



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Givinostat (D-1223)**

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 Kortikosteroid-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 Histone-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 "Lancet" 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 MMRM-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