

Zusammenfassende Dokumentation

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

Givinostat (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 6 Jahre,
Kombination mit einem Corticosteroid)

Vom 22. Januar 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Beschluss	23
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der ITF Pharma GmbH.....	41
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	91
5.3	Stellungnahme der Avidity Biosciences, Inc.	96
5.4	Stellungnahme vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI).....	111
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	117
5.6	Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie	124

D.	Anlagen	128
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	128

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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. Halbsatz 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. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz 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 Givinostat am 15. Juli 2025 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 14. Juli 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Givinostat zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie ab 6 Jahren in Kombination mit einem Corticosteroid 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. Halbsatz 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. Oktober 2025 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 G25-22) 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 Givinostat nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Givinostat (Duvyzat) gemäß Fachinformation

Duvyzat wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Givinostat zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung wie folgt bewertet:

Für gehfähige Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Phase-III-Studie EPIDYS vor.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat. An der Studie konnten gehfähige, männliche Patienten mit DMD im Alter von ≥ 6 Jahren teilnehmen, die bereits seit ≥ 6 Monaten eine systemische Corticosteroid-Therapie erhielten. Es wurden nur Patienten bis 16 Jahre eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Givinostat und Placebo, stratifiziert nach den eingesetzten Glukokortikoiden. Givinostat wurde dabei in Kombination mit den Glukokortikoiden Deflazacort und Prednison eingesetzt, diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Dosierung von Givinostat war abhängig vom Körpergewicht. In der Studie EPIDYS wurde im Studienverlauf die Dosierung (sowohl die Startdosis als auch Dosismodifikationen) aufgrund von UE angepasst. Im Unterschied zur Fachinformation mit 4 Dosisstufen, wurde die Givinostat-Dosis in der Studie in 9 Dosierungsstufen abhängig vom Körpergewicht eingeteilt.

Die Studiendauer betrug 19 Monate und umfasste eine 4-wöchige Screening- und eine 18-monatige Behandlungsphase. Der primäre Endpunkt der Studie EPIDYS ist das Treppensteigen von 4 Stufen (4SC).

Die Studie wurde im Zeitraum Juni 2017 und Februar 2022 an Studienzentren in mehreren Ländern (Europa, Nordamerika und Israel) durchgeführt.

Die Ergebnisse der im Zulassungsverfahren supportiv betrachteten einarmigen Verlängerungsstudie 51, für die ein indirekter Vergleich mit historischen Studiendaten zum natürlichen Krankheitsverlauf präspezifiziert war, werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da die verfügbaren Informationen für den indirekten Vergleich insgesamt als unzureichend für eine Bewertung der Validität erachtet werden, wird der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Als relevante Patientenpopulation der Studie EPIDYS wird die Overall-Population (Givinostat (N = 118) und Placebo (N = 61)) für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Diese setzt sich aus zwei Teilpopulation zusammen: der On-Target-Population (Muskelfettanteil im M. vastus lateralis > 5 % bis ≤ 30 %; Givinostat: N = 81, Placebo: N = 39), die gemäß der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers die primäre Auswertungspopulation für die Wirksamkeitsendpunkte darstellte, und der Off-Target-Population (Muskelfettanteil im M. vastus lateralis ≤ 5 % und > 30 %; Givinostat: N = 37, Placebo: N = 22).

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die Ergebnisse der Overall-Population ANCOVA-Analysen anhand imputierter Daten (primäre Analyse) und MMRM-Analysen anhand beobachteter Werte (ohne Ersetzung fehlender Werte) durchgeführt. Analog der Einschätzung der EMA wird das beschriebene Vorgehen zum Umgang mit fehlenden Werten bei der ANCOVA-Analyse kritisch gesehen. Für die Nutzenbewertung werden daher die MMRM-Analysen herangezogen.

Auf Basis der Angaben im Dossier bestanden zudem Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung der Visite zum Studienende (Woche 72 (Monat 18) / (End-of-Study (EOS))). Zu Woche 72 wurde das Visitenzeitfenster aufgrund der COVID-19 Pandemie von ursprünglich ±7 Tage auf zusätzlich ±2 Monate erweitert. Unklar blieb, ob und wie viele Patienten, die außerhalb des prädefinierten Zeitfensters ±7 Tage bzw. außerhalb des erweiterten Zeitfensters erfasst wurden, in die Analyse eingingen und inwieweit vorzeitige Studienabbrecher berücksichtigt wurden. Gemäß der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Information des pharmazeutischen Unternehmers wurden Personen, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben, in den Analysen zu Woche 72 nicht berücksichtigt. Die meisten Patienten kamen in beiden Armen (ca. 85 %) innerhalb des Zeitfensters Woche 72 ± 7 Tage + 14,5/15 Tage ins Studienzentrum, ähnlich wie zur Visite zu Woche 60 (Erweiterung des Visitenzeitfenster von ±7 Tage auf zusätzliche 14 Tage). Der Anteil an Personen, die nach dem erweiterten Visitenzeitfenster von 2 Monaten an der Studienvisite zu Woche 72 teilnahmen, war in beiden Behandlungsgruppen gering und in vergleichbarem Ausmaß (Givinostat: n = 6 (5,1 %); Placebo: n = 4 (6,6 %)). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die MMRM-Analysen der Overall-Population für alle bewertungsrelevanten Endpunkte zu der Studienvisite Woche 72 / EOS als geeignet angesehen.

Mortalität

In der Studie EPIDYS traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

Morbidität

Treppensteigen von 4 Stufen (4SC)

Der Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen. Fehlende Werte wurden innerhalb der Studie in Klasse 1 (andere Gründe als körperliche Einschränkungen bzw. Gehunfähigkeit; COVID-19) und Klasse 2 (Gehunfähigkeit, körperliche Einschränkungen) differenziert. Die zugrundeliegende Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen („Missing at Random“ (MAR)), erscheint bei fehlenden Werten der Klasse 2 jedoch als nicht zutreffend. Darüber hinaus bestanden Unklarheiten in der Operationalisierung der Visitenzeitfenster zur letzten Studienvisite zu Woche 72.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM nachgereicht, bei der lediglich Patienten berücksichtigt wurden, die innerhalb des engeren prädefinierten Visitenzeitfensters ± 7 Tage zu Woche 72 erschienen waren.

Für die Endpunkte 4SC, 10-MWT und 6-MWT wurden mehrheitlich fehlende Werte der Klasse 1 (andere Gründe, COVID-19: Givinostat: 11 – 14 %; Placebo: 7 – 8 %) angegeben. Der Anteil fehlender Werte der Klasse 2 (Gehunfähigkeit, körperliche Einschränkungen) war mit ≤ 5 % gering. Eine Differenzierung der Gründe für fehlende Werte bei der Klasse 1-Kategorie „Andere“ liegt nicht vor, so dass unklar bleibt, inwiefern diese zufällig fehlen.

Für den Endpunkt 4SC liegt für die Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist gering und die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls erscheint mit -0,15 Sekunden zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Diese Einschätzung wird gestützt durch die unsichere Robustheit der Ergebnisse: Bei der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM unter Berücksichtigung der Patienten, die innerhalb des Visitenzeitfensters ± 7 Tage an der Visite teilnahmen, wurde zur Studienvisite Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied (LS means Differenz: -0,17 (95% KI [-0,82; 0,47]), p-Wert: 0,60) beobachtet, zu berücksichtigen ist dabei eine geringe Rücklaufquote zu Woche 72 (< 70 %).

Aufstehen aus der Rückenlage (Rise From The Floor, RFTF)

Bei dem Endpunkt „Aufstehen aus der Rückenlage“ wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, die ein Patient mit Duchenne-Muskeldystrophie benötigt, um aus der Rückenlage am Boden bis in den aufrechten Stand zu gelangen. Der Test wurde im Rahmen des „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durchgeführt (Item 12). Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen (*siehe Ausführung beim Endpunkt 4SC*). Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM mit dem prädefinierten Analysezeitfenster (± 7 Tage) nachgereicht. Der Gesamtanteil fehlender Werte in beiden Behandlungsgruppen liegt für den Endpunkt RFTF bei ca. 28 %, wobei der überwiegende Anteil aus fehlenden Werten der Klasse 2 (Gehunfähigkeit, körperliche Einschränkungen) besteht (Givinostat: 16 %; Placebo: 23 %).

Für den Endpunkt RFTF liegt für die Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist gering und die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls erscheint mit -0,16 Sekunden zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Diese Einschätzung wird gestützt durch die unsichere Robustheit der Ergebnisse: Bei der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM (ohne Imputation) unter Berücksichtigung der Patienten, die innerhalb des Visitenzeitfensters ± 7 Tage an der Visite teilnahmen, wurde zur Studienvisite Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (LS means: -0,77 (95% KI: [-1,95; 0,42], p-Wert: 0,20), zu berücksichtigen ist dabei eine geringe Rücklaufquote zu Woche 72 (< 70 %).

10-Meter-Geh-/Lauftest (10-MWT)

Der Endpunkt „10-Meter Walk/Run Test“ (10-MWT) misst die Zeit, die ein Patient benötigt, um 10 Meter zu gehen oder zu laufen. Der Test wurde im Rahmen des NSAA durchgeführt

(Item 17). Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM mit dem prädefinierten Analysezeitfenster (± 7 Tage) nachgereicht (*siehe Ausführung beim Endpunkt 4SC*).

Für den Endpunkt 10-MWT liegt für die Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist gering und die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls erscheint mit -0,1 Sekunden zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Diese Einschätzung wird gestützt durch die unsichere Robustheit der Ergebnisse: Bei der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM ohne Imputation unter Berücksichtigung der Patienten, die innerhalb des Visitenzeitfensters ± 7 Tage an der Visite teilnahmen, wurde zur Studienvisite Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (LS means: -0,26 (95% KI [-0,77; 0,25]), p-Wert: 0,32), zu berücksichtigen ist dabei eine geringe Rücklaufquote zu Woche 72 (< 70 %).

6-Minuten-Gehtest (6-MWT)

Der 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test: 6-MWT) 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.

Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM mit dem prädefinierten Analysezeitfenster (± 7 Tage) nachgereicht (*siehe Ausführung beim Endpunkt 4SC*).

Für den Endpunkt 6-MWT liegt für die Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit

Der Beginn des Endpunktes wurde in der Studie definiert als Zeitpunkt der ersten Visite, bei der ein Verlust der Aufstehfähigkeit beobachtet wurde. Ein bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit lag vor, wenn der Patient bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten (frühestens nach 6 Monaten) nicht in der Lage war, aufzustehen. Für den Verlust der Aufstehfähigkeit mussten bei den Visiten folgende Scores vorliegen: RFTF-Grad 1 und NSAA-Score (Item 12) „0“ (bzw. „Ob“ = Nicht in der Lage den Test aufgrund körperlicher Einschränkungen durchzuführen).

Für den Endpunkt Verlust der Aufstehfähigkeit wurden Überlebenszeitanalysen anhand imputierter Daten der Overall-Population vorgelegt. Sofern ein Ereignis nicht zutraf, wurde zum letzten Erhebungszeitpunkt, d.h. zu Woche 72 / EOS zensiert. Da die gewählte Imputationsstrategie Limitationen aufweist, wird der Endpunkt „Bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit“ nur ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.

Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel

Der Endpunkt „Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel“ wurde in der Studie als vorliegend gewertet, wenn zu einer Visite zu einem beliebigen Studienzeitpunkt vor oder zu Studienende

(letzte Studienvisite zu Monat 18 / Woche 72 bzw. End of Study (EOS)-Visite) folgende Kriterien erfüllt waren: Der Patient war aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage, den 6-MWT durchzuführen und der Patient war nicht in der Lage, den 10-MWT in ≤ 30 Sekunden ohne Unterstützung oder Hilfsmittel zu absolvieren ($10\text{-MWT} \leq \text{Grad } 2$).

Die Kriterien mussten bei allen darauffolgenden Visiten bis Studienende zu Monat 18 oder EOS vorliegen. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Es wurden post hoc durchgeführte Analysen anhand imputierter Daten der Overall-Population vorgelegt. Da die gewählte Imputationsstrategie Limitationen aufweist, wird der Endpunkt „Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel“ nur ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.

Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)

Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch eine in der Erhebung des Endpunkts geschulte Person erhoben, die die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen.

Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden für den Endpunkt NSAA Limitationen in den Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität (Ordinalskala). Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer u.a. weitere Publikationen zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität des NSAA eingereicht. Nach erneuter Prüfung wird der Endpunkt als insgesamt weitestgehend valide angesehen. Einschränkung ist eine für einzelne Items bestehende Heterogenität in der Test-Retest-Reliabilität.

Der RFTF (Item 12) und 10-MWT (Item 17) wurden im Rahmen des NSAA erhoben. Es wird jedoch nicht von einer Doppelerfassung ausgegangen, da im Rahmen des NSAA die Art der Durchführung beurteilt wird, während bei den separat dargestellten Endpunkten RFTF und 10-MWT die benötigte Zeit erfasst und ausgewertet wurde. Der NSAA liefert somit Informationen zur grundsätzlichen Fähigkeit und zum Grad der Selbstständigkeit der Patienten. Da die Auswertung der Ordinalskala des NSAA präspezifiziert war, wird diese dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Ordinalskala des NSAA post-hoc durchgeführte MMRM-Analysen des Gesamtscores für alle Visiten, sowie Responderanalysen zu Woche 72 für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % (Responseschwelle: 5,1 Punkte) eingereicht. Die Responderanalysen wurden nach Alter zu Studienbeginn und den Stratifizierungsfaktoren adjustiert, für den Gesamtscore wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert.

Aufgrund der vorliegend progredienten Erkrankung werden Responderanalysen für eine Verschlechterung präferiert. Die vorgelegten Responderanalysen für eine Verschlechterung um ≥ 15 % zu Woche 72 werden jedoch als nicht geeignet angesehen, da fehlende Werte als Non-Responder (und somit als „keine Verschlechterung“) gewertet wurden. Daher werden die MMRM-Analysen zum Gesamtscore der Ordinalskala für die Nutzenbewertung bevorzugt.

Auf Grund von Limitationen im Umgang mit fehlenden Werten zur Bildung des Gesamtscores werden die MMRM-Analysen jedoch lediglich ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Des Weiteren bleibt unklar, wie fehlende Werte nach Bildung des Gesamtscores zu Stande kamen und ob diese beispielsweise durch einen frühzeitigen Studienabbruch bedingt sind.

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.

Die vorliegende Operationalisierung kann jedoch nur bedingt nachvollzogen werden: Die Erhebung der beiden eingesetzten Fragebogenversionen (selbstberichtete Version für Patienten und fremdberichtete Version für Erziehungsberechtigte) ist über den Studienverlauf nicht einheitlich erfolgt. Zudem werden die im Anschluss post hoc durchgeführten Anpassungen der Auswertung des Fragebogens (Nicht-Berücksichtigung und Imputation der erhobenen Daten für Patienten ≤ 10 Jahre mit beantworteter Fragebogenversion > 10 Jahre) kritisch gesehen. Darüber hinaus liegen nur limitierte Daten zu den psychometrischen Eigenschaften beider Fragebogenversionen und zu deren Vergleichbarkeit vor. Der Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)“ wird in der Nutzenbewertung daher aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Validität nicht berücksichtigt.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie EPIDYS traten bei ca. 95 % der Personen unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Im Zuge des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer post-hoc durchgeführte Analysen für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht (z-Scores), sowie Informationen zur Erhebung des Körpergewichts nachgereicht. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Für die Berechnung der z-Scores wurden die Referenztabellen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) herangezogen.

Für die Endpunkte Körpergröße (z-Scores) und Körpergewicht (z-Scores) wurden keine Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2 eingereicht, da eine

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

Dokumentation der Gründe für fehlende Werte für die Studie nicht vorgesehen war. Da der Anteil fehlender Werte jedoch gering war (beide Behandlungsgruppen: Körpergewicht: ca. 5 % und Körpergröße: 5 – 8 %), werden die Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt Körpergröße liegt für die Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für den Endpunkt Körpergewicht liegt für Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Der beobachtete statistisch signifikante Effekt zum Körpergewicht (z-Scores) wird jedoch nicht als klinisch relevant eingeschätzt: Zu Baseline ist die Körpergröße im Vergleich zur Referenzpopulation deutlich geringer (Givinostat: -1,84 vs. Placebo: -1,78), zu Studienende sind in beiden Armen Aufholeffekte zu beobachten (Givinostat: 0,63 vs. Placebo: 0,71). Im Vergleich zur Körpergröße ist die Veränderung des Körpergewichts (z-Score) im Placebo-Arm mit einer numerischen Zunahme um 0,73 sehr nahe an der numerischen Zunahme der Körpergröße (z-Score), anders als die Veränderung im Givinostat-Arm, wo die Zunahme mit 0,49 etwas geringer ausfällt. Zusammenfassend scheint die Gewichtszunahme im Vergleich zur Referenzpopulation in beiden Armen maßgeblich durch die Aufholeffekte im Wachstum bedingt zu sein.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie EPIDYS herangezogen. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der einarmigen Verlängerungsstudie 51 mit historischen Studiendaten zum natürlichen Krankheitsverlauf werden für die Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Informationen für eine Bewertung der Validität nicht berücksichtigt. Für die Studie EPIDYS liegen Daten zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen vor.

In der Studie EPIDYS traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität liegt für die Endpunkte 4SC, RFTF und 10-MWT für Woche 72 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Aufgrund des geringen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen, einer jeweils geringen oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls und einer unsicheren Robustheit der Ergebnisse werden die beobachteten Effekte jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft. Daher lassen sich anhand dieser Ergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für den Endpunkt 6-MWT zeigt sich zu Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auf Grund von Limitationen bei der gewählten Imputationsstrategie bzw. aufgrund von Limitationen im Umgang mit fehlenden Werten werden die Endpunkte Bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit, Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel und Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) nur ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Der Endpunkt Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Validität nicht berücksichtigt.

Für die Endpunktkategorie der Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den schweren unerwünschten Ereignissen (UE), den schwerwiegenden UE und den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die als Sicherheitsendpunkte erhobenen anthropometrischen Parameter Körpergröße und Körpergewicht (jeweils z-Scores) werden in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant

angesehen und für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt Körpergröße liegt für die Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied vor, für den Endpunkt Körpergewicht zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Givinostat. Der beobachtete statistisch signifikante Effekt wird jedoch nicht als klinisch relevant eingeschätzt. Daher lässt sich anhand dieses Ergebnisses keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Zusammenfassend liegt für Givinostat zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt.

Für die Endpunkte Treppensteigen von 4 Stufen (4SC), Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), 10-Meter-Geh-/Laufstest (10-MWT), 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) und NSAA wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Bei diesen Endpunkten bestehen z.T. bezüglich der fehlenden Werte Unsicherheiten (zufälliges Fehlen bei Klasse 1-Kategorie „Andere“ unklar, überwiegender Anteil an fehlenden Werten der Klasse 2 bzw. Unsicherheiten aufgrund eines unterschiedlichen Vorgehens im Umgang mit fehlenden Werten), z.T. zeigen die Sensitivitätsanalysen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für die Endpunkte Körpergröße (z-Scores) und Körpergewicht (z-Scores) wird aufgrund der geringen Anzahl an fehlenden Werten das Verzerrungspotential als niedrig angesehen.

Insgesamt wird von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen.

2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Givinostat findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat den pharmazeutischen Unternehmer als Auflage für die bedingte Zulassung von Givinostat verpflichtet, eine weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei gehfähigen Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie durchzuführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat bei der Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung zu bestätigen. Die Ergebnisse dieser Studie sind der EMA bis zum 31. Juli 2033 vorzulegen. Da diese Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Givinostat relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der RCT Studie in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung der Gültigkeit des Beschlusses bis zum 1. Februar 2034 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für Juli 2033 erwarteten Studienergebnisse der seitens der EMA geforderten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Givinostat bei gehfähigen Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie vorgelegt werden. Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Givinostat erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Givinostat vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Givinostat aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 6 oder Nr. 8 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Duvyzat mit dem Wirkstoff Givinostat. Duvyzat wurde als Orphan Drug–Arzneimittel und unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Givinostat ist indiziert zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie EPIDYS herangezogen. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der einarmigen Verlängerungsstudie 51 mit Studiendaten zum natürlichen Krankheitsverlauf werden für die Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Informationen für eine Bewertung der Validität nicht berücksichtigt. In der Studie EPIDYS traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität liegt für die Endpunkte 4SC, RFTF und 10-MWT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Aufgrund des geringen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen, einer jeweils geringen oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls und einer unsicheren Robustheit der Ergebnisse werden die Effekte jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft. Für den Endpunkt 6-MWT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auf Grund von Limitationen bei der gewählten Imputationsstrategie bzw. aufgrund von Limitationen im Umgang mit fehlenden Werten werden die Endpunkte Bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit, Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel und Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) nur ergänzend im Beschluss dargestellt. Der Endpunkt Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Validität nicht berücksichtigt. Für die Endpunktkategorie der Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den schweren UE, den SUE und den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Körpergröße liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor, für den Endpunkt Körpergewicht zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Givinostat, der jedoch nicht als klinisch relevant eingeschätzt wird. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt. Für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht wird das Verzerrungspotential als niedrig angesehen, für die weiteren Endpunkte wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Zusammenfassend liegt für Givinostat zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 1. Februar 2034 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Unsicherheiten bestehen insbesondere aufgrund der Nichtberücksichtigung der Mortalität bei der Ermittlung der Prävalenz der Duchenne Muskeldystrophie. Insgesamt ist daher von einer Überschätzung auszugehen.

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 Duvyzat (Wirkstoff: Givinostat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Givinostat sollte durch in der Therapie von Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2025).

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.

Der Wirkstoff Givinostat ist gemäß Fachinformation für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung zugelassen. Die empfohlene Dosis für Givinostat beruht auf dem Körpergewicht und wird zweimal täglich eingenommen. Als untere Grenze wurde die minimale Körpergewichts-Angabe (2,5 ml zweimal täglich bei einem Gewicht von 15 kg bis < 20 kg) der Fachinformation zugrunde gelegt, als obere Grenze die maximale Körpergewichts-Angabe (6 ml zweimal täglich bei einem Gewicht ab 60 kg). In der Fachinformation zu Givinostat liegen keine Angaben bezüglich der Dosierung und Art der Anwendung der Corticosteroid-Behandlung vor.

Als Corticosteroid-Behandlung kommt der Wirkstoff Vamorolon infrage, der zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren zugelassen ist. 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. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus³ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines sechsjährigen Jungen: 24,0 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines männlichen Erwachsenen: 85,8 kg). Als untere Grenze wurde beim Verbrauch eine Dosierung von 6 mg/kg/Tag für einen sechsjährigen Jungen zugrunde gelegt, als obere Grenze eine Dosierung von 240 mg einmal täglich für einen männlichen Erwachsenen.

Alternativ zu Vamorolon können Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie gegebenenfalls mit weiteren Corticosteroiden wie Prednisolon/Prednison oder Deflazacort behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Givinostat	Kontinuierlich, 2x täglich	365,0	1	365,0
<i>Corticosteroid-Behandlung</i>				
Vamorolon	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021; ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Givinostat	2,5 ml	2 x 2,5 ml	2 x 2,5 ml	365	365 x 5 ml
	6 ml	2 x 6 ml	2 x 6 ml	365	365 x 12 ml
<i>Corticosteroid-Behandlung</i>					
Vamorolon	144 mg = 3,6 ml	1 x 3,6 ml	1 x 3,6 ml	365,0	365 x 3,6 ml
	240 mg = 6 ml	1 x 6 ml	1 x 6 ml	365,0	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 § 130a 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:

Gefähigte Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Givinostat	140 ml SUE	19 738,05 €	1,77 €	1 126,65 €	18 609,63 €
<i>Corticosteroid-Behandlung</i>					
Vamorolon	100 ml SUE	4 485,49 €	1,77 €	252,88 €	4 230,84 €
Abkürzungen: SUE = Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025

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.

Gemäß Fachinformation müssen vor Beginn der Behandlung mit Givinostat die Ausgangswerte der Thrombozyten und Triglyceride erhoben und beurteilt werden. Zudem sind die Thrombozytenzahlen (in den ersten zwei Behandlungsmonaten alle 2 Wochen, nach drei Monaten und danach alle 3 Monate) und Triglyceride (mindestens in Monat 3, Monat 6 und danach alle 6 Monate) zu kontrollieren.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin/Patient pro Jahr
Givinostat	Thrombozytenzählung (EBM 32037)	1. Jahr: 9	0,25 €	1. Jahr: 2,25 €
		Folgejahre: 4		Folgejahre: 1,00 €
	Triglyceride (EBM 32063)	1. Jahr: 4	0,25 €	1. Jahr: 1,00 €
		Folgejahre: 2		Folgejahre: 0,50 €

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 Satz 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 Satz 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:

Gefähigte Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um die Anwendung zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Givinostat (Duvyzat); Duvyzat 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen; Stand: Juli 2025

Fachinformation zu Vamorolon (Agamree); AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen; Stand: Januar 2025

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Duvyzat handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des

SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 % (3,9 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

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 14. Juli 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Givinostat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Oktober 2025 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 5. November 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 24. November 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 12. Dezember 2025 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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. November 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Dezember 2025 16. Dezember 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Givinostat (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 6 Jahre, Kombination mit einem Corticosteroid)

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 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 13. Januar 2026 (BAnz AT 16.02.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Givinostat

Beschluss vom: 22. Januar 2026

In Kraft getreten am: 22. Januar 2026

BAnz AT 27.02.2026 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juni 2025):

Duvyzat wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Givinostat 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 G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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.

Gehfähige Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Givinostat zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Gehfähige Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Oktober 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 12. Dezember 2025, sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Studie EPIDYS: RCT der Phase III, Givinostat **vs.** Placebo, Behandlungsdauer 18 Monate

Mortalität

Endpunkt	Givinostat		Placebo		Givinostat vs. Placebo
	N ¹	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ¹	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ² p-Wert ²
Todesfälle					
	118	0	61	0	-

Morbidität

Endpunkt	Givinostat			Placebo			Givinostat vs. Placebo
	N ³	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 72/EOS ⁴ LS Mean [95%-KI] ⁵	N ³	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 72/EOS ⁴ LS Mean [95%-KI] ⁵	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁵ p-Wert ⁴
Treppensteigen von 4 Stufen (4SC) - Zeit in Sekunden							
	104	3,58 (1,26)	1,40 [1,07; 1,73]	53	3,60 (1,27)	2,13 [1,66; 2,59]	-0,73 [-1,30; -0,15] 0,013
Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) - Zeit in Sekunden							
	85	5,98 (2,42)	2,28 [1,70; 2,87]	44	5,88 (2,25)	3,45 [2,64; 4,27]	-1,17 [-2,18; -0,16] 0,023
10-Meter-Geh-/Lauftest (10-MWT) - Zeit in Sekunden							
	104	5,54 (1,33)	1,08 [0,81; 1,35]	55	5,30 (1,03)	1,63 [1,26; 2,00]	-0,55 [-1,01; -0,10] 0,018
6-Minuten-Gehtest (6-MWT) - Distanz in Meter							
	101	398,9 (70,9)	-47,8 [-56,8; -38,9]	54	393,7(61, 4)	-62,4 [-74,7; -50,0]	14,5 [-0,82; 29,9] 0,064
Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA-Gesamtscore⁶) - ergänzend dargestellt							
	103	23,9 (5,34)	-3,35 [-4,01; -2,70]	56	24,1 (4,85)	-5,06 [-5,96; -4,16]	1,71 [0,59; 2,83] 0,003

Endpunkt	Givinostat			Placebo			Givinostat vs. Placebo
	N	Ereignisse n (%) ⁷	Mediane Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI]	N	Ereignisse n (%) ⁷	Mediane Zeit bis zum Ereignis, Monate [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] ⁸ p-Wert ⁸
Zeit bis zum bestätigten Verlust der Aufstehfähigkeit⁹ – ergänzend dargestellt							
	118	1 (0,9)	n. a.	61	2 (3,3)	n. a.	0,14 [0,01; 2,26] 0,17

Endpunkt	Givinostat		Placebo		Givinostat vs. Placebo
	N	Ereignisse, n (%)	N	Ereignisse, n (%)	RR

					[95 %-KI] ¹⁰ p-Wert ¹⁰
Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel¹¹ – ergänzend dargestellt					
	117	1 (0,8)	59	2 (3,3)	0,26 [0,02; 2,79] 0,27

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Givinostat		Placebo		Givinostat vs. Placebo		
	N ¹	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ¹	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ² p-Wert ²		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	118	112 (94,9)	61	57 (93,4)	-		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	118	8 (6,8)	61	2 (3,3)	2,07 [0,45; 9,44] 0,35		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	118	5 (4,2)	61	1 (1,6)	2,58 [0,31; 21,6] 0,39		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	118	4 (3,4)	61	0 (0)	4,69 [0,26; 85,7] 0,30		
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)							
Keine schweren UE ≥ 5 %							
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)							
Keine SUE ≥ 5 %							
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)							
Es wurden keine UE von besonderem Interesse erhoben.							
Endpunkt	Givinostat			Placebo			Givinostat vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 72/EOS ³ LS Mean [95%-KI] ⁴	N	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 72/EOS ³ LS Mean [95%-KI] ⁴	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ⁴ p-Wert ⁴

Körpergröße (z-Scores)	109	-1,84 (1,08)	0,63 [0,56; 0,70]	58	-1,78 (1,19)	0,71 [0,62; 0,81]	-0,08 [-0,20; 0,04] 0,19
Körper- gewicht (z-Scores)	111	-0,37 (1,27)	0,49 [0,43; 0,55]	58	-0,32 (1,50)	0,73 [0,64; 0,81]	-0,24 [-0,34; -0,14] < 0,0001

1. Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.
2. RR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach Glukokortikoid-Behandlungsregime und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald-Methode verwendet.
3. Anzahl der verfügbaren Werte für die Analyse (zu Woche 72), zu Baseline fehlten im Givinostat- und im Kontrollarm maximal Werte von 2 Personen.
4. In die Analysen gingen auch Personen ein, die nach dem erweiterten Visitenzeitfenster (+/- 7 Tage zuzüglich 2 Monate) an der Visite teilnahmen. Der Anteil an Personen, die außerhalb des Analysezeitfensters ± 7 Tage an der Studienvisite teilnahmen, lag bei 24 % im Givinostat- und 33 % im Kontrollarm. Im Median erschienen diese Patienten ca. 14,5 bzw. 15 Tage später zu der Studienvisite.
5. MMRM ohne Imputation unter MAR-Annahme, adjustiert nach den Baseline-Werten des 4SC, RFTF, 10-MWT und 6-MWT, Behandlungsgruppe, Visite, Behandlung*Visite, Patientenalter zum Studienstart und dem Stratifizierungsfaktor Glukokortikoid-Behandlungsregime („Deflazacort tgl.“; „Deflazacort intermittierend“; „Andere Corticosteroide tgl.“; „Andere Corticosteroide intermittierend“).
6. Der NSAA-Gesamtscore (0-34 Punkte) besteht aus 17 Items (0-2 Punkte), die die funktionelle Leistungsfähigkeit bei DMD messen. Höhere Werte zeigen eine bessere funktionelle Leistung an.
7. Analyse anhand imputierter Daten.
8. Cox Proportional Hazards adjustiert nach den Baseline-Werten des 4SC, RFTF, 10-MWT, 6-MWT, Behandlungsgruppe, Alter sowie dem Stratifizierungsfaktor Glukokortikoid-Behandlungsregime.
9. Verlust der Aufstehfähigkeit war definiert als RFTF-Grad 1 („Nicht in der Lage aus der Rückenlage aufzustehen, auch nicht mit Hilfe eines Stuhls“) und NSAA-Score 0b („Nicht in der Lage den Test durchzuführen“) und sollte an 2 konsekutiven Visiten bestätigt werden.
10. RR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach „Alter zu Baseline“ und „Behandlungsgruppe“ sowie dem Stratifizierungsfaktor „Glukokortikoid-Behandlungsregime“. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald-Methode verwendet.
11. Ein Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel lag vor, wenn zu einer Visite zu einem beliebigen Studienzeitpunkt vor oder zu Studienende (letzte Studienvisite zu Woche 72 / EOS-Visite) folgende Kriterien erfüllt waren: Patient war aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage den 6-MWT durchzuführen und den 10-MWT in ≤ 30 Sekunden ohne Unterstützung oder Hilfsmittel zu absolvieren (10-MWT $\leq$ Grad 2). Die Kriterien mussten bei allen darauffolgenden Visiten bis Studienende zu Woche 72 / EOS-Visite vorliegen.

Verwendete Abkürzungen:
4SC = 4-Stair Climb; 6-MWT = 6-Minute Walk Test; 10-MWT = 10-Meter Walk/Run Test; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DMD = Duchenne Muskeldystrophie; EOS = End Of Study; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a. = nicht anwendbar; RFTF = Rise From The Floor; RR = Relatives Risiko; (S)UE =(Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Gefähigte Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

circa 270 – 400 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 Duvyzat (Wirkstoff: Givinostat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Givinostat sollte durch in der Therapie von Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Gefähigte Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Givinostat	242 589,82 € - 582 215,57 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	1. Jahr: 3,75 €
	Folgejahre: 1,50 €
<i>Corticosteroid-Behandlung</i>	
Vamorolon	55 593,24 € - 92 655,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. November 2025)

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:

Gehfähige Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Givinostat im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Vamorolon (Agamree)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Duvyzat handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 % (3,9 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Givinostat

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

22. Januar 2026

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Duvyzat wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet

Patientengruppe

Gefähige Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Vamorolon (Agamree)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 22. Januar 2026

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2026 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Februar 2034 befristet.**

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

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 27.02.2026 B5

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Givinostat zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung 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 14. Juli 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Givinostat 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. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 12. Dezember 2025 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 Ärztesgesellschaften 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 Givinostat (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 6 Jahre, Kombination mit einem Corticosteroid) -



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Givinostat (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 6 Jahre, Kombination mit einem Corticosteroid)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Givinostat
- **Handelsname:** Duvyzat
- **Therapeutisches Gebiet:** Duchenne-Muskeldystrophie (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** ITF Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-07-15-D-1223

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2025
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2026
- **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

Modul 1

(PDF 555,05 kB)

Modul 2

(PDF 600,22 kB)

Modul 3

(PDF 885,53 kB)

Modul 4

(PDF 4,13 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 31,74 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1243/>

15.10.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,58 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 332,95 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 143,86 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2025
 - Mündliche Anhörung: 24.11.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.11.2025 **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 **05.11.2025** 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 - Givinostat - 2025-07-15-D-1223*). 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 24.11.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.11.2025 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: Ende Januar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Givinostat (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 6 Jahre, Kombination mit einem Corticosteroid) -
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. November 2025 um 10:50 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
ITF Pharma GmbH	05.11.2025
Roche Pharma AG	04.11.2025
Avidity Biosciences, Inc.	04.11.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	04.11.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2025
Prof. Dr. Janbernd Kirschner, PD Dr. Astrid Blaschek Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	13.11.2025

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
ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)						
Herr Dr. Sauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Bezar	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Hinsch	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr König	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Herr König	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Weißhaar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Avidity Biosciences, Inc.						
Herr Schmitt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Volz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Janbernd Kirschner, PD Dr. Astrid Blaschek, Gesellschaft für Neuropädiatrie						
Herr Prof. Dr. Kirschner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Frau PD Dr. Blaschek	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der ITF Pharma GmbH

Datum	05.11.2025
Stellungnahme zu	Givinostat/Duvyzat®
Stellungnahme von	ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Oktober 2025 ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) die Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO des G-BA für Givinostat (Duvyzat®) veröffentlicht worden. Givinostat ist zugelassen für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung [1]. Bezüglich der Nutzenbewertung möchte sich die ITF Pharma GmbH zu den folgenden Aspekten äußern: 1. Treppensteigen von 4 Stufen (Four Stairs Climb Test, 4SC) – der G-BA erkennt für den primären Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil von Givinostat an, stellt den Endpunkt in der Nutzenbewertung aufgrund von Limitationen in der statistischen Auswertung jedoch nur ergänzend dar (S. 67, Z. 29-33): • Es werden ergänzende Analysen für den primären Endpunkt, die ausschließlich Patienten innerhalb der im Protokoll prädefinierten Analysezeitfenster berücksichtigen, eingereicht. • Es zeigt sich ein konsistenter, klinisch relevanter Vorteil im primären Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) zugunsten von Givinostat. 2. Berücksichtigung des Endpunkts „Funktionelle Leistungsfähigkeit“ (North Star Ambulatory Assessment, NSAA) in der	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung – der G-BA erkennt die Einschränkung der funktionalen Leistungsfähigkeit als patientenrelevant an, berücksichtigt den Endpunkt „aufgrund der Doppelerfassung der vom NSAA umfassten Items 10 MWT und RFTF und der limitierten Angaben zu Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität“ jedoch nicht in der Nutzenbewertung (S. 29, Z. 20-22): • Es erfolgt eine Klarstellung hinsichtlich einer potenziellen „Doppelerfassung“ der Endpunkte und es werden weitere publizierte Daten über die Änderungssensitivität der Ordinalskala vorgelegt. • Es werden ergänzende Analysen für den NSAA unter Verwendung Rasch-transformierter Daten eingereicht, die ein signifikant verringertes Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung patientenrelevanter motorischer Funktionen bestätigen. 3. Sicherheit – Berücksichtigung der Endpunkte „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ anhand von alters- (und geschlechts-)adjustierten z-Scores in der Nutzenbewertung (S. 34, Z. 20-21) Givinostat deckt eine Versorgungslücke Derzeit wird die DMD systemisch mit Corticosteroiden behandelt; die Versorgung von DMD-Patienten ist jedoch weiterhin unzureichend und wird der Schwere dieser Erkrankung nicht gerecht. Vor dem Hintergrund, dass bisher keine kurativen Behandlungsoptionen für DMD zur	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfügung stehen, stellt die Verlangsamung der Krankheitsprogression das primäre Behandlungsziel dar. Die im Dossier dargestellte Evidenz zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Givinostat in der o. g. Indikation beruht auf der pivotalen Phase III-Studie EPIDYS. Die Studie EPIDYS ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische und doppel-blinde Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung in der Fähigkeit der Patienten, Treppen zu steigen – gemessen anhand des <i>Four Stair Climb Tests</i> (4SC) – zwischen Baseline und Woche 72. Die Studiendaten zeigen, dass Givinostat einen signifikanten, direkten, positiven Einfluss auf den anatomischen und physiologischen Erhalt der Muskeln hat und in der Folge den Fortschritt der DMD im Hinblick auf den patientenrelevanten motorischen Funktionsverlust verlangsamt: • Es gibt einen Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD durch Givinostat, was zu einer klinisch relevanten Reduktion der hinzukommenden Fettdeposition im Gewebe von für den Erhalt der Steh- und Gehfähigkeit essenziellen Muskeln führt. • Unter Givinostat besteht ein 30 % geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung der motorischen Funktion (NSAA) gegenüber der Vergleichsgruppe.	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Bei den Endpunkten „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) und „Gehfähigkeit“ (10 MWT) gibt es ein geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung unter Givinostat. • Ein höherer Anteil der Patienten haben unter Givinostat eine klinisch relevante Verbesserung in der Geschwindigkeit (ankerbasierte MCID) für das „Aufstehen aus der Rückenlage“ (RFTF). • Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt es vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung in beiden Behandlungsarmen. • Sicherheit: Es traten keine Todesfälle auf und es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads (milde UE, moderate UE, schwere UE), bei den schwerwiegende UE (SUE) oder bei den UE, die zum Therapieabbruch führten. Für die Patienten spiegelt sich dieser klinisch relevante Effekt in einer Verlängerung ihrer motorischen Selbstständigkeit und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Treppensteigen) auszuüben, wider. Im Rahmen eines historischen Vergleichs mit den EPIDYS-Studiendaten verlängerte die Behandlung mit Givinostat in Kombination mit Corticosteroiden beispielsweise die Fähigkeit, Treppen zu steigen um etwa 3 zusätzliche Jahre – der Verlust der Gehfähigkeit konnte ebenfalls um rund 3 Jahre verzögert werden [2].	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die EMA bestätigt die klinische Relevanz der beobachteten Effekte unter einer Behandlung mit Givinostat über 18 Monate. Es zeigte sich eine Verlangsamung der Krankheitsprogression konsistent über verschiedene relevante Endpunkte hinweg [3].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 67, Z. 29-33	1. Treppensteigen von 4 Stufen (4SC) – konsistenter, klinisch relevanter Vorteil im primären Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) zugunsten von Givinostat Die der DMD zugrundeliegende Mutation und der daraus folgende Mangel am Strukturprotein Dystrophin führen zu einer Degeneration des Muskels (Fettablagerung und Fibrosis), welche zu umfassenden Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten der Patienten führt, sodass diese sukzessive ihre motorische Selbstständigkeit verlieren [4-7]. Zunächst werden bei diesen Kindern meist erste motorische Symptome wie z. B. Schwierigkeiten beim Treppensteigen beobachtet [7; 8], wobei die Verschlechterung des Treppensteigens für DMD-Patienten einen lebensverändernden Einfluss auf die allgemeine Gesundheit und Selbstständigkeit darstellt [5; 9]. Die Untersuchung der Fähigkeit, Treppen zu steigen mittels des Four Stairs Climb Test (4SC) diente als primärer Endpunkt in der Studie EPIDYS. Mit dem standardisierten 4SC wird die Zeit in Sekunden bestimmt, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen.	Der Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen. Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen. Fehlende Werte wurden innerhalb der Studie in Klasse 1 (andere Gründe als körperliche Einschränkungen bzw. Gehunfähigkeit; COVID-19) und Klasse 2 (Gehunfähigkeit, körperliche Einschränkungen) differenziert. Die zugrundeliegende Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen („Missing at Random“ (MAR)), erscheint bei fehlenden Werten der Klasse 2 jedoch als nicht zutreffend. Darüber hinaus bestanden Unklarheiten in der Operationalisierung der Visitenzeitfenster zur letzten Studienvisite zu Woche 72. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM nachgereicht, bei der lediglich Patienten berücksichtigt wurden, die innerhalb des engeren

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten, die eine längere Zeit für die Bewältigung des 4SC benötigen, zeigen eine reduzierte Teilnahme an physischen und sozialen Aktivitäten [10]. Zusätzlich hat der Baseline 4SC eine prädiktive Funktion für das Ausmaß der fortschreitenden funktionalen Einschränkungen im darauffolgenden Jahr - insbesondere im Hinblick auf den Verlust der Fähigkeit Treppen zu steigen, den Verlust der Gehfähigkeit und die Zeit bis zu einem Rückgang von 10 % der Gehkapazität [4; 11; 12]. Der G-BA bestätigt im Rahmen der Nutzenbewertung (S. 21, Z. 1-6), dass der Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (mittels 4SC) in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevant angesehen und im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt wird. Im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers wurden zwei Hauptanalysen zur Untersuchung der Veränderung von Baseline zu Woche 72 in der benötigten Zeit (Sekunden) im 4SC vorgelegt: • Auswertung mittels <i>Analysis of Covariance</i> (ANCOVA) (präspezifizierte primäre Analyse)	prädefinierten Visitenzeitfensters ± 7 Tage zu Woche 72 erschienen waren. Für die Endpunkte 4SC, 10-MWT und 6-MWT wurden mehrheitlich fehlende Werte der Klasse 1 (andere Gründe, COVID-19: Givinostat: 11 – 14 %; Placebo: 7 – 8 %) angegeben. Der Anteil fehlender Werte der Klasse 2 (Gehunfähigkeit, körperliche Einschränkungen) war mit ≤ 5 % gering. Eine Differenzierung der Gründe für fehlende Werte bei der Klasse 1-Kategorie „Andere“ liegt nicht vor, so dass unklar bleibt, inwiefern diese zufällig fehlen. Für den Endpunkt 4SC liegt für die Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist gering und die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls erscheint mit -0,15 Sekunden zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Diese Einschätzung wird gestützt durch die unsichere Robustheit der Ergebnisse: Bei der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM unter Berücksichtigung der Patienten, die innerhalb des Visitenzeitfensters ± 7 Tage an der Visite teilnahmen, wurde zur Studienvisite Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied (LS means Differenz: -0,17 (95% KI [-0,82; 0,47]), p-Wert: 0,60)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Auswertung mittels <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> (MMRM)-Methode ohne Imputation (post hoc AMNOG-Sensitivitätsanalyse) Der G-BA bevorzugt die MMRM-Analyse gegenüber der Auswertung mit ANCOVA (S. 67, Z. 1-15). Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse auf Basis der MMRM-Analyse stellt der G-BA in der Nutzenbewertung fest: <i>„Es wurde für die Overall-Population nur für den primären Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Givinostat gegenüber Placebo zu Woche 60 beobachtet (LS Mean: -0,91 (95%-KI: [-1,50; -0,31]); p = 0,003). Da der Endpunkt aufgrund von Limitationen in der statistischen Auswertung ergänzend dargestellt wird, erfolgte keine Einschätzung der klinischen Relevanz.“</i> Anmerkung (Position ITF): Als Grund für die Nichtberücksichtigung der post hoc durchgeführten MMRM-Analysen anhand beobachteter Werte in der Nutzenbewertung benennt der G-BA die folgenden Limitationen (S. 66, Z. 35-40 & S. 67, Z. 16-28): 1) <i>„Die Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen, erscheint bei fehlenden Werten der Klasse 2 nicht zutreffend (...) Angaben zur Anzahl fehlender Werte differenziert nach</i>	beobachtet, zu berücksichtigen ist dabei eine geringe Rücklaufquote zu Woche 72 (< 70 %). Auf Basis der Angaben im Dossier bestanden zudem Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung der Visite zum Studienende (Woche 72 (Monat 18) / (End-of-Study (EOS))). Zu Woche 72 wurde das Visitenzeitfenster aufgrund der COVID-19 Pandemie von ursprünglich ± 7 Tage auf zusätzlich ± 2 Monate erweitert. Unklar blieb, ob und wie viele Patienten, die außerhalb des prädefinierten Zeitfensters ± 7 Tage bzw. außerhalb des erweiterten Zeitfensters erfasst wurden, in die Analyse eingingen und inwieweit vorzeitige Studienabbrecher berücksichtigt wurden. Gemäß der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Information des pharmazeutischen Unternehmers wurden Personen, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben, in den Analysen zu Woche 72 nicht berücksichtigt. Die meisten Patienten kamen in beiden Armen (ca. 85 %) innerhalb des Zeitfensters Woche 72 ± 7 Tage + 14,5/15 Tage ins Studienzentrum, ähnlich wie zur Visite zu Woche 60 (Erweiterung des Visitenzeitfenster von ± 7 Tage auf zusätzliche 14 Tage). Der Anteil an Personen, die nach dem erweiterten Visitenzeitfenster von 2 Monaten an der Studienvisite zu Woche 72 teilnahmen, war in beiden Behandlungsgruppen gering und in vergleichbarem Ausmaß (Givinostat: n = 6 (5,1 %); Placebo: n = 4 (6,6 %). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gründen (Anteil an Personen fehlender Werte der Klasse 1 und der Klasse 2) liegen nicht vor. Eine abschließende Beurteilung der MMRM-Analysen ist daher nicht möglich.“ 2) „Ergebnisse der MMRM-Analysen wurden zu allen Visitenzeitpunkten und zum Studienende im Dossier dargestellt, wobei unklar ist, wie das Studienende definiert wurde.“ 3) „Für die letzte Studienvsiste zu Woche 72 wurde das Visitenfenster aufgrund durch COVID-19 bedingte Restriktionen von ± 7 Tage auf ± 2 Monate erweitert (...) Aufgrund der COVID-19-Pandemie bestand die Möglichkeit die Studienvsiste (Woche 60 ± 7 Tage) auf zuzüglich + 14 Tage zu erweitern. Es ist unklar, inwiefern Patienten nur in die Analyse eingingen, wenn diese innerhalb des Zeitfensters ± 7 Tage zu Woche 60 an der Studienvsiste teilnahmen. Zusammenfassend kann die vom pU für die MMRM-Analysen angegebene Anzahl an verfügbaren Werten zu den Studienvsiten zu Woche 60 und Studienende (Woche 72 / EOS) nicht nachvollzogen werden.“	MMRM-Analysen der Overall-Population für alle bewertungsrelevanten Endpunkte zu der Studienvsiste Woche 72 / EOS als geeignet angesehen.

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zu Punkt 1) Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: • Klasse 1: Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen (z. B. aufgrund der COVID-19-Situation) als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen • Klasse 2: Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen In der MMRM-Analyse der Zeit (Sekunden) für den 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 (ITT-Population) wiesen insgesamt nur 14 Patienten (12 %) im Givinostat bzw. 8 Patienten (13 %) im Vergleichsarm zu Studienende fehlende Daten auf (siehe Tabelle 1). Dabei war der Anteil von fehlenden Werten zu jedem Analysezeitpunkt ähnlich und nicht statistisch signifikant – ebenso wie die Gründe für fehlende Daten (Klasse 1 bzw. Klasse 2). Es ist anzumerken, dass insgesamt nur 1 Patient (1 %) im Givinostat-Arm	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
	bzw. 3 Patienten (5 %) im Vergleichsarm fehlende Daten der Klasse 2 aufwiesen. <i>Tabelle 1: Gründe für fehlende Daten im 4SC zu allen Analysezeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="304 743 734 895" rowspan="2">EPIDYS ITT MMRM - SAP</th><th colspan="2" data-bbox="734 743 1133 794">Behandlungsarm</th></tr> <tr> <th data-bbox="734 794 936 895">Givinostat N = 118</th><th data-bbox="936 794 1133 895">Placebo N = 61</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="304 895 1133 954">Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72</td></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="304 954 1133 1013">Woche 12, p = 1,0000</td></tr> <tr> <td data-bbox="304 1013 734 1166">Berichtet</td><td data-bbox="734 1013 936 1056">111 (94)</td><td data-bbox="936 1013 1133 1056">58 (95)</td></tr> <tr> <td data-bbox="304 1056 734 1090">Klasse 1</td><td data-bbox="734 1056 936 1090">7 (6)</td><td data-bbox="936 1056 1133 1090">3 (5)</td></tr> <tr> <td data-bbox="304 1090 734 1123">Klasse 2</td><td data-bbox="734 1090 936 1123">0 (0)</td><td data-bbox="936 1090 1133 1123">0 (0)</td></tr> <tr> <td data-bbox="304 1123 734 1166">LOCF</td><td data-bbox="734 1123 936 1166">0 (0)</td><td data-bbox="936 1123 1133 1166">0 (0)</td></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="304 1166 1133 1225">Woche 24, p = 0,5828</td></tr> <tr> <td data-bbox="304 1225 734 1268">Berichtet</td><td data-bbox="734 1225 936 1268">106 (90)</td><td data-bbox="936 1225 1133 1268">57 (93)</td></tr> <tr> <td data-bbox="304 1268 734 1302">Klasse 1</td><td data-bbox="734 1268 936 1302">12 (10)</td><td data-bbox="936 1268 1133 1302">4 (7)</td></tr> <tr> <td data-bbox="304 1302 734 1335">Klasse 2</td><td data-bbox="734 1302 936 1335">0 (0)</td><td data-bbox="936 1302 1133 1335">0 (0)</td></tr> <tr> <td data-bbox="304 1335 734 1374">LOCF</td><td data-bbox="734 1335 936 1374">0 (0)</td><td data-bbox="936 1335 1133 1374">0 (0)</td></tr> </tbody> </table>	EPIDYS ITT MMRM - SAP	Behandlungsarm		Givinostat N = 118	Placebo N = 61	Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			Woche 12, p = 1,0000			Berichtet	111 (94)	58 (95)	Klasse 1	7 (6)	3 (5)	Klasse 2	0 (0)	0 (0)	LOCF	0 (0)	0 (0)	Woche 24, p = 0,5828			Berichtet	106 (90)	57 (93)	Klasse 1	12 (10)	4 (7)	Klasse 2	0 (0)	0 (0)	LOCF	0 (0)	0 (0)	
EPIDYS ITT MMRM - SAP	Behandlungsarm																																							
	Givinostat N = 118	Placebo N = 61																																						
Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72																																								
Woche 12, p = 1,0000																																								
Berichtet	111 (94)	58 (95)																																						
Klasse 1	7 (6)	3 (5)																																						
Klasse 2	0 (0)	0 (0)																																						
LOCF	0 (0)	0 (0)																																						
Woche 24, p = 0,5828																																								
Berichtet	106 (90)	57 (93)																																						
Klasse 1	12 (10)	4 (7)																																						
Klasse 2	0 (0)	0 (0)																																						
LOCF	0 (0)	0 (0)																																						

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	<table> <tr> <td colspan="3">Woche 36, p = 1,0000</td></tr> <tr> <td>Berichtet</td><td>107 (91)</td><td>55 (90)</td></tr> <tr> <td>Klasse 1</td><td>11 (9)</td><td>6 (10)</td></tr> <tr> <td>Klasse 2</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr> <td>LOCF</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Woche 48, p = 0,6773</td></tr> <tr> <td>Berichtet</td><td>96 (81)</td><td>52 (85)</td></tr> <tr> <td>Klasse 1</td><td>22 (19)</td><td>9 (15)</td></tr> <tr> <td>Klasse 2</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr> <td>LOCF</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Woche 60, p = 0,2061</td></tr> <tr> <td>Berichtet</td><td>97 (82)</td><td>48 (79)</td></tr> <tr> <td>Klasse 1</td><td>21 (18)</td><td>11 (18)</td></tr> <tr> <td>Klasse 2</td><td>0 (0)</td><td>2 (3)</td></tr> <tr> <td>LOCF</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Studienende, p = 0,1925</td></tr> <tr> <td>Berichtet</td><td>104 (88)</td><td>53 (87)</td></tr> <tr> <td>Klasse 1</td><td>13 (11)</td><td>5 (8)</td></tr> <tr> <td>Klasse 2</td><td>1 (1)</td><td>3 (5)</td></tr> <tr> <td>LOCF</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr> </table>	Woche 36, p = 1,0000			Berichtet	107 (91)	55 (90)	Klasse 1	11 (9)	6 (10)	Klasse 2	0 (0)	0 (0)	LOCF	0 (0)	0 (0)	Woche 48, p = 0,6773			Berichtet	96 (81)	52 (85)	Klasse 1	22 (19)	9 (15)	Klasse 2	0 (0)	0 (0)	LOCF	0 (0)	0 (0)	Woche 60, p = 0,2061			Berichtet	97 (82)	48 (79)	Klasse 1	21 (18)	11 (18)	Klasse 2	0 (0)	2 (3)	LOCF	0 (0)	0 (0)	Studienende, p = 0,1925			Berichtet	104 (88)	53 (87)	Klasse 1	13 (11)	5 (8)	Klasse 2	1 (1)	3 (5)	LOCF	0 (0)	0 (0)	
Woche 36, p = 1,0000																																																														
Berichtet	107 (91)	55 (90)																																																												
Klasse 1	11 (9)	6 (10)																																																												
Klasse 2	0 (0)	0 (0)																																																												
LOCF	0 (0)	0 (0)																																																												
Woche 48, p = 0,6773																																																														
Berichtet	96 (81)	52 (85)																																																												
Klasse 1	22 (19)	9 (15)																																																												
Klasse 2	0 (0)	0 (0)																																																												
LOCF	0 (0)	0 (0)																																																												
Woche 60, p = 0,2061																																																														
Berichtet	97 (82)	48 (79)																																																												
Klasse 1	21 (18)	11 (18)																																																												
Klasse 2	0 (0)	2 (3)																																																												
LOCF	0 (0)	0 (0)																																																												
Studienende, p = 0,1925																																																														
Berichtet	104 (88)	53 (87)																																																												
Klasse 1	13 (11)	5 (8)																																																												
Klasse 2	1 (1)	3 (5)																																																												
LOCF	0 (0)	0 (0)																																																												

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Quelle: [13] Fazit: Die Anzahl fehlender Daten in der ITT-Population der EPIDYS-Studie – und insbesondere die Anzahl von Patienten mit fehlenden Daten der Klasse 2 – zu allen Studienvisiten ist nicht substanziell und gleich verteilt zwischen den Behandlungsarmen. Es ist somit nicht von einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse bzw. einem Nicht-Erfüllen der dem MMRM zugrundeliegenden <i>missing-at-random</i> (MAR)-Annahme auszugehen. Durch den geringen Anteil an fehlenden Werten, insbesondere der Klasse 2, ist eine eventuelle Verzerrung der Modellergebnisse so gering, dass diese keinen Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Daten hat. Zu Punkt 2) Gemäß Protokoll der EPIDYS-Studie war das Studienende definiert als der präspezifizierte Studienendbesuch (Woche 72) [14]: <i>“At the end of the treatment (i.e., 72 weeks after the Randomization Visit, ± 7 days) the EOS Visit (Visit 15) will be scheduled (...) Subjects who prematurely withdraw from the study for any reason will perform an Early Withdrawal Visit within two weeks after the last study drug dose intake”.</i>	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Dossier werden die Ergebnisse zu Woche 72 dargestellt – Daten, die im Rahmen der Visite zum vorzeitigen Studienabbruch erhoben wurden, gehen nicht in die Analyse ein. Es ist anzumerken, dass insgesamt nur rund 6 % der Patienten im Givinostat-Arm bzw. 3 % der Patienten im Vergleichsarm die Studie vorzeitig beendeten [15]. Fazit: Das Studienende entspricht dem präspezifizierten Studienendbesuch (Woche 72). Zu Punkt 3) Die post hoc definierte Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierten Erhebungszeitpunkte angewendet. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil in der Zeit, die die Patienten benötigten, um 4 Treppenstufen zu steigen (4SC), zu Woche 60 als auch zum Studienende (Woche 72) unter Givinostat gezeigt werden. Die Analyse bestätigt somit die Ergebnisse der präspezifizierten primären ANCOVA-Analyse (siehe Tabelle 2). Zusätzlich wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses Analysen mittels multipler Imputation durchgeführt, da die EMA	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	und die FDA die präspezifizierte singuläre Imputation kritisiert hatten, da diese zu einer Reduktion des Standardfehlers führen können. Diese Analyse mittels multipler Imputation bestätigen ebenfalls die signifikanten Vorteile unter Givinostat zu Woche 60 und Woche 72 in der ITT-Population [13]. <i>Tabelle 2: Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 60 und zu Woche 72 (EOS) via MMRM und ANCOVA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population</i> <table><tr><th rowspan="2">EPIDYS ITT</th><th colspan="2">Behandlungsarm</th><th rowspan="2">Effektmaß [95 %-KI] p-Wert</th></tr><tr><th>Givinostat</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>N</td><td>118</td><td>61</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">MMRM</td></tr><tr><td colspan="4">Veränderung zu Woche 60</td></tr><tr><td>n/N (%)</td><td>97/118 (82)</td><td>48/61 (79)</td><td rowspan="3">LS MD -0,91 [-1,503; -0,311] 0,0029</td></tr><tr><td>MW (SD)</td><td>0,84 (1,869)</td><td>1,71 (3,205)</td></tr><tr><td>LS MW (SE)</td><td>0,85 (0,174)</td><td>1,75 (0,247)</td></tr></table>	EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Givinostat	Placebo	N	118	61		MMRM				Veränderung zu Woche 60				n/N (%)	97/118 (82)	48/61 (79)	LS MD -0,91 [-1,503; -0,311] 0,0029	MW (SD)	0,84 (1,869)	1,71 (3,205)	LS MW (SE)	0,85 (0,174)	1,75 (0,247)	
EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert																											
	Givinostat	Placebo																												
N	118	61																												
MMRM																														
Veränderung zu Woche 60																														
n/N (%)	97/118 (82)	48/61 (79)	LS MD -0,91 [-1,503; -0,311] 0,0029																											
MW (SD)	0,84 (1,869)	1,71 (3,205)																												
LS MW (SE)	0,85 (0,174)	1,75 (0,247)																												

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	95 %-KI	0,503; 1,187]	[1,267; 2,237]	Hedges' g -0,53 [-0,878; -0,175]	
	Veränderung zu Studienende (Woche 72 [EOS])				
	n/N (%)	104/118 (88)	53/61 (87)	LS MD -0,73 [-1,303; -0,153] 0,0132 Hedges' g -0,42 [-0,754; -0,085]	
	MW (SD)	1,37 (2,728)	1,92 (3,046)		
	LS MW (SE)	1,40 (0,169)	2,13 (0,237)		
	95 %-KI	[1,066; 1,731]	[1,661; 2,592]		
	ANCOVA				
	Veränderung zu Woche 60				
	n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -2,66 [-4,184; -1,130] 0,0007 Hedges' g -0,55 [-0,861; -0,232]	
	MW (SD)	0,78 (1,780)	3,25 (8,077)		
	LS MW (SE)	0,72 (0,444)	3,37 (0,623)		
	95 %-KI	[-0,159; 1,595]	[2,145; 4,605]		
	Veränderung zu Studienende (Woche 72 [EOS])				

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table><tr><td>n/N (%)</td><td>118/118 (100)</td><td>61/61 (100)</td><td rowspan="4">LS MD -2,20 [-4,257; -0,147] 0,0359 Hedges' g -0,34 [-0,648; -0,025]</td></tr><tr><td>MW (SD)</td><td>1,71 (4,759)</td><td>3,99 (9,476)</td></tr><tr><td>LS MW (SE)</td><td>1,74 (0,598)</td><td>3,94 (0,838)</td></tr><tr><td>95 %-KI</td><td>[0,557; 2,919]</td><td>[2,285; 5,594]</td></tr></table>	n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -2,20 [-4,257; -0,147] 0,0359 Hedges' g -0,34 [-0,648; -0,025]	MW (SD)	1,71 (4,759)	3,99 (9,476)	LS MW (SE)	1,74 (0,598)	3,94 (0,838)	95 %-KI	[0,557; 2,919]	[2,285; 5,594]	MMRM: SMD basiert auf LS MW ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt. ANCOVA: SMD basiert auf LS MW ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur				
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	LS MD -2,20 [-4,257; -0,147] 0,0359 Hedges' g -0,34 [-0,648; -0,025]																
MW (SD)	1,71 (4,759)	3,99 (9,476)																	
LS MW (SE)	1,74 (0,598)	3,94 (0,838)																	
95 %-KI	[0,557; 2,919]	[2,285; 5,594]																	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.</i> <i>Fehlende Werte wurden wie präspezifiziert imputiert. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung analysiert. Dabei war die Veränderung zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt.</i> <i>Quelle: Anhang 4G zu Modul 4A zur Nutzenbewertung von Givinostat</i> Es ist anzumerken, dass im Rahmen von länderspezifischen Addenda zum Studienprotokoll (für Deutschland V8.1 vom 25.06.2020) im Zuge der Restriktionen im Rahmen der COVID-19-Pandemie, das geplante Zeitfenster für alle Studienvisiten um weitere 2 Wochen erweitert werden konnte – für die Visite zum Studienende (Visite 15) sogar um bis zu 2 Monate [16]. Der G-BA stellt im Rahmen der Nutzenbewertung (S. 20, Z. 45-46) in diesem Zusammenhang fest: „Daraus ergeben sich Unsicherheiten, inwiefern der tatsächliche Zeitpunkt der Erhebung oder der präspezifizierte Zeitpunkt (EOS) in die Analyse einging“. Eine Analyse der Daten zeigt, dass 24 % der Patienten im Givinostat-Arm und 33 % der Patienten im Vergleichsarm zu Woche 72 keine	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Visite innerhalb des präspezifizierten Analysefensters hatten. Im Mittel erfolgte die Visite rund 31 Tage (Givinostat-Arm) bzw. 24 Tage (Vergleichsarm) nach Ende des präspezifizierten (Woche 72 + 7 Tage) Analysefensters (Givinostat MW [SD]: 31,3 [30,5]; Median [Min, Max]: 15 [3, 113]; Vergleichsarm MW [SD]: 24,3 [25,4]; Median [Min, Max]: 14,5 [2, 85]). In der Gesamtschau lässt sich daraus keine Verzerrung zwischen den Gruppen ableiten. Um die o. g. Unsicherheiten zu adressieren, werden im Rahmen der Stellungnahme zusätzliche Analysen für den primären Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) vorgelegt, die <u>ausschließlich Patienten innerhalb der im Protokoll prädefinierten Analysezeitfenster</u> (Woche 12, 24, 36, 48, 60 und 72 [EOS]: ± 7 Tage) <u>berücksichtigen</u> (siehe Tabelle 3). Die im Dossier gezeigten Analysen basieren auf den erweiterten Visitenfenstern.	

Tabelle 3: Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population (Patienten mit Visite innerhalb der im Protokoll prädefinierten Analysezeitfenster [$\pm$ 7 Tage])

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse (Patienten mit Visite innerhalb der im Protokoll prädefinierten Analysezeitfenster) - SAP	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Givinostat	Placebo	
	N	118	
Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	116/118 (98)	61/61 (100)	-
MW (SD)	3,56 (1,227)	3,60 (1,270)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	76/118 (64)	33/61 (54)	-
MW (SD)	5,11 (3,528)	4,88 (2,300)	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	106/118 (90)	51/61 (84)	LS MD -0,06 [-0,616; 0,486] 0,8174
MW (SD)	-0,02 (0,715)	0,03 (0,660)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,159)	0,03 (0,229)	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	95 %-KI	[-0,347; 0,279]	[-0,419; 0,481]	Hedges' g -0,04 [-0,373; 0,295]	
	Veränderung zu Woche 24				
	n/N (%)	98/118 (83)	49/61 (80)	LS MD -0,33 [-0,897; 0,228] 0,2434	
	MW (SD)	0,10 (0,735)	0,38 (0,965)		
	LS MW (SE)	0,05 (0,165)	0,38 (0,233)		
	95 %-KI	[-0,274; 0,373]	[-0,073; 0,842]	Hedges' g -0,20 [-0,548; 0,140]	
	Veränderung zu Woche 36				
	n/N (%)	101/118 (86)	50/61 (82)	LS MD -0,32 [-0,877; 0,237] 0,2592	
	MW (SD)	0,25 (0,945)	0,51 (0,964)		
	LS MW (SE)	0,25 (0,163)	0,57 (0,231)		
	95 %-KI	[-0,070; 0,569]	[0,116; 1,023]	Hedges' g -0,19 [-0,535; 0,145]	
	Veränderung zu Woche 48				

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
	<table><tr><td>n/N (%)</td><td>88/118 (75)</td><td>45/61 (74)</td><td rowspan="3">LS MD -0,66 [-1,249; -0,079] 0,0261</td></tr><tr><td>MW (SD)</td><td>0,73 (1,637)</td><td>1,40 (2,963)</td></tr><tr><td>LS MW (SE)</td><td>0,72 (0,172)</td><td>1,38 (0,241)</td></tr><tr><td>95 %-KI</td><td>[0,381; 1,057]</td><td>[0,910; 1,857]</td><td>Hedges' g -0,41 [-0,771; -0,046]</td></tr><tr><td colspan="4">Veränderung zu Woche 60</td></tr><tr><td>n/N (%)</td><td>85/118 (72)</td><td>44/61 (72)</td><td rowspan="3">LS MD -1,00 [-1,595; -0,411] 0,0009</td></tr><tr><td>MW (SD)</td><td>0,88 (1,958)</td><td>1,79 (3,262)</td></tr><tr><td>LS MW (SE)</td><td>0,89 (0,174)</td><td>1,89 (0,244)</td></tr><tr><td>95 %-KI</td><td>[0,544; 1,230]</td><td>[1,411; 2,369]</td><td>Hedges' g -0,62 [-0,991; -0,247]</td></tr><tr><td colspan="4">Veränderung zu Studienende</td></tr><tr><td>n/N (%)</td><td>76/118 (64)</td><td>33/61 (54)</td><td rowspan="3">LS MD -0,17 [-0,821; 0,473] 0,5979</td></tr><tr><td>MW (SD)</td><td>1,51 (2,866)</td><td>1,38 (1,769)</td></tr><tr><td>LS MW (SE)</td><td>1,47 (0,183)</td><td>1,64 (0,273)</td></tr></table>	n/N (%)	88/118 (75)	45/61 (74)	LS MD -0,66 [-1,249; -0,079] 0,0261	MW (SD)	0,73 (1,637)	1,40 (2,963)	LS MW (SE)	0,72 (0,172)	1,38 (0,241)	95 %-KI	[0,381; 1,057]	[0,910; 1,857]	Hedges' g -0,41 [-0,771; -0,046]	Veränderung zu Woche 60				n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	LS MD -1,00 [-1,595; -0,411] 0,0009	MW (SD)	0,88 (1,958)	1,79 (3,262)	LS MW (SE)	0,89 (0,174)	1,89 (0,244)	95 %-KI	[0,544; 1,230]	[1,411; 2,369]	Hedges' g -0,62 [-0,991; -0,247]	Veränderung zu Studienende				n/N (%)	76/118 (64)	33/61 (54)	LS MD -0,17 [-0,821; 0,473] 0,5979	MW (SD)	1,51 (2,866)	1,38 (1,769)	LS MW (SE)	1,47 (0,183)	1,64 (0,273)	
n/N (%)	88/118 (75)	45/61 (74)	LS MD -0,66 [-1,249; -0,079] 0,0261																																													
MW (SD)	0,73 (1,637)	1,40 (2,963)																																														
LS MW (SE)	0,72 (0,172)	1,38 (0,241)																																														
95 %-KI	[0,381; 1,057]	[0,910; 1,857]	Hedges' g -0,41 [-0,771; -0,046]																																													
Veränderung zu Woche 60																																																
n/N (%)	85/118 (72)	44/61 (72)	LS MD -1,00 [-1,595; -0,411] 0,0009																																													
MW (SD)	0,88 (1,958)	1,79 (3,262)																																														
LS MW (SE)	0,89 (0,174)	1,89 (0,244)																																														
95 %-KI	[0,544; 1,230]	[1,411; 2,369]	Hedges' g -0,62 [-0,991; -0,247]																																													
Veränderung zu Studienende																																																
n/N (%)	76/118 (64)	33/61 (54)	LS MD -0,17 [-0,821; 0,473] 0,5979																																													
MW (SD)	1,51 (2,866)	1,38 (1,769)																																														
LS MW (SE)	1,47 (0,183)	1,64 (0,273)																																														

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	95 %-KI	[1,111; 1,828]	[1,106; 2,180]	Hedges' g -0,11 [-0,518; 0,300]	
	<i>SMD basiert auf LS MW</i> <i>ITT-Population: alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Für MRT/MRS-basierte Endpunkte wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben.</i> <i>Es wurden nur Daten verwendet, die im Rahmen einer Studienvisite gemäß der im Protokoll prädefinierten Analysezeitfenster erhoben wurden.</i> <i>Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Mittels MMRM wurde die mittlere Veränderung unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte analysiert. Dabei war die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 % KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 % KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 % KI bestimmt.</i> Quelle: [13] Die Ergebnisse der im Rahmen der Stellungnahme vorgenommenen post hoc Analyse bestätigen den durch den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannten, signifikanten Vorteil im 4SC (Zeit) zu Woche 60 (LS MD: -1,00 (95%-KI: [-1,595; -0,411]); p = 0,0009).				

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Basis des IQWiG-Methodenpapiers sind diese Ergebnisse zudem als klinisch relevant zu bewerten [17]. Die Ergebnisse zu Woche 72 werden für diese Analyse nur ergänzend dargestellt, da die Rücklaufquote zum Studienende unter Anwendung der im Protokoll prädefinierten Analysezeitfenster in beiden Behandlungsarmen <70 % betrug (64 % bzw. 54 %). Fazit: Für den primären Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) zeigt sich – unabhängig von der Visite (Woche 60; Woche 72/Studienende) und der Analysemethode (MMRM, ANCOVA, Multiple Imputation) – ein statistisch signifikanter Vorteil für Givinostat. Die Ergebnisse der im Rahmen der Stellungnahme vorgenommenen post hoc Analyse unter Berücksichtigung ausschließlich von Patienten mit Daten innerhalb der im Protokoll prädefinierten Analysezeitfenster bestätigen den durch den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannten, signifikanten Vorteil im 4SC (Zeit) zu Woche 60. Die Ergebnisse sind als klinisch relevant zu bewerten. Vorgeschlagene Änderung: In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein konsistenter, klinisch relevanter Vorteil im primären Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) zugunsten von Givinostat zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung im	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden. Zusammenfassend ist – unter Berücksichtigung der zusätzlichen, im Dossier beschriebenen Ergebnisse für den primären Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) (Responderanalysen) – und vor dem Hintergrund der starken Beeinträchtigung der Patienten durch den mit der Krankheit assoziierten motorischen Funktionsverlust ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden für gehfähige DMD-Patienten ab 6 Jahren abzuleiten.	
S. 29 Z. 20-22	2. Berücksichtigung des Endpunkts „Funktionelle Leistungsfähigkeit“ (NSAA) in der Nutzenbewertung – signifikant verringertes Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung patientenrelevanter motorischer Funktionen In der Studie EPIDYS wurde der NSAA eingesetzt, um die patientenrelevante motorische Funktionsfähigkeit umfassend zu untersuchen. Der NSAA ist eine validierte klinische Bewertungsskala, die anhand von 17 Items unmittelbar für den Patienten relevante motorische Funktionen erfasst [18-20]. Zusätzlich hat der NSAA eine prädiktive Funktion für das Ausmaß der fortschreitenden funktionalen Einschränkungen, insbesondere im Hinblick auf den	Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch eine in der Erhebung des Endpunkts geschulte Person erhoben, die die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen. Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden für den Endpunkt NSAA Limitationen in den Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität (Ordinalskala). Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verlust der Gehfähigkeit, wobei höhere Baseline-Werte vom NSAA mit einem signifikant späteren Verlust der Gehfähigkeit assoziiert sind [21]. Die EMA erkennt den NSAA-Gesamtscore als einen auf dem Gebiet der DMD bevorzugten Wirksamkeitsendpunkt an [3]. Dass es sich bei dem NSAA um einen etablierten, validierten und in der Praxis bei DMD standardmäßig verwendeten Test handelt zeigt sich zum einen in der Empfehlung des NSAA in der EMA-Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung von DMD [5]. Zum anderen in der Empfehlung der <i>Physiotherapy Online Delivery Neuromuscular Disease</i> (POD-DMD) einer Online-Ressource als Teil des gemeinnützigen Bereichs der TREAT-NMD Alliance Ltd., die von einem Kuratorium überwacht wird, das die strategischen Ziele der Organisation festlegt und deren Umsetzung kontrolliert. Unter dem Dach von TREAT-NMD verfolgt diese therapiebezogene Ressource das Ziel, bewährte Verfahren und die Versorgung von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen zu fördern, darunter auch DMD [22]. Das auf der Webseite der POD-DMD hinterlegte Handbuch des NSAA in der Version 2.1 entspricht den Angaben zum NSAA im <i>Clinical Evaluator Manual</i>, welches für die Studie EPIDYS eingesetzt wurde und setzt somit die	pharmazeutische Unternehmer u.a. weitere Publikationen zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität des NSAA eingereicht. Nach erneuter Prüfung wird der Endpunkt als insgesamt weitestgehend valide angesehen. Einschränkend ist eine für einzelne Items bestehende Heterogenität in der Test-Retest-Reliabilität. Der RFTF (Item 12) und 10-MWT (Item 17) wurden im Rahmen des NSAA erhoben. Es wird jedoch nicht von einer Doppelerfassung ausgegangen, da im Rahmen des NSAA die Art der Durchführung beurteilt wird, während bei den separat dargestellten Endpunkten RFTF und 10-MWT die benötigte Zeit erfasst und ausgewertet wurde. Der NSAA liefert somit Informationen zur grundsätzlichen Fähigkeit und zum Grad der Selbstständigkeit der Patienten. Da die Auswertung der Ordinalskala des NSAA präspezifiziert war, wird diese dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Ordinalskala des NSAA post-hoc durchgeführte MMRM-Analysen des Gesamtscores für alle Visiten, sowie Responderanalysen zu Woche 72 für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % (Responseschwelle: 5,1 Punkte) eingereicht. Die Responderanalysen wurden nach Alter zu Studienbeginn und den Stratifizierungsfaktoren adjustiert, für den Gesamtscore wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert. Aufgrund der vorliegend progredienten Erkrankung werden Responderanalysen für eine Verschlechterung präferiert. Die vorgelegten Responderanalysen für eine Verschlechterung um $\geq 15\%$

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorraussetzung, dass auch in der Studie EPIDYS der NSAA zuverlässig erhoben wurde [23; 24]. Außer in der Studie EPIDYS wurde der NSAA auch in vergangenen Studien in DMD als valides und zuverlässiges Messinstrument eingesetzt [25-29]. Die Einschränkung der funktionalen Leistungsfähigkeit wird von ITF und dem G-BA als patientenrelevant angesehen. Der NSAA wird dennoch vom G-BA in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Der G-BA führt folgende Gründe für die Nichtberücksichtigung an: 1) „Aufgrund der Doppelerfassung der vom NSAA umfassten Items 10 MWT und RFTF und 2) der limitierten Angaben zu Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität <i>wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</i> Anmerkung (Position ITF): Zu Punkt 1) Untersuchte motorische Grundfunktionen wie Laufen, auf einem Bein stehen/hüpfen und Springen sind nicht nur für die ungehinderte Mobilität der Patienten im Alltag relevant, sondern	zu Woche 72 werden jedoch als nicht geeignet angesehen, da fehlende Werte als Non-Responder (und somit als „keine Verschlechterung“) gewertet wurden. Daher werden die MMRM-Analysen zum Gesamtscore der Ordinalskala für die Nutzenbewertung bevorzugt. Auf Grund von Limitationen im Umgang mit fehlenden Werten zur Bildung des Gesamtscores werden die MMRM-Analysen jedoch lediglich ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Des Weiteren bleibt unklar, wie fehlende Werte nach Bildung des Gesamtscores zu Stande kamen und ob diese beispielsweise durch einen frühzeitigen Studienabbruch bedingt sind.

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind essenziell, insbesondere für die kindliche Entwicklung und soziale Interaktion mit Gleichaltrigen. Zudem werden Bewegungsabläufe wie Treppensteigen und Gehen untersucht. Insbesondere der Verlust der Gehfähigkeit ist ein einschneidendes Ereignis und Indikator der Krankheitsprogression bei DMD-Patienten [4; 5]. Zuletzt haben beide motorischen Funktionen, sowohl Treppensteigen als auch Gehen, eine gute Sensitivität und prädiktive Funktion für die Entwicklung im darauffolgenden Jahr und sind für die selbstständige Bewältigung des Alltags entscheidend [4]. Motorische Fähigkeiten wie den Kopf anzuheben und sich aufzurichten sind entscheidend, um selbstständig aus der Rückenlage vom Boden aufzustehen und werden im fortgeschrittenen Stadium der DMD beeinträchtigt, sodass eine Abhängigkeit der Patienten in Alltagssituationen entsteht; auch die Fähigkeit selbstständig, von einem Stuhl aufzustehen, wird im Rahmen des NSAA abgebildet [7]. Somit erlaubt der NSAA eine valide Quantifizierung und umfassende Bewertung des typischen Mobilitätsverlusts von DMD-Patienten und der individuellen Progression der Krankheit [18-20].	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den NSAA-Score werden die verschiedenen Fähigkeiten mittels 17 Items getestet und mittels einer standardisierten Skala bewertet: • 0 Punkte: Patient kann Aufgabe nicht selbstständig erfüllen • 1 Punkt: Patient kann Aufgabe mit modifizierter Methode, aber unabhängig von der physischen Hilfe einer anderen Person, erfüllen • 2 Punkte: Patient kann Aufgabe normal, ohne offensichtliche Veränderung der Methode erfüllen Die Erfassung für den NSAA-Gesamtscore spiegelt somit, wie auch vom G-BA anerkannt, die funktionelle Leistungsfähigkeit wider, sie sagt aus, ob ein Patient die Aufgabe selbstständig und ohne Hilfsmittel, nur mit Hilfsmittel, oder nicht selbstständig erfüllen kann. Dies liefert wichtige Hinweise auf den Grad der Selbstständigkeit und den potenziellen Bedarf an Hilfsmitteln oder Assistenz im Alltag. Die benötigte Zeit, die ein Patient für die Absolvierung der einzelnen Funktionen benötigt, spielt für den NSAA-Gesamtscore keine Rolle. Davon zu unterscheiden ist die Erfassung der Zeit in Sekunden sowie subsequent die Geschwindigkeit für die Endpunkte 10 MWT	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und RFTF. Diese Erfassung findet zwar zeitgleich im Rahmen des NSAA statt, jedoch werden diese als einzelne Endpunkte analysiert und im Dossier entsprechend separat dargestellt. Für den NSAA gehen entsprechend des Manuals ausschließlich die Skalenwerte, welche zum Gesamtscore des NSAA beitragen, ein. Somit handelt es sich um unterschiedliche Endpunkte, die unterschiedliche Dimensionen des 10 MWT und des RFTF erfassen. Für die Endpunkte der zeitbasierten Tests (Timed Function Tests, TFT) 10 MWT und RFTF wurde die dafür benötigte Zeit in Sekunden (s) gemessen und zusätzlich daraus die Geschwindigkeit (10 MWT: m/s bzw. RFTF: Erhebungen/s) berechnet. Diese Erfassung erlaubt Rückschlüsse auf die Effizienz und Geschwindigkeit motorischer oder kognitiver Prozesse unabhängig davon, ob Hilfsmittel oder eine angepasste Strategie verwendet wurden. Der 10 MWT und der RFTF wurden darüber hinaus pro Visite nur einmal durchgeführt – es fand somit keine Doppelerfassung statt und es konnten keine Diskrepanzen entstehen, da es sich um zwei unabhängige Beurteilungen desselben Tests handelt. Die Kombination beider Tests ermöglicht eine ganzheitliche Betrachtung der Fähigkeiten eines Patienten: Während der qualitative Test, der NSAA, Aussagen über die grundsätzliche Machbarkeit und	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Selbstständigkeit zulässt, ergänzen die zeitbasierte Tests diese Informationen um eine objektive Messgröße der Leistungsfähigkeit. So entsteht ein differenziertes Bild, das sowohl für die Therapieplanung als auch für die Evaluation von Interventionen von großer Bedeutung ist. Fazit: Der NSAA und die zeitbasierten Tests 10 MWT und RFTF stellen patientenrelevante Endpunkte dar, die unterschiedliche Dimensionen der motorischen Fähigkeiten eines Patienten untersuchen und somit differenziert im Rahmen der Nutzenbewertung zu betrachten sind. Es liegt keine Doppelerfassung von Endpunkten vor, die zu Diskrepanzen hätte führen können, wodurch sich ein quantifizierbarer Zusatznutzen für Givinostat ableiten lässt. Zu Punkt 2) Beim NSAA handelt es sich um eine spezifische, zuverlässige, valide, prädiktive und klinisch relevante Methode zur Messung der funktionellen motorischen Fähigkeiten gehfähiger Patienten mit DMD (siehe Tabelle 4). Im Rahmen eines Beratungsgesprächs in der vorliegenden Indikation wurde vom G-BA festgestellt, dass der NSAA gut untersucht und ein valides Instrument zur Erfassung von kurzen, nicht ausdauernden Bewegungsabläufen des täglichen Lebens bei Patienten mit DMD darstellt [30].	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<i>Tabelle 4: Übersicht der Studien zu Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität</i> <table> <tr> <th>Kriterium</th><th>Ergebnis</th><th>Autor [Referenz]</th></tr> <tr> <td rowspan="2">Interne Konsistenz</td><td>Cronbach-α: 0,94</td><td>Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]</td></tr> <tr> <td>Cronbach-α: 0,935</td><td>Okama <i>et al.</i> 2017 [32]</td></tr> <tr> <td rowspan="5">Inter-Rater-Reliabilität</td><td>ICC: 0,995</td><td>Mazzone <i>et al.</i> 2009 [19]</td></tr> <tr> <td>ICC: 0,93 – 0,95</td><td>Scott <i>et al.</i> 2012 [20]</td></tr> <tr> <td>ICC: 0,972</td><td>Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]</td></tr> <tr> <td>ICC: 0,962</td><td>Okama <i>et al.</i> 2017 [32]</td></tr> <tr> <td>ICC: 0,995</td><td>Emery <i>et al.</i> 2022 [33]</td></tr> <tr> <td rowspan="3">Intra-Rater-Reliabilität</td><td>ICC: 0,95</td><td>Mazzone <i>et al.</i> 2009 [19]</td></tr> <tr> <td>ICC: 0,977</td><td>Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]</td></tr> <tr> <td>ICC: 0,988</td><td>Okama <i>et al.</i> 2017 [32]</td></tr> </table>	Kriterium	Ergebnis	Autor [Referenz]	Interne Konsistenz	Cronbach- α : 0,94	Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]	Cronbach- α : 0,935	Okama <i>et al.</i> 2017 [32]	Inter-Rater-Reliabilität	ICC: 0,995	Mazzone <i>et al.</i> 2009 [19]	ICC: 0,93 – 0,95	Scott <i>et al.</i> 2012 [20]	ICC: 0,972	Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]	ICC: 0,962	Okama <i>et al.</i> 2017 [32]	ICC: 0,995	Emery <i>et al.</i> 2022 [33]	Intra-Rater-Reliabilität	ICC: 0,95	Mazzone <i>et al.</i> 2009 [19]	ICC: 0,977	Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]	ICC: 0,988	Okama <i>et al.</i> 2017 [32]	
Kriterium	Ergebnis	Autor [Referenz]																										
Interne Konsistenz	Cronbach- α : 0,94	Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]																										
	Cronbach- α : 0,935	Okama <i>et al.</i> 2017 [32]																										
Inter-Rater-Reliabilität	ICC: 0,995	Mazzone <i>et al.</i> 2009 [19]																										
	ICC: 0,93 – 0,95	Scott <i>et al.</i> 2012 [20]																										
	ICC: 0,972	Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]																										
	ICC: 0,962	Okama <i>et al.</i> 2017 [32]																										
	ICC: 0,995	Emery <i>et al.</i> 2022 [33]																										
Intra-Rater-Reliabilität	ICC: 0,95	Mazzone <i>et al.</i> 2009 [19]																										
	ICC: 0,977	Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> 2025 [31]																										
	ICC: 0,988	Okama <i>et al.</i> 2017 [32]																										

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kriteriumsvalidität (Prädiktiv)	Prädiktive Funktion des NSAA auf den Verlust der Gehfähigkeit	Zambon <i>et al.</i> 2022 [21]	
	Änderungssensitivität	Änderung von 8 Punkten (linearisierte Skala) bzw. 4 Punkten (Ordinalskala) pro Jahr	Ricotti <i>et al.</i> 2016 [34]	
		Jährliche Verschlechterung im 6MWT von 30 m korreliert mit eine Punktverlust von 3,5 Punkten (Ordinalskala) beim NSAA	Ayyar Gupta <i>et al.</i> 2023 [35]	
		Verlust eines Punktes auf der Skala (Ordinalskala) geht mit einem partiellen oder vollständigen Verlust einer Fähigkeit einher (NSAA im Vergleich zum PUL).	Gillman <i>et al.</i> 2025 [36]	
		Durchschnittliche Veränderung: 4-12 Punkte/3 Jahre	Nair <i>et al.</i> 2025 [37]	
		Schreitgeschwindigkeit (<i>stride velocity</i> [SV95C]) korreliert mit dem NSAA	Rabbia <i>et al.</i> 2024 [38]	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(standardized response mean [SRM] = 0,611) Die Korrelation ist vergleichbar mit dem 6MWT: SV95C vs. 6MWT (SRM = 0,695)		
		Psychometrische Analyse des NSAA	Mayhew <i>et al.</i> 2011 [18]	
		Einteilung des NSAA in Gruppen und Vergleich der Leistung im Gesamtscore zu den TFT (10 MWT, RFTF)	Stimpson <i>et al.</i> 2024 [39]	
		Longitudinale Analyse über die Änderungssensitivität des NSAA über 36 Monate	Pane <i>et al.</i> 2014 [40]	
	In Bezug auf die Reliabilität liegt zum einen die Studie von Scott <i>et al.</i> vor in der für die hier relevanten Gesamtscore ein hoher Intraclass-Korrelations-Koeffizient (ICC) für den Gesamtscore von 0,95 ermittelt wurde [20]. In einer Studie von Aydın-Yağcıoğlu <i>et al.</i> wurde der NSAA auf Validität und Reliabilität an 86 Patienten mit DMD überprüft und erzielte hier exzellente Werte für eine interne Konsistenz mit einem Cronbach- α von 0,94, eine intrarater-Reliabilität mit einem ICC von 0,977 und eine interrater-Reliabilität von 0,972. Zudem zeigte sich eine starke Korrelation mit unter			

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anderem dem 6MWT [31]. Ähnlich gute Werte konnten in einer Population von 35 Patienten mit DMD gezeigt werden. Die interne Konsistenz hatte ein Cronbach-α von 0,935 und eine intra- und interrater Reproduzierbarkeit von 0,988 (ICC) bzw. 0,962 (ICC). Auch hier konnte mit unter anderem dem 6MWT eine positive Korrelation und eine Gruppen-Validität ($p = 0,0005$) gezeigt werden [32]. Eine Studie welche den NSAA über Videoanalyse untersuchte, zeigte wie auch die Studien zuvor eine hohe ICC von 0,98 für den Gesamt NSAA-Score und 1,00 für die Aufstehzeit [33]. Die Reliabilität wurde in dreizehn italienischen Zentren gezeigt, in denen nach entsprechendem Training eine sehr gute Interrater-Reliabilität von über 0,9 erzielt wurde [19]. Die im Dossier gezeigten Ergebnisse wurden anhand der Ordinalskala (0-34) berechnet, welche nach Aussage klinischer Experten den Goldstandard bei der Verwendung des NSAA darstellt [Adboard unveröffentlichte Daten]. Der G-BA merkt im Rahmen der Nutzenbewertung an (S. 29, Z. 13-19), dass eine Änderungssensitivität „<i>anhand einer transformierten/linearisierten Skala (0–100 Punkte)</i>“ untersucht wurde und „<i>keine Daten zur Beurteilung der Änderungssensitivität anhand der Ordinalskala eingereicht</i>“ wurden.	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Ordinalskala liegen publizierte 36-Monatsdaten über die Änderungssensitivität im Vergleich zum 6MWT oder dem <i>Performance of Upper Limb 2.0</i> (PUL) mit einer zunehmenden progressiven Verschlechterung mit jedem zusätzlichen späteren Messzeitpunkt vor [35; 36; 40]. Darüber hinaus wurden – auf Basis der Anmerkung des G-BA – die im Dossier präsentierten Analysen (Veränderung zu Baseline, Responderanalysen) unter Verwendung Rasch-transformierter Daten erneut durchgeführt. Analog zum Vorgehen für den primären Endpunkt (s. o.) wurden die Analysen darüber hinaus wiederholt für Patienten mit Visite innerhalb der im Protokoll prädefinierten Analysezeitfenster und anhand von multipler Imputation. Die Ergebnisse dieser Analysen zeichnen ein konsistentes Bild und bestätigen die im Dossier bereits gezeigten signifikanten Vorteile unter Givinostat für den NSAA [13]. Für die Responder-Bewertung des Rasch-transformierten NSAA-Gesamtscore wurde wie im Dossier eine <i>Minimal Clinically Important Difference</i> (MCID) von 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte), basierend auf dem IQWiG-Methodenpapier Version 7.0, zur Ermittlung der Responder mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung im NSAA-	

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtscore angewendet [17]. Zum Ende der RCT-Phase (zu Woche 72) zeigten 51 % der mit systemischen Corticosteroiden behandelten Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 15 % (15 Punkte) im NSAA-Gesamtscore, im Vergleich zu nur 28 % im Givinostat-Arm (RR: 0,57 [0,375; 0,861]; p = 0,0082). Somit hatten Patienten im Givinostat-Arm ein um 43 % geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung ihrer motorischen Funktionen (siehe Tabelle 5). Auch unter Verwendung einer Non-Responder Imputation zeigte sich bei der Verwendung der transformierten Skala ein signifikanter Effekt (39 % klinisch relevante Verschlechterung im Kontrollarm vs. 22 % im Givinostat-Arm [RR: 0,57 [0,349; 0,949]; p = 0,0308]) (siehe Tabelle 6).	

Tabelle 5: Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (15 Punkte) im transformierten NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) – ITT Population

EPIDYS ITT	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	118	61	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (15 Punkte) im transformierten NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,57 [0,375; 0,861]	0,36 [0,181; 0,714]	-0,23 [-0,378; - 0,079]
Ja (%)	33 (28 %)	31 (51 %)	0,0082	0,0036	0,0031
Nein (%)	85 (72 %)	30 (49 %)			
Basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite für die Ermittlung der Responder festgelegt. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Die post hoc definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert.					
Quelle: [13]					

Tabelle 6: Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (15 Punkte) im transformierten NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Non- Responder	Behandlungsarm		Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Givinostat	Placebo			
N	118	61	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (15 Punkte) im transformierten NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,57 [0,349; 0,949]	0,44 [0,214; 0,881]	-0,17 [-0,317; - 0,030]
Ja (%)	26 (22 %)	24 (39 %)	0,0308	0,0209	0,0217
Nein (%)	92 (78 %)	37 (61 %)			

Basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite für die Ermittlung der Responder festgelegt. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Die post hoc definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert.

Quelle: [13]

Fazit: Der NSAA ist ein patientenrelevantes, valides, reliables, prädiktives, und etabliertes Instrument zur Erfassung und Bewertung der motorischen Fähigkeiten von Patienten im Anwendungsgebiet DMD und somit in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Aufgrund der signifikanten Vorteile im Endpunkt

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NSAA lässt sich ein quantifizierbarer Zusatznutzen für Givinostat ableiten. Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der verfügbaren Evidenz ist der NSAA als valide zu bewerten und das Ergebnis der MCID-Analyse von 15 % der Skalenspannweite stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar.	
S. 34, Z. 20-21	3. Sicherheit – Berücksichtigung der Endpunkte „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ anhand von alters- (und geschlechts-)adjustierten z-Scores in der Nutzenbewertung Anthropometrische Parameter wurden in der EPIDYS-Studie als Sicherheitsendpunkte erhoben. Das Gewicht (Visiten: 1, 3, 4, 7, 9 bis 14 und 15 [Woche 72, EOS]) und die Größe (Visiten: 1, 11, 13 und 15 [Woche 72, EOS]) wurde im Rahmen der Erhebung der Vitalwerte erfasst. Der G-BA führt den folgenden Grund für den Ausschluss der Endpunkte „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ im Rahmen der Nutzenbewertung an: <i>„Eine alters- und geschlechtsadjustierte Auswertung mittels z-Scores wird bevorzugt. Die Endpunkte „Körpergröße“ und</i>	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. Bei dem Endpunkt BMI handelt es sich um einen aus den Endpunkten Körpergröße und Körpergewicht zusammengesetzten Endpunkt, die beide in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Der Endpunkt BMI wird daher in der Nutzenbewertung nicht zusätzlich berücksichtigt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Körpergewicht“ werden daher nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.“ Anmerkung (Position ITF): Im Rahmen der Stellungnahme werden Analysen zu den alters- und geschlechtsadjustierten z-Scores von „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ eingereicht. Für die Berechnung der z-Scores wurden die Referenztabellen des <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) herangezogen [41]. Der z-Score wurde anhand der folgenden Formeln berechnet: Wenn $L \neq 0$: $z = \frac{(\text{Rohwert: Median})^L - 1}{L \times S}$ Wenn $L = 0$: $z = \frac{\ln(\text{Rohwert: Median})}{S}$ Für die Analyse der Veränderung des Körpergewichts bzw. der Körpergröße (z-Score) wurden <i>Restricted Maximum Likelihood</i> (REML)-basierte MMRM verwendet. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppe, die Besuchswoche (Woche 1, 4, 8, 12, 24, 48, 60 und 72), der Interaktionsterm Behandlung × Woche, Baseline Körpergröße (z-Score) bzw. Körpergewicht (z-Score) und Altersgruppe aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte	Im Zuge des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer post-hoc durchgeführte Analysen für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht (z-Scores), sowie Informationen zur Erhebung des Körpergewichts nachgereicht. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Für die Berechnung der z-Scores wurden die Referenztabellen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) herangezogen. Für die Endpunkte Körpergröße (z-Scores) und Körpergewicht (z-Scores) wurden keine Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2 eingereicht, da eine Dokumentation der Gründe für fehlende Werte für die Studie nicht vorgesehen war. Da der Anteil fehlender Werte jedoch gering war (beide Behandlungsgruppen: Körpergewicht: ca. 5 % und Körpergröße: 5 – 8 %), werden die Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt Körpergröße liegt für die Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für den Endpunkt Körpergewicht liegt für Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Der beobachtete statistisch signifikante Effekt zum Körpergewicht (z-Scores) wird jedoch nicht als klinisch relevant

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft. Die LSM-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI werden dargestellt. Für das Körpergewicht (z-Score) bestätigt sich das Ergebnis der Analyse ohne z-Score mit einem signifikanten Unterschied zu Woche 72 (EOS), während die Körpergröße (z-Score) keinen signifikanten Unterschied zeigt (siehe Addendum [13]). Corticosteroide sind die Standardtherapie bei DMD, führen jedoch zu Nebenwirkungen wie gesteigertem Appetit, Fettakkumulation, Insulinresistenz und mitochondrialer Dysfunktion. Givinostat, ein HDAC-Inhibitor, reduziert diese Effekte durch Hemmung der Adipogenese, Verbesserung des Stoffwechsels (z. B. durch Aktivierung von AMPK/SIRT1) und anti-inflammatorische Wirkungen, wodurch Fettakkumulation und Gewichtszunahme verringert werden. Fazit: Die Ergebnisse der Analysen unter Verwendung des z-Score bestätigen die im Dossier dargestellten Analysen zu Körpergewicht und Körpergröße.	eingeschätzt: Zu Baseline ist die Körpergröße im Vergleich zur Referenzpopulation deutlich geringer (Givinostat: -1,84 vs. Placebo: -1,78), zu Studienende sind in beiden Armen Aufholeffekte zu beobachten (Givinostat: 0,63 vs. Placebo: 0,71). Im Vergleich zur Körpergröße ist die Veränderung des Körpergewichts (z-Score) im Placebo-Arm mit einer numerischen Zunahme um 0,73 sehr nahe an der numerischen Zunahme der Körpergröße (z-Score), anders als die Veränderung im Givinostat-Arm, wo die Zunahme mit 0,49 etwas geringer ausfällt. Zusammenfassend scheint die Gewichtszunahme im Vergleich zur Referenzpopulation in beiden Armen maßgeblich durch die Aufholeffekte im Wachstum bedingt zu sein.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtfazit: In der Gesamtschau der vorgelegten klinischen Daten zeigt Givinostat gegenüber der Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich einer Verlangsamung des patientenrelevanten motorischen Funktionsverlusts bei DMD. Die Studiendaten zeigen, dass Givinostat einen signifikanten, direkten, positiven Einfluss auf den anatomischen und physiologischen Erhalt der Muskeln hat und in der Folge den Fortschritt der DMD im Hinblick auf den patientenrelevanten motorischen Funktionsverlust verlangsamt. Es zeigte sich über verschiedene motorische Funktionstests hinweg, dass die krankheitsbedingte progressive Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten unter Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden signifikant geringer ausfiel im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden – u. a. anhand konsistenter, klinisch relevanter Vorteile im primären Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC). Ergänzende Analysen für den NSAA unter Verwendung Rasch-transformierter Daten bestätigen ein signifikant verringertes Risiko	Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie EPIDYS herangezogen. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der einarmigen Verlängerungsstudie 51 mit historischen Studiendaten zum natürlichen Krankheitsverlauf werden für die Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Informationen für eine Bewertung der Validität nicht berücksichtigt. Für die Studie EPIDYS liegen Daten zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen vor. In der Studie EPIDYS traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität liegt für die Endpunkte 4SC, RFTF und 10-MWT für Woche 72 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Aufgrund des geringen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen, einer jeweils geringen oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls und einer unsicheren Robustheit der Ergebnisse werden die beobachteten Effekte jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft. Daher lassen sich anhand dieser Ergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Für den Endpunkt 6-MWT zeigt sich zu Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer klinisch relevanten Verschlechterung patientenrelevanter motorischer Funktionen um bis zu 43 %. Gleichzeitig zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede in den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads (milde UE, moderate UE, schwere UE), SUE oder UE, die zum Therapieabbruch führten. Für die Patienten spiegelt sich dieser klinisch relevante Effekt in einer Verlängerung ihrer motorischen Selbstständigkeit und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Treppensteigen) auszuüben, wider.	Auf Grund von Limitationen bei der gewählten Imputationsstrategie bzw. aufgrund von Limitationen im Umgang mit fehlenden Werten werden die Endpunkte Bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit, Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel und Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) nur ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Der Endpunkt Körperliche Funktionsfähigkeit (PQCI) wird in der Nutzenbewertung aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Validität nicht berücksichtigt. Für die Endpunktkategorie der Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den schweren unerwünschten Ereignissen (UE), den schwerwiegenden UE und den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die als Sicherheitsendpunkte erhobenen anthropometrischen Parameter Körpergröße und Körpergewicht (jeweils z-Scores) werden in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant angesehen und für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt Körpergröße liegt für die Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied vor, für den Endpunkt Körpergewicht zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Givinostat. Der beobachtete statistisch

Stellungnehmer: ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		signifikante Effekt wird jedoch nicht als klinisch relevant eingeschätzt. Daher lässt sich anhand dieses Ergebnisses keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Zusammenfassend liegt für Givinostat zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Literaturverzeichnis

1. Italfarmaco S.p.A. 2025. Duvyzat 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen - Givinostat - Stand: Juli 2025.
2. Italfarmaco S.p.A. 2024. OPEN LABEL, LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY STUDY OF GIVINOSTAT IN ALL DMD PATIENTS WHO HAVE BEEN PREVIOUSLY TREATED IN ONE OF THE GIVINOSTAT STUDIES - iCSR - 5th interim analysis dated 31 Dec 2023 (iCSR Version 1.0, dated 25 Jun 2024).
3. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Duvyzat -International non-proprietary name: givinostat - Procedure No. EMEA/H/C/006079/0000 - 25 April 2025 - EMA/CHMP/176222/2025 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
4. Arora, H., Willcocks, R. J., Lott, D. J., Harrington, A. T., Senesac, C. R., Zilke, K. L., Daniels, M. J., Xu, D., Tennekoon, G. I., Finanger, E. L., Russman, B. S., Finkel, R. S., Triplett, W. T., Byrne, B. J., Walter, G. A., Sweeney, H. L. & Vandenborne, K. 2018. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle & nerve*, 58, 631–8.
5. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) 2018. Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry.
10. Bendixen, R. M., Senesac, C., Lott, D. J. & Vandenborne, K. 2012. Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Health and quality of life outcomes*, 10, 43.
11. 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.
12. Bushby, K. & Connor, E. 2011. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clinical investigation*, 1, 1217–35.

13. ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group) 2025. Addendum zu Modul 4A.
14. Italfarmaco S.p.A. 2020. CLINICAL STUDY PROTOCOL - Protocol Number: DSC/14/2357/48 - Protocol Title: Randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy. - Protocol Version: 8.0 - Protocol Date: 08 APR 2020.
15. Italfarmaco S.p.A. 2022. Table 14.1.1.1.1.1 Subject Disposition - Overall Population (SAS-Output).
16. Italfarmaco S.p.A. 2020. CLINICAL STUDY PROTOCOL - Protocol Number: DSC/14/2357/48 - Protocol Title: Randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy. - Protocol Version: 8.1 for Germany use only - Protocol Date: 25 June 2020.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden - Version 7.0 - vom 19.09.2023.
18. Mayhew, A., Cano, S., Scott, E., Eagle, M., Bushby, K. & Muntoni, F. 2011. Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental medicine and child neurology*, 53, 535–42.
19. Mazzone, E. S., Messina, S., Vasco, G., Main, M., Eagle, M., D'Amico, A., Doglio, L., Politano, L., Cavallaro, F., Frosini, S., Bello, L., Magri, F., Corlatti, A., Zucchini, E., Brancalion, B., Rossi, F., Ferretti, M., Motta, M. G., Cecio, M. R., Berardinelli, A., Alfieri, P., Mongini, T., Pini, A., Astrea, G., Battini, R., Comi, G., Pegoraro, E., Morandi, L., Pane, M., Angelini, C., Bruno, C., Villanova, M., Vita, G., Donati, M. A., Bertini, E. & Mercuri, E. 2009. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscular disorders : NMD*, 19, 458–61.
20. Scott, E., Eagle, M., Mayhew, A., Freeman, J., Main, M., Sheehan, J., Manzur, A. & Muntoni, F. 2012. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy*, 17, 101–9.
21. Zambon, A. A., Ayyar Gupta, V., Ridout, D., Manzur, A. Y., Baranello, G., Trucco, F. & Muntoni, F. 2022. Peak functional ability and age at loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental medicine and child neurology*, 64, 979–88.
22. POD-NMD 2025. Assessment/NSAA [Online]. Verfügbar unter: <https://www.pod-nmd.org/assessment/nsaa/> [Zugriff am 22.10.2025].
23. The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust & Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust 2020. NORTH STAR AMBULATORY ASSESSMENT (NSAA) - V 2.1 30/09/2020.
24. Italfarmaco S.p.A. 2021. CLINICAL EVALUATOR MANUAL - PROTOCOL NUMBER: DSC/14/2357/48 - PROTOCOL TITLE: Randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy. - Version 1.3 - 3rd February 2021.
25. McDonald, C. M., Campbell, C., Torricelli, R. E., Finkel, R. S., Flanigan, K. M., Goemans, N., Heydemann, P., Kaminska, A., Kirschner, J., Muntoni, F., Osorio, A. N., Schara, U., Sejersen, T., Shieh, P. B., Sweeney, H. L., Topaloglu, H., Tulinius, M., Vilchez, J. J., Voit, T., Wong, B., Elfring, G., Kroger, H., Luo, X., McIntosh, J., Ong, T., Riebling, P., Souza, M., Spiegel, R. J., Peltz, S. W., Mercuri, E., Alfano, L. N., Eagle, M., James, M. K., Lowes, L., Mayhew, A., Mazzone, E. S., Nelson, L., Rose, K. J., Abdel-Hamid, H. Z., Apkon, S. D., Barohn, R. J., Bertini, E., Bloetzer, C., de Vaud, L. C., Butterfield, R. J., Chabrol, B., Chae, J.-H., Jongno-gu, D.-r., Comi, G. P., Darras, C.

- B. T., Dastgir, J., Desguerre, I., Escobar, R. G., Finanger, E., Guglieri, M., Hughes, I., Iannaccone, S. T., Jones, K. J., Karachunski, P., Kudr, M., Lotze, T., Mah, J. K., Mathews, K., Nevo, Y., Parsons, J., Péréon, Y., de Queiroz Campos Araujo, A. P., Renfroe, J. B., de Resende, M. B. D., Ryan, M., Selby, K., Tennekoon, G. & Vita, G. 2017. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 390, 1489–98.
26. Muntoni, F., Guglieri, M., Mah, J. K., Wagner, K. R., Brandsema, J. F., Butterfield, R. J., McDonald, C. M., Mayhew, A. G., Palmer, J. P., 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*, 17, e0272858.
 27. Guglieri, M., Clemens, P. R., Perlman, S. J., Smith, E. C., Horrocks, I., Finkel, R. S., Mah, J. K., Deconinck, N., Goemans, N., Haberlova, J., Straub, V., Mengle-Gaw, L. J., Schwartz, B. D., Harper, A. D., Shieh, P. B., De Waele, L., Castro, D., Yang, M. L., Ryan, M. M., McDonald, C. M., Tulinius, M., Webster, R., McMillan, H. J., Kuntz, N. L., Rao, V. K., Baranello, G., Spinty, S., Childs, A. M., Sbrocchi, A. M., Selby, K. A., Monduy, M., Nevo, Y., Vilchez-Padilla, J. J., Nascimento-Osorio, A., Niks, E. H., de Groot, I. J. M., Katsalouli, M., James, M. K., van den Anker, J., Damsker, J. M., Ahmet, A., Ward, L. M., Jaros, M., Shale, P., Dang, U. J. & Hoffman, E. P. 2022. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 79, 1005–14.
 28. Mendell, J. R., Muntoni, F., McDonald, C. M., Mercuri, E. M., Ciafaloni, E., Komaki, H., Leon-Astudillo, C., Nascimento, A., Proud, C., Schara-Schmidt, U., Veerapandiyan, A., Zaidman, C. M., Guridi, M., Murphy, A. P., Reid, C., Wandel, C., Asher, D. R., Darton, E., Mason, S., Potter, R. A., Singh, T., Zhang, W., Fontoura, P., Elkins, J. S. & Rodino-Klapac, L. R. 2025. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. *Nat Med*, 31, 332–41.
 29. Vlodavets, D., Wu, S., Kostera-Pruszczyk, A., Chae, J. H., Gulati, S., Shin, J. H., Lorentzos, M., Cairns, A., Jong, Y. J., Komaki, H., Statland, J., de Queiroz Campos Araujo, A. P., Gurgel-Giannetti, J., Takeshima, Y., Escobar Cedillo, R. E., Karachunski, P., Haginoya, K., Penematsa, V., Chou, C., Williams, P., Werner, C. & McDonald, C. M. 2025. Confirmatory long-term efficacy and safety results of ataluren in patients with nmDMD from Study 041, an international, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial. *J Comp Eff Res*, 14, e240238.
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-199 - Givinostat zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD).
 31. Aydın-Yağcıoğlu, G., Bulut, N., Uğur, F., Yılmaz, Ö. & Alemdaroğlu-Gürbüz, İ. 2025. Cultural adaptation, validity and reliability of the Turkish version of north star ambulatory assessment. *Acta Neurol Belg*, 125, 127–32.
 32. Okama, L. O., Zampieri, L. M., Ramos, C. L., Toledo, F. O., Alves, C. R. J., Mattiello-Sverzut, A. C., Mayhew, A. & Sobreira, C. F. R. 2017. Reliability and validity analyses of the North Star Ambulatory Assessment in Brazilian Portuguese. *Neuromuscular disorders : NMD*, 27, 723–9.
 33. Emery, N., Strachan, K., Kulshrestha, R., Kuiper, J. H. & Willis, T. 2022. Evaluating the Feasibility and Reliability of Remotely Delivering and Scoring the North Star Ambulatory Assessment in Ambulant Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Children (Basel)*, 9.
 34. Ricotti, V., Ridout, D. A., Pane, M., Main, M., Mayhew, A., Mercuri, E., Manzur, A. Y. & Muntoni, F. 2016. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular

- dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87, 149–55.
35. Ayyar Gupta, V., Pitchforth, J. M., Domingos, J., Ridout, D., Iodice, M., Rye, C., Chesshyre, M., Wolfe, A., Selby, V., Mayhew, A., Mazzone, E. S., Ricotti, V., Hogrel, J. Y., Niks, E. H., de Groot, I., Servais, L., Straub, V., Mercuri, E., Manzur, A. Y. & Muntoni, F. 2023. Determining minimal clinically important differences in the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) for patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*, 18, e0283669.
 36. Gillman, A., Ciobanu, T., Barrett, L., Davies, E. W., Murphy, A. P., Johnson, A., Mills, J., Heinrich, P., Przydzial, K., Ewens, B., Vandenberg, G., Cano, S. & Mayhew, A. 2025. A patient-centered qualitative evaluation of meaningful change on the NSAA and PUL in Duchenne Muscular Dystrophy. *Frontiers in Neurology*, Volume 16 - 2025.
 37. Nair, K., Bernard, A., Willcocks, R., Finanger, E., Brandsema, J., Wang, D.-J. & Walter, G. 2025. Longitudinal Assessment of Disease Progression in Duchenne Muscular Dystrophy Using Magnetic Resonance Imaging and North Star Ambulatory Assessment - Poster (Virtual). *MDA Clinical & Scientific Conference*.
 38. Rabbia, M., Guridi Ormazabal, M., Staunton, H., Veenstra, K., Eggenspieler, D., Annoussamy, M., Servais, L. & Strijbos, P. 2024. Stride Velocity 95th Centile Detects Decline in Ambulatory Function Over Shorter Intervals than the 6-Minute Walk Test or North Star Ambulatory Assessment in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*, 11, 701–14.
 39. Stimpson, G., James, M. K., Guglieri, M., Wolfe, A., Manzur, A., Sarkozy, A., Baranello, G., Muntoni, F. & Mayhew, A. 2024. Understanding North Star Ambulatory Assessment total scores and their implications for standards of care using observational data. *European Journal of Paediatric Neurology*, 53, 123–30.
 40. Pane, M., Mazzone, E. S., Sivo, S., Sormani, M. P., Messina, S., D'Amico, A., Carlesi, A., Vita, G., Fanelli, L., Berardinelli, A., Torrente, Y., Lanzillotta, V., Viggiano, E., P, D. A., Cavallaro, F., Frosini, S., Barp, A., Bonfiglio, S., Scalise, R., De Sanctis, R., Rolle, E., Graziano, A., Magri, F., Palermo, C., Rossi, F., Donati, M. A., Sacchini, M., Arnoldi, M. T., Baranello, G., Mongini, T., Pini, A., Battini, R., Pegoraro, E., Previtali, S., Bruno, C., Politano, L., Comi, G. P., Bertini, E. & Mercuri, E. 2014. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One*, 9, e108205.
 41. Flegal, K. M. & Cole, T. J. 2013. Construction of LMS Parameters for the Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	28. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Givinostat / Duvyzat
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)
Am 15.10.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Givinostat (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 der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung (1). Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) nimmt zu folgendem Punkt der Nutzenbewertung von Givinostat Stellung: • Endpunkt Muskelfettanteil	Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 31	Im Zuge der Endpunktbewertung der Studie EPIDYS berücksichtigt der G-BA den Endpunkt „Muskelfettanteil“ (MFF) aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung (1). Roche Position: Der MFF im Kontext der DMD ist ein relevantes Beispiel dafür, bildgebende Verfahren stärker in den Fokus zu rücken. Er korreliert stark mit der kontraktilen Kapazität des Muskels und ist prädiktiv für den Funktionsverlust bei Patienten mit DMD. Die Auswertung des Endpunkts ermöglicht eine qualitative Aussage der biomechanischen Funktion des Muskels. (2–4) Die individuelle Betrachtung und Anerkennung von geeigneten Biomarkern wie dem MFF kann die Qualität und wissenschaftliche Fundiertheit der Nutzenbewertung weiter erhöhen. Sie würde es ermöglichen, den Nutzen innovativer Therapien, die auf die grundlegenden Krankheitsmechanismen abzielen, präziser zu erfassen. Der Erhalt der Muskelstruktur und damit Funktion steht für Patienten mit DMD an erster Stelle. Damit ist aus Sicht von Roche	Der Muskelfettanteil verschiedener Muskeln (M. vastus lateralis, M. biceps femoris long head, M. semitendinosus, MM. quadriceps femoris und Hamstring-Muskulatur) wurde mittels Magnetresonanztomografie (MRT) und/oder Magnetresonanzspektroskopie (MRS) gemessen. Es handelt sich hierbei um bildgebende Verfahren. Asymptomatische Befunde auf Basis von bildgebenden Verfahren sind nicht per se patientenrelevant und als Surrogatparameter anzusehen. Geeignete Validierungsstudien für eine Surrogatvalidierung wurden nicht eingereicht. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der MFF ein patientenrelevanter Endpunkt und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

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: Givinostat.
2. Barnard AM, Willcocks RJ, Triplett WT, Forbes SC, Daniels MJ, Chakraborty S et al. MR biomarkers predict clinical function in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*; 94(9):e897-e909, 2020. doi: 10.1212/WNL.0000000000009012.
3. Hooijmans MT, Schlaffke L, Bolsterlee B, Schlaeger S, Marty B, Mazzoli V. Compositional and Functional MRI of Skeletal Muscle: A Review. *J Magn Reson Imaging*; 60(3):860–77, 2024. doi: 10.1002/jmri.29091.
4. Naarding KJ, Reyngoudt H, van Zwet EW, Hooijmans MT, Tian C, Rybalsky I et al. MRI vastus lateralis fat fraction predicts loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*; 94(13):e1386-e1394, 2020. doi: 10.1212/WNL.0000000000008939.

5.3 Stellungnahme der Avidity Biosciences, Inc.

Datum	04.11.2025
Stellungnahme zu	Givinostat/Duvyzat®
Stellungnahme von	Avidity Biosciences, Inc.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 15.10.2025 die G-BA-Nutzenbewertung für Givinostat (Duvyzat®) für die folgende Indikation veröffentlicht: Duvyzat wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet. Die Firma Avidity Biosciences, Inc ist auf RNA-Therapeutika („Antibody Oligonucleotide Conjugates“, AOCs) für seltene muskuläre Erkrankungen spezialisiert. Im Rahmen ihrer Forschung entwickelt Avidity Biosciences, Inc speziell für Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) eine Therapeutik namens Del-Zota (Delpacibart Zotadirsen), die durch Exon-44-Skipping die Dystrophin-Produktion bei passenden Patienten wiederherstellen soll. Es wird zum folgenden Punkt Stellung genommen: • Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte sollten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden • NSAA ist ein patientenrelevanter Endpunkt und sollte zur Nutzenbewertung herangezogen werden • NSAA: Keine Doppelerfassung, sondern eigenständiger Endpunkt	Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen bewert ung S. 18, Tabelle 7	Statistische Limitationen dürfen die Relevanz der Morbiditätsendpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens nicht schmälern <i>„Der Endpunkt wird aufgrund von Limitationen in der statistischen Auswertung ergänzend dargestellt.“</i> Anmerkung: Die DMD ist eine schwerwiegende, fortschreitende und lebensverkürzende Erkrankung, die mit einem kontinuierlichen Verlust der Muskelkraft und -funktion einhergeht. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten und ihrer Familien wird durch die zunehmenden Einschränkungen der Mobilität und Selbstständigkeit massiv beeinträchtigt. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Givinostat sind die folgenden Morbiditätsendpunkte von zentraler Bedeutung, da sie die wesentlichen Aspekte der Krankheitslast und des Krankheitsverlaufs bei DMD abbilden und die klinisch relevanten Veränderungen im Krankheitsverlauf und unter Therapie erfassen. Darüber hinaus	<i>Treppensteigen von 4 Stufen (4SC)</i> Der Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (4SC) misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen. Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen. Fehlende Werte wurden innerhalb der Studie in Klasse 1 (andere Gründe als körperliche Einschränkungen bzw. Gehunfähigkeit; COVID-19) und Klasse 2 (Gehunfähigkeit, körperliche Einschränkungen) differenziert. Die zugrundeliegende Annahme, dass fehlende Werte zufällig fehlen („Missing at Random“ (MAR)), erscheint bei fehlenden Werten der Klasse 2 jedoch als nicht zutreffend. Darüber hinaus bestanden Unklarheiten in der Operationalisierung der Visitenzeitfenster zur letzten Studienvisite zu Woche 72. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM nachgereicht, bei der

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beinhalten die Morbiditätsendpunkte funktionelle Tests, die bekanntermaßen prädiktiv für den Verlust der Gehfähigkeit sind: • Treppensteigen von 4 Stufen (4SC): Ein zentraler Indikator für die funktionelle Mobilität und Muskelkraft. Der Verlust dieser Fähigkeit bedeutet einen erheblichen Einschnitt in die Selbstständigkeit der Patienten. • Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF): Ein essenzieller Parameter zur Beurteilung der funktionellen Unabhängigkeit und des Fortschreitens der Erkrankung. Der Endpunkt erfasst die proximale Muskelkraft und gilt als sensibler Frühindikator für den fortschreitenden Funktionsverlust; eine Verlängerung der RFTF ist prädiktiv für den bevorstehenden Verlust der Gehfähigkeit. • Bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit: Ein kritischer Wendepunkt im Krankheitsverlauf mit weitreichenden Konsequenzen für die Mobilität. • 10-Meter-Geh-/Laufstest (10-MWT) und 6-Minuten-Gehtest (6-MWT): Validierte Instrumente zur Messung der Gehfähigkeit und körperlichen Ausdauer, die die Fähigkeit der Patienten zur Bewältigung alltäglicher Aktivitäten widerspiegeln.	lediglich Patienten berücksichtigt wurden, die innerhalb des engeren prädefinierten Visitenzeitfensters ± 7 Tage zu Woche 72 erschienen waren. Für die Endpunkte 4SC, 10-MWT und 6-MWT wurden mehrheitlich fehlende Werte der Klasse 1 (andere Gründe, COVID-19: Givinostat: 11 – 14 %; Placebo: 7 – 8 %) angegeben. Der Anteil fehlender Werte der Klasse 2 (Gehunfähigkeit, körperliche Einschränkungen) war mit ≤ 5 % gering. Eine Differenzierung der Gründe für fehlende Werte bei der Klasse 1-Kategorie „Andere“ liegt nicht vor, so dass unklar bleibt, inwiefern diese zufällig fehlen. Für den Endpunkt 4SC liegt für die Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist gering und die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls erscheint mit -0,15 Sekunden zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Diese Einschätzung wird gestützt durch die unsichere Robustheit der Ergebnisse: Bei der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM unter Berücksichtigung der Patienten, die innerhalb des Visitenzeitfensters ± 7 Tage an der Visite teilnahmen, wurde zur Studienvisite Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied (LS means Differenz: -0,17 (95% KI [-0,82; 0,47]), p-Wert: 0,60)

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel: Ein entscheidender Meilenstein im Krankheitsverlauf, der mit einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität und einem erhöhten Pflegebedarf einhergeht. Der G-BA bestätigt selbst die Patientenrelevanz zu obigen Morbiditätsendpunkten in seiner Nutzenbewertung. Der G-BA führt in seiner Nutzenbewertung weiter an, dass statistische Limitationen die Aussagekraft der genannten Endpunkte einschränken. Diese Einschätzung sollte jedoch nicht dazu führen, dass die Endpunkte unberücksichtigt bleiben. Die genannten Morbiditätsendpunkte sind von zentraler Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens, da sie die Auswirkungen der Therapie auf die Mobilität, die Verzögerung des Krankheitsfortschritts und die Funktionsfähigkeit der Patienten direkt abbilden. Vorgeschlagene Änderung: Avidity Biosciences, Inc. fordert den G-BA auf, die genannten Endpunkte in die Bewertung des Zusatznutzens einzubeziehen. Die Berücksichtigung dieser Endpunkte ist unerlässlich, um der Schwere	beobachtet, zu berücksichtigen ist dabei eine geringe Rücklaufquote zu Woche 72 (< 70 %). <i>Aufstehen aus der Rückenlage (Rise From The Floor, RFTF)</i> Bei dem Endpunkt „Aufstehen aus der Rückenlage“ wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, die ein Patient mit Duchenne-Muskeldystrophie benötigt, um aus der Rückenlage am Boden bis in den aufrechten Stand zu gelangen. Der Test wurde im Rahmen des „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durchgeführt (Item 12). Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen. Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen (<i>siehe Ausführung beim Endpunkt 4SC</i>). Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM mit dem prädefinierten Analysezeitfenster (± 7 Tage) nachgereicht. Der Gesamtanteil fehlender Werte in beiden Behandlungsgruppen liegt für den Endpunkt RFTF bei ca. 28 %, wobei der überwiegende Anteil aus fehlenden Werten der Klasse 2 (Gehunfähigkeit, körperliche Einschränkungen) besteht (Givinostat: 16 %; Placebo: 23 %).

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Erkrankung und den Bedürfnissen der Patienten gerecht zu werden.	Für den Endpunkt RFTF liegt für die Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist gering und die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls erscheint mit -0,16 Sekunden zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Diese Einschätzung wird gestützt durch die unsichere Robustheit der Ergebnisse: Bei der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM (ohne Imputation) unter Berücksichtigung der Patienten, die innerhalb des Visitenzeitfensters ± 7 Tage an der Visite teilnahmen, wurde zur Studienvsiste Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (LS means: -0,77 (95% KI: [-1,95; 0,42], p-Wert: 0,20), zu berücksichtigen ist dabei eine geringe Rücklaufquote zu Woche 72 (< 70 %). <i>10-Meter-Geh-/Lauftest (10-MWT)</i> Der Endpunkt „10-Meter Walk/Run Test“ (10-MWT) misst die Zeit, die ein Patient benötigt, um 10 Meter zu gehen oder zu laufen. Der Test wurde im Rahmen des NSAA durchgeführt (Item 17). Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen. Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM mit dem prädefinierten Analysezeitfenster (± 7 Tage) nachgereicht (<i>siehe Ausführung beim Endpunkt 4SC</i>). Für den Endpunkt 10-MWT liegt für die Woche 72 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Givinostat vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist gering und die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls erscheint mit -0,1 Sekunden zu gering, um den beobachteten Effekt als klinisch relevant einzustufen. Diese Einschätzung wird gestützt durch die unsichere Robustheit der Ergebnisse: Bei der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM ohne Imputation unter Berücksichtigung der Patienten, die innerhalb des Visitenzeitfensters ± 7 Tage an der Visite teilnahmen, wurde zur Studienvisite Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (LS means: -0,26 (95% KI [-0,77; 0,25]), p-Wert: 0,32), zu berücksichtigen ist dabei eine geringe Rücklaufquote zu Woche 72 (< 70 %). <i>6-Minuten-Gehtest (6-MWT)</i>

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test: 6-MWT) 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. Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden Limitationen bei der statistischen Auswertung des Endpunktes, u.a. aufgrund fehlender Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Gründen. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu fehlenden Werten differenziert nach Klasse 1 und 2, sowie Sensitivitätsanalysen mittels MMRM mit dem prädefinierten Analysezeitfenster (± 7 Tage) nachgereicht (<i>siehe Ausführung beim Endpunkt 4SC</i>). Für den Endpunkt 6-MWT liegt für die Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. <i>Bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit</i> Der Beginn des Endpunktes wurde in der Studie definiert als Zeitpunkt der ersten Visite, bei der ein Verlust der Aufstehfähigkeit beobachtet wurde. Ein bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit lag vor, wenn der Patient bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten (frühestens nach 6 Monaten) nicht in der Lage war, aufzustehen. Für den Verlust der Aufstehfähigkeit mussten bei den Visiten folgende Scores vorliegen:

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		RFTF-Grad 1 und NSAA-Score (Item 12) „0“ (bzw. „0b“ = Nicht in der Lage den Test aufgrund körperlicher Einschränkungen durchzuführen). Für den Endpunkt Verlust der Aufstehfähigkeit wurden Überlebenszeitanalysen anhand imputierter Daten der Overall-Population vorgelegt. Sofern ein Ereignis nicht zutraf, wurde zum letzten Erhebungszeitpunkt, d.h. zu Woche 72 / EOS zensiert. Da die gewählte Imputationsstrategie Limitationen aufweist, wird der Endpunkt „Bestätigter Verlust der Aufstehfähigkeit“ nur ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. <i>Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel</i> Der Endpunkt „Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel“ wurde in der Studie als vorliegend gewertet, wenn zu einer Visite zu einem beliebigen Studienzeitpunkt vor oder zu Studienende (letzte Studienvisite zu Monat 18 / Woche 72 bzw. End of Study (EOS)-Visite) folgende Kriterien erfüllt waren: Der Patient war aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage, den 6-MWT durchzuführen und der Patient war nicht in der Lage, den 10-MWT in ≤ 30 Sekunden ohne Unterstützung oder Hilfsmittel zu absolvieren ($10\text{-MWT} \leq \text{Grad } 2$).

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Kriterien mussten bei allen darauffolgenden Visiten bis Studienende zu Monat 18 oder EOS vorliegen. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen. Es wurden post hoc durchgeführte Analysen anhand imputierter Daten der Overall-Population vorgelegt. Da die gewählte Imputationsstrategie Limitationen aufweist, wird der Endpunkt „Verlust der Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel“ nur ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.
G-BA Nutzen bewert ung S. 24, Z. 16 – 17	Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) ist ein zentraler Endpunkt zur Bewertung der funktionellen Leistungsfähigkeit <i>„Der Endpunkt „Funktionelle Leistungsfähigkeit“ wird aufgrund von Limitationen in der Validität des NSAA nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.“</i> Anmerkung: Der G-BA führt in seiner Nutzenbewertung an, dass der Endpunkt „Funktionelle Leistungsfähigkeit“ aufgrund von Limitationen in der Validität des North Star Ambulatory Assessment (NSAA) nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen wurde.	<i>Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)</i> Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch eine in der Erhebung des Endpunkts geschulte Person erhoben, die die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen. Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden für den Endpunkt NSAA Limitationen in den Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der NSAA ist ein etablierter und umfassender Messparameter, der die funktionelle Leistungsfähigkeit von Patienten mit DMD in verschiedenen Bereichen der Mobilität und Alltagsbewältigung abbildet. Der NSAA umfasst eine Vielzahl von Aufgaben, die die motorischen Fähigkeiten der Patienten in unterschiedlichen Kontexten bewerten, darunter das Aufstehen, Gehen, Treppensteigen und andere grundlegende Bewegungsabläufe. Der G-BA schreibt selbst in seiner Nutzenbewertung, dass die Operationalisierung nachvollziehbar ist und bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunktes. Der NSAA ermöglicht die Erfassung klinisch bedeutsamer Informationen über die motorischen Fähigkeiten von Patienten mit DMD. Dieses Instrument wurde eigens für die Anwendung bei DMD entwickelt und in dieser Patientengruppe wissenschaftlich überprüft und validiert. Mehrere Studien belegen die hohe Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität der NSAA bei DMD. So zeigten Mazzone <i>et al.</i> eine ausgezeichnete Interrater- und Test-Retest-Reliabilität sowie eine gute Korrelation mit anderen Funktionsmaßen (1), und Pane <i>et al.</i> bestätigten in einer longitudinalen Analyse die Änderungssensitivität der NSAA über 36 Monate (2).	(Ordinalskala). Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer u.a. weitere Publikationen zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität des NSAA eingereicht. Nach erneuter Prüfung wird der Endpunkt als insgesamt weitestgehend valide angesehen. Einschränkung ist eine für einzelne Items bestehende Heterogenität in der Test-Retest-Reliabilität. Der RFTF (Item 12) und 10-MWT (Item 17) wurden im Rahmen des NSAA erhoben. Es wird jedoch nicht von einer Doppelerfassung ausgegangen, da im Rahmen des NSAA die Art der Durchführung beurteilt wird, während bei den separat dargestellten Endpunkten RFTF und 10-MWT die benötigte Zeit erfasst und ausgewertet wurde. Der NSAA liefert somit Informationen zur grundsätzlichen Fähigkeit und zum Grad der Selbstständigkeit der Patienten. Da die Auswertung der Ordinalskala des NSAA präspezifiziert war, wird diese dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Ordinalskala des NSAA post-hoc durchgeführte MMRM-Analysen des Gesamtscores für alle Visiten, sowie Responderanalysen zu Woche 72 für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % (Responseschwelle: 5,1 Punkte) eingereicht. Die Responderanalysen wurden nach Alter zu Studienbeginn und den Stratifizierungsfaktoren adjustiert, für den Gesamtscore wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert.

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die EMA hebt den NSAA im Assessment Report zu Givinostat ebenfalls als wichtigen Endpunkt bei der Behandlung von DMD hervor. So schreibt die EMA, dass die NSAA als bevorzugter funktioneller Wirksamkeitsendpunkt von Experten auf diesem Gebiet angesehen wird. Sie wurde als sekundärer Key-Endpunkt in der Studie aufgenommen, da sie eine wichtige Rolle bei der Bewertung der funktionellen Wirksamkeit spielt. Die Wahl der Endpunkte, einschließlich der NSAA, wird als akzeptabel und im Einklang mit den EMA-Richtlinien für die Behandlung von DMD betrachtet (3). Zudem ermöglicht der NSAA die Clusterung von Patienten mit DMD in Gruppen mit unterschiedlichen motorischen Fähigkeiten, was eine präzisere Vorhersage des Krankheitsverlaufs erlaubt (4). Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt „Funktionelle Leistungsfähigkeit“ (NSAA) stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Erfassung von alltäglichen Bewegungsabläufen bei Patienten mit DMD dar. Aufgrund seiner Bedeutung sollte er bei der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	Aufgrund der vorliegend progredienten Erkrankung werden Responderanalysen für eine Verschlechterung präferiert. Die vorgelegten Responderanalysen für eine Verschlechterung um $\geq 15\%$ zu Woche 72 werden jedoch als nicht geeignet angesehen, da fehlende Werte als Non-Responder (und somit als „keine Verschlechterung“) gewertet wurden. Daher werden die MMRM-Analysen zum Gesamtscore der Ordinalskala für die Nutzenbewertung bevorzugt. Auf Grund von Limitationen im Umgang mit fehlenden Werten zur Bildung des Gesamtscores werden die MMRM-Analysen jedoch lediglich ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Des Weiteren bleibt unklar, wie fehlende Werte nach Bildung des Gesamtscores zu Stande kamen und ob diese beispielsweise durch einen frühzeitigen Studienabbruch bedingt sind.

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen bewert ung S. 29, Z. 20 – 22	NSAA: Keine Doppelerfassung, sondern eigenständiger Endpunkt <i>„Aufgrund der Doppelerfassung der vom NSAA umfassten Items 10-MWT und RFTF und der limitierten Angaben zu Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</i> Anmerkung: Beide Tests sind zwar Bestandteil der NSAA, jedoch unterscheiden sich die erhobenen Parameter in ihrer Aussagekraft. Innerhalb der NSAA wird dokumentiert, ob der Patient die jeweilige Funktion ausführen kann, dabei Unterstützung benötigt oder diese nicht mehr durchführen kann. Die Endpunkte „10-MWT“ und „RFTF“ hingegen erfassen zusätzlich quantitative Daten wie Zeit oder Geschwindigkeit, die eine qualitativ andere Bewertung ermöglichen. Diese erweiterten Messungen liefern wichtige Informationen über die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten, die über die reine Fähigkeit zur Durchführung hinausgehen. Darüber hinaus korrelieren die Ergebnisse des „10-MWT“ und „RFTF“ mit dem Verlust der Gehfähigkeit. Der Verlust der Gehfähigkeit ist positiv korreliert mit der Herzfunktion (LVEF) (5).	Der RFTF (Item 12) und 10-MWT (Item 17) wurden im Rahmen des NSAA erhoben. Es wird jedoch nicht von einer Doppelerfassung ausgegangen, da im Rahmen des NSAA die Art der Durchführung beurteilt wird, während bei den separat dargestellten Endpunkten RFTF und 10-MWT die benötigte Zeit erfasst und ausgewertet wurde. Der NSAA liefert somit Informationen zur grundsätzlichen Fähigkeit und zum Grad der Selbstständigkeit der Patienten. Da die Auswertung der Ordinalskala des NSAA präspezifiziert war, wird diese dargestellt.

Stellungnehmer: Avidity Biosciences, Inc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Annahme einer Doppelerfassung erkennt die unterschiedliche Zielsetzung und Aussagekraft der Endpunkte. Daher sollte der Endpunkt „NSAA“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da er eigenständige und patientenrelevante Informationen liefert.	

Literaturverzeichnis

1. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, Main M, Eagle M, D'Amico A, et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(7):458–61.
2. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D'Amico A, et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One*. 2014;9(10):e108205.
3. European Medicines Agency. Assessment report Duvyzat, International non-proprietary name: givinostat, Procedure No. EMEA/H/C/006079/0000. 2025.
4. Muntoni F, Domingos J, Manzur AY, Mayhew A, Guglieri M, Network UKN, et al. Categorising trajectories and individual item changes of the North Star Ambulatory Assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221097.
5. Schiava M, Dang UJ, Wood C, Wong SC, Ward LM, Lofra RM, et al. Height, weight, and body mass index trajectories and their correlation with functional outcome assessments in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2025.

5.4 Stellungnahme vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	04.11.2025
Stellungnahme zu	Givinostat/Duvyzat®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei dem Wirkstoff Givinostat (Duvyzat®) handelt es sich um ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug). Givinostat wird laut Fachinformation zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet. Die Nutzenbewertung zu diesem Wirkstoff wurde am 15.10.2025 vom G-BA auf seiner Webseite veröffentlicht. Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) möchte wie folgt zu diesem Nutzenbewertungsverfahren Stellung nehmen: Nichtberücksichtigung der Geschwindigkeit bei den motorischen Funktionstests In der Nutzenbewertung wird auf S. 21 ausgeführt: <i>„Die inhaltliche Interpretation einer Geschwindigkeit zur Beurteilung einer Verbesserung/ Verschlechterung des Funktionszustands stellt sich schwierig dar. [...] Daher werden die Ergebnisse der kontinuierlichen Daten des Endpunkts „Treppensteigen von 4 Stufen“ in der Operationalisierung der benötigten Zeit (in Sekunden) zum Durchführen des Tests gegenüber den Responderanalysen bevorzugt.“</i> Für den BPI ist nicht nachvollziehbar, warum eine Beurteilung des Funktionszustandes anhand der benötigten Zeit zum Durchführen des	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheint relevant, ob ein Patient in der Lage ist, selbstständig und ohne Hilfsmittel den Test zu absolvieren. Von klinischer Relevanz zur Beurteilung der Veränderung der Funktion ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eher die Dauer bzw. benötigte Zeit (in Sekunden), die der Betroffene benötigt aufzustehen, als die Geschwindigkeit.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Testes zulässig sein sollte, eine Bewertung aber anhand der Geschwindigkeit aber ausgeschlossen wird. Die Geschwindigkeit ist definiert als Strecke geteilt durch Zeit und beschreibt somit den Zusammenhang aus zurückgelegtem Weg und der dafür benötigten Zeit. Die in dieser Beziehung enthaltenen einzelnen Variablen wären somit eindeutig bekannt. Neben der übergeordneten Funktionsmessung, ob ein Patient überhaupt in der Lage ist, einen solchen Mobilitätstest durchzuführen, ist die Geschwindigkeit (als auch die Qualität) der Durchführung des Testes eine weitere Dimension in der vorliegenden Erkrankung, die Mobilitätsfunktion bei den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte wie Treppensteigen von 4 Stufen (4-Stair Climb, 4SC), Aufstehen aus der Rückenlage (Rise From The Floor, RFTF) und 10-Meter-Geh-/Laufstest (10-Meter Walk/Run Test, 10-MWT) zu erheben, weshalb diese in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten. Insbesondere bei dieser Nutzenbewertung ist dies unverständlich, da der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit ankerbasierten „Minimal Clinical Importance Difference“ (MCID) für die Geschwindigkeit bei den patientenrelevanten Endpunkten 4SC, RFTF und 10-MWT eingereicht hat, die signifikante Vorteile für den Wirkstoff im Anwendungsgebiet DMD zeigen. Der G-BA betont in dieser Nutzenbewertung auf S. 26, dass er ankerbasierte Verfahren zur Ableitung einer MID bevorzugt. Diese	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
präferierten ankerbasierten MIDs werden vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt, werden aber nicht berücksichtigt, da die Geschwindigkeit keine Berücksichtigung findet. Auch die europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) sieht die gemessene Geschwindigkeit in Studien als wichtiges Maß für die Mobilität, welches die Funktionsfähigkeit des Patienten im Alltag widerspiegelt. Deshalb erkennt die EMA die Geschwindigkeit (gemessen anhand des Stride velocity 95th centile (SV95C)) auch als primären Endpunkt für klinische Studien in der Indikation Muskeldystrophie Typ Duchenne an. [1] Der BPI bittet darum, dass die Geschwindigkeit bei den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten 4SC, RFTF und 10-MWT und somit auch die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Responderanalysen mit ankerbasierten MCIDs in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

European Medicines Agency (EMA) - Qualification Opinion for Stride velocity 95th centile as primary endpoint in studies in ambulatory Duchenne Muscular Dystrophy studies;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/qualification-opinion-stride-velocity-95th-centile-primary-endpoint-studies-ambulatory-duchenne-muscular-dystrophy-studies_en.pdf

5.5 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.11.2025
Stellungnahme zu	Givinostat (Duvyzat)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2025 eine Nutzenbewertung zu Givinostat (Duvyzat) von ITF Pharma GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Givinostat wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet. Der G-BA stellt die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, Phase-III-Studie, dar. Dabei werden laut G-BA weder positive noch negative Effekte festgestellt. Der vom Hersteller vorgelegte indirekte Vergleich wird vom G-BA nicht berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA), Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) sowie Muskelfettanteil nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. <i>Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)</i> Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch eine in der Erhebung des Endpunkts geschulte Person erhoben, die die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	Auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier bestanden für den Endpunkt NSAA Limitationen in den Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität (Ordinalskala). Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer u.a. weitere Publikationen zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität des NSAA eingereicht. Nach erneuter Prüfung wird der Endpunkt als insgesamt weitestgehend valide angesehen. Einschränkung ist eine für einzelne Items bestehende Heterogenität in der Test-Retest-Reliabilität. Der RFTF (Item 12) und 10-MWT (Item 17) wurden im Rahmen des NSAA erhoben. Es wird jedoch nicht von einer Doppelerfassung ausgegangen, da im Rahmen des NSAA die Art der Durchführung beurteilt wird, während bei den separat dargestellten Endpunkten RFTF und 10-MWT die benötigte Zeit erfasst und ausgewertet wurde. Der NSAA liefert somit Informationen zur grundsätzlichen Fähigkeit und zum Grad der Selbstständigkeit der Patienten. Da die Auswertung der Ordinalskala des NSAA präspezifiziert war, wird diese dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Ordinalskala des NSAA post-hoc durchgeführte MMRM-Analysen des Gesamtscores für alle Visiten, sowie Responderanalysen zu Woche 72 für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % (Responseschwelle: 5,1 Punkte) eingereicht. Die Responderanalysen wurden nach Alter zu Studienbeginn und den Stratifizierungsfaktoren adjustiert, für den Gesamtscore wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert. Aufgrund der vorliegend progredienten Erkrankung werden Responderanalysen für eine Verschlechterung präferiert. Die vorgelegten Responderanalysen für eine Verschlechterung um $\geq 15\%$ zu Woche 72 werden jedoch als nicht geeignet angesehen, da fehlende Werte als Non-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Responder (und somit als „keine Verschlechterung“) gewertet wurden. Daher werden die MMRM-Analysen zum Gesamtscore der Ordinalskala für die Nutzenbewertung bevorzugt. Auf Grund von Limitationen im Umgang mit fehlenden Werten zur Bildung des Gesamtscores werden die MMRM-Analysen jedoch lediglich ergänzend im Beschluss dargestellt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Des Weiteren bleibt unklar, wie fehlende Werte nach Bildung des Gesamtscores zu Stande kamen und ob diese beispielsweise durch einen frühzeitigen Studienabbruch bedingt sind. <i>Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)</i> 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. Die vorliegende Operationalisierung kann jedoch nur bedingt nachvollzogen werden: Die Erhebung der beiden eingesetzten Fragebogenversionen (selbstberichtete Version für Patienten und fremdberichtete Version für Erziehungsberechtigte) ist über den Studienverlauf nicht einheitlich erfolgt. Zudem werden die im Anschluss post hoc durchgeführten Anpassungen der Auswertung des Fragebogens (Nicht-Berücksichtigung und Imputation der erhobenen Daten für Patienten ≤ 10 Jahre mit beantworteter Fragebogenversion > 10 Jahre) kritisch gesehen. Darüber hinaus liegen nur limitierte Daten zu den psychometrischen Eigenschaften beider Fragebogenversionen und zu deren Vergleichbarkeit vor. Der Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)“ wird in der Nutzenbewertung

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	daher aufgrund unzureichender Operationalisierung und unklarer Validität nicht berücksichtigt. Der Muskelfettanteil verschiedener Muskeln (M. vastus lateralis, M. biceps femoris long head, M. semitendinosus, MM. quadriceps femoris und Hamstring-Muskulatur) wurde mittels Magnetresonanztomografie (MRT) und/oder Magnetresonanzspektroskopie (MRS) gemessen. Es handelt sich hierbei um bildgebende Verfahren. Asymptomatische Befunde auf Basis von bildgebenden Verfahren sind nicht per se patientenrelevant und als Surrogatparameter anzusehen. Geeignete Validierungsstudien für eine Surrogatvalidierung wurden nicht eingereicht. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Datum	05.11.2025
Stellungnahme zu	Givinostat/Duvyzat
Stellungnahme von	Prof. Dr. Janbernd Kirschner, PD Dr. Astrid Blaschek Gesellschaft für Neuropädiatrie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Janbernd Kirschner, PD Dr. Astrid Blaschek GNP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Gesellschaft für Neuropädiatrie begrüßt, dass mit Givinostat eine medikamentöse Therapie der Muskeldystrophie Duchenne zur Verfügung steht. Bei der Erkrankung handelt es sich um eine schwere Muskeldystrophie, für die bisher keine Therapie zur Verfügung steht, die den Krankheitsprogress aufhalten kann. Die Erkrankung führt aktuell unweigerlich zum Gehverlust und im weiteren Verlauf zu einer Kardiomyopathie und respiratorischen Insuffizienz.	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Aktuell kann der Krankheitsverlauf durch eine Corticosteroid-Behandlung (Vamoloron, Deflazacort oder Prednison) verzögert werden. Diese Therapien sind jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Der Einsatz von Givinostat erfolgt zusätzlich zu dieser Therapie. In einer doppel-blinden Studie zeigte sich bei gehfähigen Patienten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.	
Aufgrund des ungedeckten medizinischen Bedarfs hat die EMA für Givinostat eine bedingte Zulassung erteilt. Es wird die Vorlage weiterer Studiendaten erwartet. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie begrüßt die Zulassung sieht aber auch die dringende Notwendigkeit weitere Daten aus der klinischen Routine zu sammeln, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat besser beurteilen zu können.	
Die Fachinformation beschreibt unter 4.1 den Einsatz von Givinostat bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren. Unter 4.2 ist folgender Satz zu finden: „Die Entscheidung, ob die Behandlung bei Patienten, die ihre Gehfähigkeit verlieren, fortgesetzt werden soll, wird nach Ermessen des Arztes nach Beurteilung der gesamten Vorteile und Risiken getroffen.“ Um im klinischen Alltag hier Unsicherheiten für Betroffene und verordnende Ärztinnen und Ärzte zu vermeiden, bitten wir um	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Janbernd Kirschner, PD Dr. Astrid Blaschek GNP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Klarstellung, dass die Fortsetzung der Therapie nach Gehverlust innerhalb der Zulassung liegt und die Kosten ohne vorherige Antragstellung oder Prüfung durch die Medizinischen Dienste übernommen werden. Da bisher kaum Daten zur Weiterbehandlung nach Verlust der Gehfähigkeit vorliegen, halten wir es für zwingend notwendig bei diesen Patienten Verlaufsdaten systematisch zu sammeln.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Janbernd Kirschner, PD Dr. Astrid Blaschek GNP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Givinostat

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. November 2025
von 10.50 Uhr bis 11.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sauer

Herr Dr. Bezar

Herr Hinsch

Herr König

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Neuropädiatrie:**

Herr Prof. Dr. Kirschner

Frau PD Dr. Blaschek

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

Herr König

Herr Dr. Weißhaar

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Avidity Biosciences, Inc.:**

Herr Schmitt

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Herr Volz

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:50 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist die zweite Anhörung heute, und wir beschäftigen uns jetzt mit Givinostat zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie, eine Orphan-Bewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer ITF Pharma GmbH, die Gesellschaft für Neuropädiatrie, als weitere pharmazeutischen Unternehmer Avidity Biosciences und Roche Pharma AG, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer ITF Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Sauer, Herr Dr. Bezar, Herr Hinsch und Herr König, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie Herr Professor Dr. Kirschner und Frau PD Dr. Blaschek, für Roche Pharma Herr König und Herr Dr. Weißhaar, für Avidity Biosciences Herr Schmitt, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Volz sowie für den vfa Herr Bussiliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Sauer (ITF Pharma): Herr Professor Hecken, das übernehme ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sauer (ITF Pharma): Sehr geehrter Vorsitzender, Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir heute Stellung nehmen können. Es geht um den Wirkstoff Givinostat. Die Anhörung ist wichtig, denn das ist ein Medikament für Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie, die jetzt eine neue therapeutische Perspektive haben. Bevor wir inhaltlich einsteigen, will ich kurz unser Team vorstellen: Herr Robert Bezar ist Medizinischer Leiter für seltene Erkrankungen in Europa, die Herren Matthias König und Robin Hinsch sind von SmartStep. SmartStep hat uns bei der Dossiererstellung unterstützt. Ich bin Stefan Sauer, leite Market Access bei der ITF. ITF steht für ITALFARMACO. Das ist ein familiengeführtes Unternehmen mit Sitz in Mailand, das Givinostat selbst entwickelt hat, Handelsname Duvyzat.

Der Wirkstoff wurde am 6. Juni dieses Jahres von der Europäischen Kommission zugelassen, zuvor schon von der FDA und der britischen MHRA. Es ist ein Orphan Drug und zugelassen für gehfähige Patienten ab sechs Jahren zusätzlich zu einer Korticosteroid-Therapie, und zwar unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation. Seit dem 15. Juli dieses Jahres ist es auch in Deutschland für die Patienten verfügbar. Wie Sie vielleicht wissen, ist die Duchenne-Muskeldystrophie eine schwere neuromuskuläre Erkrankung, verursacht durch eine Mutation im Dystrophin-Gen. Weil dieses Gen auf dem X-Chromosom liegt, sind fast ausschließlich Jungen betroffen.

Das Fehlen von Dystrophin führt zum Verlust von Muskelzellen, der fortschreitet. Muskelgewebe wird durch Fett- und Bindegewebe ersetzt. Das ist eklatant lebensverkürzend. Es beginnt mit einer verzögerten motorischen Entwicklung, geht weiter mit dem Verlust der Gehfähigkeit. Meist tritt das zwischen dem zehnten und 14. Lebensjahr ein, und dann kommt eine Schwäche der Atemmuskulatur. Man muss sagen, moderne Behandlungsmaßnahmen haben die Lebenserwartung zwar verlängert, doch die meisten Patienten versterben im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt häufig an kardialen Komplikationen.

Diagnostiziert wird es sehr oft im dritten oder vierten Lebensjahr und stellt für die Familien, die betroffen sind, einen tiefgreifenden Einschnitt dar; denn Mobilität und Selbstständigkeit der Kinder nehmen ab, und der Unterstützungsbedarf steigt kontinuierlich an. Der aktuelle

Therapiestandard ist multidisziplinär. Wir haben auf der einen Seite Glucocorticoide wie Prednison, Deflazacort oder Vamorolon, auf der anderen Seite aber auch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Physiotherapie, Ernährungsberatung und orthopädische Maßnahmen. Solange die Kinder gehfähig sind, soll genau das erhalten werden.

Hier setzt jetzt der Wirkmechanismus von Givinostat an. Der Wirkstoff ist ein Histon-Deacetylase-Hemmer. Die Hemmung reduziert Entzündungsprozesse, stabilisiert die Muskulatur und verlangsamt den Ersatz von Muskelgewebe durch Fett- und Bindegewebe mit dem Ziel, den Verlust motorischer Funktionen zu verlangsamen. Das heißt, die Phase der Mobilität zu verlängern.

Was zeigen nun die Ergebnisse unserer Zulassungsstudie? Im Übrigen die einzige, die in Duchenne gegenüber dem Standard of Care bisher den primären Endpunkt erreicht hat und zudem mit 72 Wochen, wie auch das "Lanset" schreibt, die bisher längste ist. Zwei Dinge: Erstens. Die Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten war unter Givinostat plus Kortikosteroiden signifikant geringer als unter Kortikosteroiden alleine, insbesondere messbar durch die Endpunkte Treppensteigen von vier Stufen und NSAA. Zum Zweiten, zu den Nebenwirkungen: keine signifikanten Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen jeglicher Schwere, auch nicht bei Ereignissen, die zu Therapieabbrüchen führten.

Unsere Zulassungsstudie endete auf dem Höhepunkt der Coronapandemie. Daher sind die wesentlichen drei Fragen hinsichtlich der Verlässlichkeit der Daten offengeblieben, die wir in unserer schriftlichen Stellungnahme adressiert haben. Ich will sie nennen: Es geht um die Klarstellung zu möglichen Datenlücken, Klarstellung zur Definition des Studienendes und drittens Klarstellung zur Erweiterung des Visitenfensters. Was hat sich gezeigt? Zum einen ein sehr geringer Anteil fehlender Daten der Klasse 2, aus dem keine Verzerrung folgt, und zum anderen: Die nachgereichten Daten für sich alleine, aber auch zusammen mit den Daten, die wir im Dossier dargestellt haben, zeigen einen konsistenten, signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Givinostat.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf zusammenfassen: Die Daten von Givinostat belegen zwei Dinge: zum einen eine für Patienten klinisch relevante Verlangsamung des Funktionsverlusts bei einem gleichzeitig gut charakterisierten Sicherheitsprofil. – So weit bis hierher von mir. Danke schön für die Aufmerksamkeit und ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sauer, für diese Einführung. – Ich wollte Sie fragen, aber die Frage haben Sie gerade am Schluss beantwortet. Sie gehen davon aus, dass Sie die nachgereichten Angaben und Daten, die in der Nutzenbewertung genannten und angesprochenen Limitationen in der statistischen Auswertung einiger Mobilitätsendpunkte aus Ihrer Sicht ausräumen können. So habe ich Sie verstanden. Okay. Herr Dr. Sauer hat genickt. Das protokollieren wir.

Dann eine Frage an die Kliniker: Wir haben alle mitbekommen, dass einige Mitglieder des CHMP die Evidenz aus der Zulassungsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit entgegen dem Mehrheitsvotum als unzureichend eingeschätzt haben. Das ist spannend. Deshalb die Frage an Herrn Professor Kirschner und Frau Blaschek: Wie beurteilen Sie aus klinischer Sicht die bisherigen Nachweise zur Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat zur Behandlung von gehfähigen Patienten ab sechs Jahren? Gibt es schon irgendwelche Erkenntnisse, Erfahrungen, die Sie mit uns teilen können? – Herr Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Zunächst einmal, glaube ich, muss man betonen, dass die Muskeldystrophie Duchenne eine schwere progrediente Erkrankung ist und es weiterhin einen erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf gibt. Von daher sind wir sehr froh, dass es jetzt mit der bedingten Zulassung von Givinostat eine Möglichkeit der medikamentösen Therapie gibt. Wir weisen aber die Patienten im klinischen Alltag immer darauf hin, dass in der klinischen Studie in beiden Gruppen eine Verschlechterung aufgetreten ist, die einen

signifikanten Unterschied zeigt. Das heißt, unsere bisherige Interpretation ist so, dass Givinostat kein Medikament ist, das den Progress der Erkrankung komplett stoppen kann, aber auch schon eine Abmilderung der Krankheitsprogression ist von erheblicher Bedeutung für die Patienten.

Von daher wird das Medikament im Behandlungsalltag schon sehr angenommen. Viele Patienten erhalten die Therapie mit Givinostat. Wir sehen aber auch, dass die Nebenwirkungen, Laborauffälligkeiten engmaschige Kontrollen erfordern und deshalb unserer Meinung nach eine Anbindung an entsprechend fachkompetente Zentren zwingend erforderlich ist, weil es doch Thrombozytopenie und andere Nebenwirkungen sind, die Dosisanpassungen und entsprechende Adaptationen und engmaschige Kontrollen der Laborwerte im klinischen Alltag erfordern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kirschner. – Frau Dr. Blaschek, möchten Sie ergänzen?

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich kann mich dem vollkommen anschließen und würde nur noch ergänzen, dass uns vor allen Dingen aktuell noch fehlt, was diese signifikanten Veränderungen nach 72 Wochen längerfristig in der motorischen Funktion bedeuten, also die Wichtigkeit betonen, dass diese Dinge in einer strukturierten Weise im Rahmen der Anwendung erfasst und ausgewertet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Blaschek. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen? – Frau Rissling, Herr Bezar vom pharmazeutischen Unternehmer und Frau Teupen. Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Ich hätte detailliertere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Analysen. Sie haben mit der schriftlichen Stellungnahme für den primären Endpunkt Treppensteigen von vier Stufen oder abgekürzt 4SC Daten für die Anzahl an Personen mit fehlenden Werten Klasse 1 und 2 eingereicht. Diese Angaben fehlen aber für die anderen Endpunkte. Die Frage wäre: Wie ist die Anzahl an fehlenden Werten Klasse 1 und 2 für die anderen Endpunkte, insbesondere für die Endpunkte Aufsteigen aus der Rückenlage, kurz RFTF bzw. den anthropometrischen Parametern Körpergewicht oder Körpergröße? Hier unterscheiden sich beispielsweise die Anzahl fehlender Werte, je nachdem, ob man Visite Woche 60 oder 72 nimmt, um 10 Prozent oder höher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann vom pU dazu etwas sagen? – Herr König, bitte.

Herr König (ITF Pharma): Es ist in der Tat ein wichtiger Punkt, den wir im Rahmen der Stellungnahme adressiert haben, wie von Ihnen angesprochen. Man muss dazu sagen, wir haben uns im Rahmen der Stellungnahme auf die aus der klinischen und Patientensicht zwei hauptsächlichen relevanten Endpunkte fokussiert. Das sind der 4SC und der NSAA. Es bleibt an dieser Stelle festzuhalten, dass wir da konfirmatorische Ergebnisse im Vergleich zu der eingereichten Analyse sehen.

Insgesamt lässt sich sagen, dass für die relevanten Endpunkte der Anteil fehlender Werte nicht substanziell ist und auch zwischen den Armen gleich verteilt. Wir haben also mit Ausnahme vom RFTF hier beispielsweise für den 10-Meter-Walk-Test und den 6-Minute-Walk-Test ähnliche Zahlen wie im primären Endpunkt, insbesondere, wenn wir uns die Klasse 2 anschauen. Da haben wir die Zahlen eingereicht. Für den 4SC war das ein Patient im Givinostat-Arm und 3 Prozent im Vergleichsarm. Wenn wir uns das beispielsweise im 10-Meter-Walk-Test anschauen, wären das zu Studienende zu Klasse 2 ein fehlender Patient im Givinostat-Arm und zwei zu Placebo, im 6-Minute-Walk-Test ebenso. Somit gehen wir da nicht von der systematischen Verzerrung aus. Wie gesagt, es ist wichtig, hervorzuheben, dass wir insbesondere auf Ergebnisse im 4SC und NSAA aus klinischer Patientensicht schauen und da diese klinisch bedeutsamen Effekte über die Analysen hinaus feststellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling, beantwortet das die Frage oder nicht?

Frau Dr. Rissling: Wir hatten in der Nutzenbewertung die anderen Funktionstests ergänzend dargestellt, also den RFTF, 6-MWT und 10-MWT. Aber zum RFTF, wie gesagt, ist der Anteil fehlender Werte 12 bis 16 Prozent. Könnten Sie uns gegebenenfalls die Daten nachreichen, fehlende Werte Klasse 1 und 2 bzw. auch für die anthropometrischen Parameter?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr König.

Herr König (ITF Pharma): Ja, das ist möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Bei meiner nächsten Frage geht es um die Visitenzeitfenster. Bei den MMRN-Analysen anhand der beobachteten Werte, die Sie mit dem Dossier eingereicht haben, möchten wir nachfragen. Noch einmal genau: Welches Visitenzeitfenster ist hierbei für die Visite zu Woche 72 umfasst? Wurden zur Woche 72 nur Patienten berücksichtigt, die innerhalb des Analysezeitfensters von zuzüglich, also plus, zwei Monate an der Visite teilnahmen? Oder gingen auch Patienten in die Analyse ein, die nach zwei Monaten zur Studienvisite erschienen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Herr König, bitte.

Herr König (ITF Pharma): Das ist der zweite wichtige Punkt, den wir im Rahmen der Stellungnahme adressiert haben. Herr Dr. Sauer hat es im Eingangsstatement erwähnt, die Studie endete auf dem Höhepunkt der Coronapandemie. Das hat einzelne Protokolländerungen und länderspezifische Amendments nach sich gezogen, worunter die Änderungen am präspezifizierten Analysefenster gefallen sind. Für die primäre Analyse haben wir, um auf diesen Aspekt einzugehen, die AMNOG-spezifischen MMRN-Analysen eingereicht, die, wie sie im Dossier dargestellt sind, erst einmal alle verfügbaren Messwerte zu den jeweiligen Visiten berücksichtigen. Dabei ist allerdings anzumerken, dass wir zur Woche 72 nicht Patienten, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben, einschließen. Dafür gab es diesen präspezifizierten Early-Withdrawal-Visit. Die fallen also nicht in das Studienende hinein. Aber nichtsdestotrotz haben wir hier sowieso nur einen sehr geringen Anteil an Patienten, für die das zutrifft.

Dann gab es im Protokoll diese präspezifizierten Sensitivitätsanalysen. Die haben auf den letzten Zeitpunkt, Studienende zu Woche 72 abgestellt. Im Rahmen des EPAR ist festgestellt worden, dass die Covidpandemie hier keinen relevanten Einfluss hatte, also diese Sensitivitätsanalysen den primären Effekt bestätigt haben. Wir sind im Rahmen der Stellungnahme noch einen Schritt weitergegangen und haben uns angeschaut, wenn man das für jede Visite entsprechend auswertet, wenn man nur Patienten in der Analyse berücksichtigt, die zu den prädefinierten Analysezeitfenstern erschienen sind, was das für einen Impact hat, und haben auch da – das sind die Analysen, die wir für unsere zwei Hauptendpunkte eingereicht haben, den 4SC und den NSAA – diese konfirmatorischen Effekte festgestellt. Insofern kann ich zusammenfassend sagen, dass wir über die verschiedenen Analysen hinweg einen konsistenten, klinisch bedeutsamen Effekt sehen, insbesondere für die im Rahmen der Stellungnahme eingereichten Ergebnisse für den 4SC und den NSAA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr König. – Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Dazu habe ich zwei Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Rissling: Die eine ist für mich zum Verständnis. Sind Patienten in den Analysen, die Sie im Dossier dargestellt haben, eingeschlossen worden, die außerhalb dieses Zeitfensters von zwei Monaten erschienen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr König, bitte.

Herr König (ITF Pharma): Genau, im Rahmen des MMRM sind auch diese Patienten in der Analyse drin. Um das zu überprüfen, haben wir jetzt in der Stellungnahme die entsprechende Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Patienten vorgenommen. Die Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse im Dossier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Da ist auch gleich meine Anschlussfrage. Haben Sie auch diese Sensitivitätsanalysen für die anderen Endpunkte durchgeführt, also für die verbleibenden drei Funktionstests oder auch anthropometrischen Parameter? Können Sie vielleicht jetzt irgendwie sagen, wie die Ergebnisse waren, also für RFTF, 10-MWT, 6-MWT, auch die anthropometrischen Parameter, bzw. könnten Sie diese nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr König, bitte.

Herr König (ITF Pharma): Für die Stellungnahme haben wir uns jetzt erst einmal auf die beiden Endpunkte 4SC und NSAA konzentriert. Ich müsste jetzt, ehrlich gesagt, in die Daten schauen. Ja, ich glaube, es ist möglich, dass wir das im Nachgang vollständig nachreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte bis Freitag, sofern es geht. – Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Dann komme ich zu meiner vorerst letzten Frage. Es geht noch einmal um die MMRM-Analysen. Bei den im Dossier eingereichten Analysen sind wir davon ausgegangen, dass alle Erhebungszeitpunkte in den Analysen berücksichtigt wurden. In den Analysen stellen Sie die Effektschätzer separat für jeden Zeitpunkt dar. In der schriftlichen Stellungnahme beschreiben Sie bei den MMRM-Analysen für die Z-Scores der anthropometrischen Parameter Körpergröße und Körpergewicht erstmalig Behandlung und Woche als Ihren Interaktionsterm. Dieser Interaktionsterm wird aber in den mit dem Dossier eingereichten Analysen nicht explizit genannt. Könnten Sie uns sagen, ob Sie diesen Interaktionsterm in den Analysen aus dem Dossier berücksichtigt hatten bzw. ob alle Visiten im Modell umfasst sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr König, bitte.

Herr König (ITF Pharma): Da muss ich einmal, bitte entschuldigen Sie, zurückfragen. Sie beziehen sich jetzt auf den Interaktionsterm zu den Subgruppenanalysen?

Frau Dr. Rissling: Nein, ich meine eigentlich die primären Analysen. Sie beschreiben jetzt den Interaktionsterm bei den Z-Scores. Sie haben Analysen für die Z-Scores, für die anthropometrischen Parameter Körpergröße, Körpergewicht mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Hier wird Behandlung und Woche als Interaktionsterm explizit für das MMRM-Modell genannt. Das wird in den Analysen im Dossier nicht explizit genannt. Könnten Sie dazu irgendwie Angaben machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr König, bitte.

Herr König (ITF Pharma): Die Analysen im Dossier sind gemäß der im statistischen Analyseplan prädefinierten Modelle durchgeführt worden.

Frau Dr. Rissling: Vielleicht können Sie das noch einmal überprüfen und uns schriftlich zur Verfügung stellen bzw. falls dieser Interaktionsterm für die Funktionstests und für den NSAA nicht berücksichtigt worden ist, könnten Sie uns die Analysen gegebenenfalls noch nachreichen, in denen dieser Interaktionsterm bei den MMRM-Analysen explizit berücksichtigt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr König.

Herr König (ITF Pharma): Das schauen wir uns noch einmal an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Rissling?

Frau Dr. Rissling: Das war es erst einmal, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bezar vom pU, bitte.

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Ich wollte kurz an die Statements von Frau Dr. Blaschek und Professor Kirschner anknüpfen und die Informationen über die Langzeitdaten von Givinostat, die uns zur Verfügung stehen. Das ist eine Open Label Extension Study, die am Laufen ist und die Studienergebnisse sind publiziert worden. Aus dieser Studie konnten wir sehen, dass sich beim Sicherheitsprofil von Givinostat in dem Sinne nichts geändert hat, dass keine neuen Sicherheitssignale entdeckt worden sind. Darüber hinaus kann man sagen, dass die Patienten in dieser Open Label Extension Study im Durchschnitt über 3,3 Jahre behandelt worden sind, einige von ihnen bis zu sechs Jahren. Im Rahmen dieser Studie konnte auch ein Propensity Match Scoring, ein Vergleich zwischen den Patienten, die mit Givinostat behandelt worden sind, mit einer externen Kontrollgruppe gemacht werden. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass Givinostat einen Effekt auf die Verzögerung der Gehfähigkeit bei Duchenne-Patienten bei 2,9 Jahren im Vergleich zu Patienten, die nur mit Kortikosteroiden in dieser Vergleichsgruppe behandelt worden sind, aufweist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bezar. Wir nehmen das zur Kenntnis. – Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen: Wir haben jetzt einiges zu Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gehört, die nachgereicht werden. Es wurden relativ viele erhoben. Uns interessiert die Sicht der Kliniker zu den jeweiligen Endpunkten, die sie besonders wichtig finden, und vielleicht kurz ein Satz zu der Relevanz Körpergewicht, Körpergröße.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte beginnen? – Frau Blaschek, bitte.

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Die Frage der Relevanz der Endpunkte ist bei Duchenne nicht ganz einfach. Klassischerweise gehen wir davon aus, dass Endpunkte, die vor allen Dingen die proximale Kraft abfragen, relevant sind, um eine Wirkung innerhalb des Zeitraums einer klinischen Studie zu beurteilen. Also der Force, der ist klein, aber auch der Rise from Floor und der North Star als Composite Measurement sind sicherlich geeignet, da eine Antwort zu geben. Der Six-Minute-Walking-Test ist eher ein Maß für die Endurance, also in unserem kurzen Zeitraum wahrscheinlich nicht so aussagekräftig und nicht so differenzierend wie die ersten drei, die ich genannt habe. Körpergewicht und Größe spielen in dem Alter, in dem die Patienten in der Zulassungsstudie waren, in meinen Augen aus der klinischen Erfahrung mit unseren vielen Patienten, die wir betreuen, nicht die entscheidende Rolle. Die Varianz der Patienten mit Duchenne resultiert aus der Varianz der Erkrankung, die wir weder aus den Mutationen noch aus anderen Dingen gut erklären können. Ein Duchenne kann verglichen mit einem anderen Kind zum Zeitpunkt von sechs Jahren sehr unterschiedlich sein, ohne dass wir darauf bis jetzt eine gute Antwort haben, warum das so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Blaschek. – Herr Professor Kirschner, möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Eigentlich nicht. Das war sehr gut zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. Das ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schultz vom GKV SV, bitte.

Frau Schultz: Ich würde gerne beim pU zu den Auflagen, die die EMA an Sie gestellt hat, nachfragen. Es wurde im Rahmen der bedingten Zulassung eine weitere vergleichende Studie beauftragt, haben wir dem EPAR entnommen. Wir würden gerne wissen, welche Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollen, wie lange die vergleichende Behandlungsdauer geplant ist und vielleicht auch, welche Therapieoptionen in der Studie noch zur Verfügung gestellt werden sollen. Könnten Sie uns die Informationen hierzu noch mitteilen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schultz. – Herr Sauer, bitte.

Herr Dr. Sauer (ITF Pharma): Die EMA möchte Langzeitdaten sehen. Zwei Dinge: Erstens vergleichend im Rahmen einer konfirmatorischen Studie, wo die EMA sehen will, dass sich die relevanten Daten bestätigen, die wir in EPIDYS, also der jetzigen Zulassungsstudie, haben. Daher ist das Design hier Givinostat plus Kortikosteroid versus Kortikosteroid alleine vergleichende Studie. Zum Zweiten einarmig, das kann auch im Register stattfinden, im Hinblick auf die Sicherheit, was übrigens bei neuen Medikamenten absolut nichts Ungewöhnliches ist. Wann sollen diese Daten vorliegen? Die Ergebnisse der konfirmatorischen Studie möchte die EMA 2033 sehen. Hinsichtlich der nicht-interventionellen Langzeitstudie im Hinblick auf die Sicherheit soll der CSR im Dezember 2037 vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sauer. – Frau Schultz, Nachfrage?

Frau Schultz: Ja. Wie lange ist die vergleichende Studie geplant? Sie haben zwar das Studienende genannt, aber wie lange ist die Studiendauer vorgesehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sauer, bitte.

Herr Dr. Sauer (ITF Pharma): Das beantwortet Herr Bezar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bezar, bitte.

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Ja, sehr gerne. Die Frage war, wie lange die vergleichende Studie – – Diese Studien werden mit der Zulassungsbehörde abgestimmt. Wie Herr Sauer gesagt hat, ist der Zeitrahmen definiert, wann die Studienergebnisse übermittelt werden sollen. Aber die Details für das Studiendesign dieser Studie werden mit der Zulassungsbehörde abgestimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, da haben Sie noch keinen verlässlichen Zeitplan?

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schultz.

Frau Schultz: Ich habe das auch so verstanden, dass es den Plan noch nicht gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kirschner, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Ich wollte noch einen anderen Aspekt ansprechen, der uns in der klinischen Versorgung beschäftigt. Givinostat ist für gehfähige Patienten zugelassen. In der Fachinformation ist aber der Hinweis enthalten, dass die Behandlung im Ermessen des Arztes auch nach dem Verlust der Gehfähigkeit fortgesetzt werden kann. Das führt im Versorgungsalltag durchaus zu Unsicherheiten. Ich hatte dazu Rücksprache mit der EMA. Da wurde das eigentlich so dargestellt, dass auch diese Behandlung nach Verlust der Gehfähigkeit als In-Label-Therapie gesehen wird.

Wir haben dazu aber unterschiedliche Rückmeldungen von Kostenträgern erhalten, und ich weiß nicht, ob das hier das Forum ist, aber für die Patientenversorgung, für die Gleichheit der Versorgung wäre es für uns sehr hilfreich, dass irgendwie bestätigt werden kann, dass das ein In-Label-Use ist und keines Kostenantrags bei den Krankenversicherungen bedarf. Ich habe auch im Rahmen der Nutzenbewertung nicht gesehen, dass irgendwie die Weiterbehandlung nach Verlust der Gehfähigkeit in der Nutzenbewertung oder bei der Therapiekostenberechnung berücksichtigt wurde. Von daher wäre da vielleicht noch Klärungsbedarf. Vor allen Dingen für den Versorgungsalltag ist die Fortsetzung der Therapie nach Gehverlust eine In-Label-Behandlung und bedarf keiner gesonderten Kostenübernahmebeantragung. Es wäre, glaube ich, für den Alltag, für die Patientenversorgung – es wird schon viel eingesetzt – extrem hilfreich, hier die Unsicherheiten soweit wie möglich aus dem Weg zu schaffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kirschner. Wir werden uns das bei der Beratung anschauen. – Herr Sauer, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Sauer (ITF Pharma): Wenn ich darf, würde ich gerne zu dem Punkt von Professor Kirschner etwas sagen. Wir haben uns das angeschaut. Zwei Worte vorweg: FDA und die MHRA haben Givinostat auch für nicht gehfähige Patienten zugelassen. Die Logik dahinter ist, dass sich der Wirkmechanismus von Givinostat nicht nur auf die Muskulatur der unteren Extremitäten beschränkt. Die EMA hat es aber dann wie folgt gehandhabt: Sie hat gesagt, sofern Patienten während der Therapie mit Givinostat die Gehfähigkeit verlieren, können sie weiterbehandelt werden. Es ist auch von der Zulassung umfasst, wenn Ärztinnen und Ärzte, also die Behandler, weiterhin einen Nutzen der Therapie sehen. Wir haben das mit Kostenträgern diskutiert und das Feedback, die Rückmeldung, die wir bekommen haben, war: Wenn der Patient schon vor Beginn der Therapie nicht mehr gehfähig ist, dann ist es nicht von der Zulassung umfasst. War er aber gehfähig, als die Therapie gestartet wurde und verliert im Laufe der Jahre der Therapie die Gehfähigkeit und der Behandler sieht trotz allem weiterhin einen Nutzen, dann ist es von der Zulassung umfasst. Wir haben das mit verschiedenen Medizinjuristen diskutiert, aber auch mit Vertretern nahezu aller Krankenkassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sauer, für diesen Hinweis. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Ich hätte noch zwei zusätzliche Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar einmal zu der Operationalisierung der anthropometrischen Parameter. In den Studienunterlagen wird für den anthropometrischen Parameter Körpergröße die Operationalisierung detailliert beschrieben. Zur Erhebung des Körpergewichts finden sich hierzu aber keine Informationen. Könnten Sie die Erhebung dieses Endpunktes noch einmal beschreiben? Wurde ähnlich wie bei den Funktionstests eine Reihenfolge der Erhebung festgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Wer macht das? – Herr Bezar, bitte.

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Sehr gute Frage. Ja, ich möchte zu den anthropometrischen Daten Stellung nehmen. Wie Sie gesehen haben, ist es bei mit Givinostat behandelten Patienten zu weniger Körpergewichtszunahme gekommen als in der Vergleichsgruppe. Das hat keine Auswirkungen auf die Studienergebnisse. Aber eine medizinische Erklärung dafür wäre, dass aufgrund des Wirkprinzips von Givinostat, wie wir wissen, dass die auf die Reduktion der Fettdeposition, aber auch, dass die Patienten, die Givinostat in Kombination mit Kortikosteroiden erhielten, auch eine bessere motorische Fähigkeit aufweisen. Wir haben uns auch aus einer anderen Perspektive angeschaut, ob eventuell die möglichen Nebenwirkungen wie Durchfall und Erbrechen eine Auswirkung auf das Körpergewicht haben. Die Sensitivitätsanalysen haben gezeigt, dass das keine Auswirkungen auf das Körpergewicht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bezar. – Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Trotzdem noch mal die Frage: Gab es spezielle Vorgaben, wie das Körpergewicht bei den pädiatrischen Patienten erhoben werden sollte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bezar, bitte.

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Sie meinen im Rahmen der klinischen Studie? Ja, das Körpergewicht wurde im Rahmen der klinischen Studie zu bestimmten Zeitpunkten ermittelt. Das war wichtig, weil das Dosierungsschema von Givinostat zunehmend für das Körpergewicht ausschlaggebend ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Na gut, dann stelle ich meine letzte Frage. Dabei geht es allgemein um die Studiendurchführung. Das hatten wir eingangs bereits angesprochen. Bei der Studie handelt

es sich um eine doppelblinde durchgeführte Studie. Aufgrund unerwünschter Ereignisse, beispielsweise die Thrombozytopenien, war in der Studie ein wöchentliches Monitoring der Laborwerte im Studienzentrum notwendig, für das eine Dauer von acht Wochen angegeben wird. Sie beschreiben auch hier umfassende Maßnahmen, um einer potenziellen Entblindung von Patienten und Studienpersonal entgegenzuwirken. Könnten Sie uns diese Maßnahmen erläutern? Die Studie lief 72 Wochen. Es wäre interessant zu wissen, wie häufig solche Maßnahmen für einen Patienten getroffen wurden. Beispielsweise wurde für das Monitoring eine Dauer von acht Wochen angegeben. Könnte das mehrmals passieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Herr Bezar, bitte.

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Ich beantworte gerne Ihre Fragen. Es waren mehrere Fragen, aber lassen Sie uns kurz auf das Studiendesign eingehen. Wie Sie richtig gesagt haben, ist das eine placeborandomisierte, placebokontrollierte Studie in Kombination mit Kortikosteroiden. Das heißt, beide Patientengruppen haben Kortikosteroide bekommen. Placeboeffekt ist in einer Gruppe nach der Randomisierung 2 zu 1. Die eine Gruppe hat Placebo bekommen, die andere Givinostat. Somit ist das als Add-on-Therapie zu betrachten. Im Rahmen der klinischen Studie haben wir gesehen, dass Nebenwirkungen auftreten, wie Sie erwähnt haben, die Thrombozytopenie. Diese Nebenwirkungen sind bei den meisten Patienten in den ersten drei Monaten, das heißt circa 88 Tagen, aufgetreten. Aufgrund der Pre-Specified Protocol Requirements konnte in dieser Situation die Dosis entsprechend reduziert werden, um diese Nebenwirkungen in den Griff zu bekommen.

Die Studie wurde verblindet. Die Verblindung der Studie wurde dadurch gewährleistet, dass eine Gruppe von Ärzten die Wirksamkeitsparameter untersucht hat, wie zum Beispiel Vier-Stufen-Steigen oder Not-Star-Assessments-Score. Die haben sich nicht mit der anderen Gruppe von Ärzten die Sicherheitsparameter im Rahmen der Studie angeschaut. Diese potenzielle Frage, dass es zu einer Entblindung der Studie gekommen ist, kann man nicht stehenlassen, weil die zwei Gruppen von Ärzten in die Bewertung einbezogen waren. Das heißt, die entsprechenden Kontrollen wurden bei diesen Patienten in regelmäßigen Abständen wie im Protokoll präspezifiziert gemacht.

Wie Sie gesehen haben, wurde in der Zulassung, die von der EMA erteilt wurde, ganz genau definiert, wann diese Kontrollen stattfinden müssen, insbesondere Laborkontrollen, um die Thrombozyten zu kontrollieren: alle zwei Wochen in den ersten zwei Monaten, oder Monat drei, oder alle drei Monate. Im Rahmen dieser Kontrollen wurden auch Triglyceride angeschaut, weil wir gesehen haben, dass es zu einer Erhöhung der Triglyceride bei Patienten, die mit Givinostat behandelt wurden, kommen kann. Ich hoffe, ich habe die Fragen beantwortet. Sie können gerne weitere Fragen stellen, falls eine von Ihren Fragen nicht beantwortet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bezar. – Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Wie schätzen Sie das ein für die Patienten, also diese potenzielle Entblindungsgefahr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bezar, bitte.

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Wir können davon ausgehen, dass im Rahmen der Studie keine Entblindung stattgefunden hat und das keinen Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Vielleicht dann noch die Frage: Sicherheitsendpunkte bei unerwünschten Ereignissen mussten auch erfasst werden. Wie schätzen Sie hier das Studienpersonal ein, das für die Sicherheit zuständig war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Das Studienpersonal für die Sicherheitsevaluation wurde von dem Studienpersonal für die Effektivitätsanalyse getrennt. Es gab keine Kommunikation. Das ist im Studienprotokoll definiert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Bezar. – Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Ich habe erst einmal keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schultz, GKV-SV, bitte.

Frau Schultz: Ich wollte mich noch einmal an Frau Blaschek und Herrn Kirschner wenden. Wir haben gesehen, dass in der Studie die Ein- und Ausschlusskriterien im Studienverlauf angepasst wurden und es da diese sogenannte On- und Off-Target-Population gibt, die sich vor allem im Muskelfettanteil unterscheidet. Wir haben uns gefragt, ob und wenn ja, inwiefern das Kriterium Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat und möglicherweise die Behandlungsentscheidung beeinflusst. Könnten Sie dazu ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulz. Wer möchte antworten? – Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Ich muss sagen, ich habe die Frage noch nicht ganz verstanden. Können Sie es noch einmal spezifizieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schultz, bitte.

Frau Schultz: Ja. Es geht darum, dass die Ein- und Ausschlusskriterien in der Studie angepasst wurden. Da ging es vor allem um den Muskelfettanteil, der andere Werte einnehmen konnte und das in diese On- und Off-Target-Population unterteilt wurde. Wir haben uns gefragt, ob das auch in der Versorgung Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, und wenn ja, wie oder ob das irgendwie auf die Behandlungsentscheidung Einfluss nimmt, ob Sie das berücksichtigen.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Nein, ich denke, Parameter wie der Fettanteil der Muskulatur, also die Bildgebung der Muskulatur, ist kein Standard in der klinischen Routine. Von daher denke ich, hat das keinen Einfluss auf Therapieentscheidung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kirschner. – Frau Dr. Blaschek, haben Sie Ergänzungen?

Frau PD Dr. Blaschek (GNP): Ich würde gerne ergänzen, dass die Einschlusskriterien für die Zulassungsstudie primär erst einmal die gleich erfassbaren Parameter umfasst: Wie steigt ein Patient die Treppen? Erfüllt er diese Einschlusskriterien? Die Frage, inwieweit das MRT dann passend war, wurde erst im Nachhinein beantwortet, weil die Auswertung des MRT weit später kam, als der Patient in die Studie aufgenommen wurde. Meine Aufnahme des Patienten in die Studie konnte es nicht beeinflussen, weil ich diese Werte schlichtweg über mehrere Monate nicht kannte. Die Aufsplittung dann in primäre Target-Gruppe und Off-Target-Gruppe geschah erst sehr viel später.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Blaschek. – Frau Schultz, ist die Frage beantwortet.

Frau Schultz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Bezar, bitte.

Herr Dr. Bezar (ITF Pharma): Ich möchte zu den Einschlusskriterien für die Studie noch ergänzen, dass die Magnetresonanztomographie eingeführt wurde, um eine Target-Population zu definieren, weil wir wissen, dass eine Intention-to-treat-Population für den G-BA bewertungsrelevant ist. Das heißt, für die Intention-to-treat-Population war die Magnetresonanztomographie nicht vergeben. Wie Dr. Blaschek erwähnt hat, war das Vier-Stufen-Steigen eines der Einschlusskriterien in der Studie für die Randomisierung, Stratifizierung der Patienten, das unter acht Sekunden lag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bezar. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Ihnen, Herr Sauer, die Möglichkeit zu einem Schlusswort, sofern Sie dies wünschen. Bitte schön.

Herr Dr. Sauer (ITF Pharma): Ich danke Ihnen, Herr Professor Hecken. Zum Schluss ein herzliches Dankeschön an Sie alle für die Anhörung, für die Diskussion zu Givinostat. Wir liefern selbstverständlich all das an Daten, was wir heute zugesagt haben. Zusammenfassend für uns: Givinostat in Kombination mit Kortikosteroiden zeigt für die Patienten eine relevante Verlangsamung des Funktionsverlusts. Im Alltag bedeutet das mehr Zeit für Selbstständigkeit und das ist für die Patienten wichtig. – Ich bedanke mich für die Anhörung. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sauer, an Sie und Ihr Team, danke auch an Frau Dr. Blaschek und Herrn Professor Kirschner. Damit schließen wir diese Anhörung und wünschen Ihnen noch einen schönen Resttag. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:38 Uhr