Weight, MMRM, Population: ITT-1, Including subgroups [unveröffentlicht]. 2024.