

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vamorolon (AGAMREE®)

Santhera Pharmaceuticals GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie VBP15-004.....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest)
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AMG	Arzneimittel-Gesetz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body-Mass-Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrom P450
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FOR-DMD	Finding the Optimum Regimen for DMD
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HRQOL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least Square Mean
MCID	Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied)
mITT	Modified Intention-to-Treat
MR	Mineralcorticoid-Rezeptor
MW	Mittelwert
NA	Not available (nicht verfügbar)
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NSAA	North Star Ambulatory Assessment

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
PT	Preferred Term
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis)
TTCLIMB	Time-to-Climb-Test
TTRW	Time-to-Run/Walk-Test
TTSTAND	Time-to-Stand-Test
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Anschrift:	Marie-Curie-Straße 8 79539 Lörrach

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH
Anschrift:	Marie-Curie-Straße 8 79539 Lörrach

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vamorolon
Handelsname:	AGAMREE®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	39003
Pharmazentralnummer (PZN)	18829360
ICD-10-GM-Code	G71.0 Muskeldystrophie
Alpha-ID	I117612: DMD [Duchenne-Muskeldystrophie] I14724: Duchenne-Muskeldystrophie I117872: Dystrophinopathie vom Typ Duchenne I14714: Hereditäre progressive Muskeldystrophie Duchenne I85639: Maligne Muskeldystrophie (Typ Duchenne) I117873: Schwere Dystrophinopathie vom Typ Duchenne I133709: Symptomatische Form der Duchenne-Muskeldystrophie bei weiblicher Trägerin I132150: Symptomatische Form der Duchenne-Muskeldystrophie bei weiblichen Trägerinnen

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
AGAMREE wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.	14.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren.	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
DMD: Duchenne Muskeldystrophie

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Vamorolon hat am 22.08.2014 eine Orphan Drug Designation (EU/3/14/1309) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten, welche im Rahmen der Zulassungserteilung bestätigt wurde. Gemäß § 35a (1) S. 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Vamorolon durch die Zulassung und Einordnung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vamorolon im zu bewertenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der pivotalen Studie VBP15-004. Die randomisierte, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie VBP15-004 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon bei Patienten mit DMD ab 4 Jahren. Die erste Behandlungsphase umfasste 24 Wochen, in welcher die Patienten einem der vier Behandlungs-Arme randomisiert zugeordnet wurden: Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag), Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag), Prednison (0,75 mg/kg/Tag) oder Placebo (einmal täglich). In der zweiten Behandlungsphase erhielten alle Patienten über 20 Wochen einmal täglich eine Dosis Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag oder 6,0 mg/kg/Tag). Der Behandlungs-Arm mit einer Vamorolon-Dosis von 2,0 mg/kg/Tag wurde nicht in die Analysen eingeschlossen, da es sich hierbei nicht um die Standarddosis gemäß der Fachinformation handelt.

Da für die zweite Behandlungsphase keine vergleichenden Daten vorliegen, werden für das Nutzendossier primär Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt. Im Rahmen des Zulassungsantrags von Vamorolon wurden Daten eines Vergleichs der zweiten Behandlungsphase mit der „Finding the Optimum Regimen for DMD“ (FOR-DMD) Studie als externer Kontrolle eingereicht, welche durch die EMA im Zulassungsprozess als relevant berücksichtigt wurden. Die Daten dieses Vergleichs werden für diejenigen Endpunkte ergänzend dargestellt, für welche aus beiden Studien Daten vorliegen. Bei der Studie FOR-DMD handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, prospektive doppelblinde Studie, welche drei Corticosteroid-Regime (Prednison 0,75 mg/kg/Tag, tägliche Gabe; Prednison 0,75 mg/kg/Tag, alternierend tägliche Gabe für 10 Tage, gefolgt von 10 Tagen Einnahmepause; Deflazacort 0,9 mg/kg/Tag, tägliche Gabe) über einen Zeitraum von 36 bis 60 Monaten miteinander verglich.

Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Intention-to-Treat (ITT)- sowie der modified Intention-to-Treat (mITT)-Population für die erste Behandlungsphase (Baseline bis Woche 24) durchgeführt. Wenn sich keine Unterschiede zwischen den Analysen in der ITT- und mITT-Population zeigten, wurde ausschließlich eine Tabelle mit den Ergebnissen für die ITT-Population dargestellt. Dies betraf alle Responder- und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Analysen der Veränderung von Baseline, da alle Patienten der ITT-Population, die nicht auch in der mITT-Population eingeschlossen waren, keine Post-Baseline-Ergebnisse aufwiesen.

Die Studie VBP15-004 war für den primären Wirksamkeitsendpunkt hinsichtlich des Vergleichs von Vamorolon vs. Placebo gepowert. Dementsprechend erfolgen die Ableitungen des Zusatznutzens basierend auf diesem Vergleich. Die Daten für den Vergleich von Vamorolon vs. Prednison sowie – soweit vorhanden – den Vergleich der Studie VBP15-004 mit der Studie FOR-DMD werden ergänzend dargestellt.

Endpunktkategorie Mortalität

Es traten im gesamten Verlauf der Studie VBP15-004 keine Todesfälle auf.

Endpunktkategorie Morbidität***Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo***

Für die mittels Time-to-Stand-Test (TTSTAND) Velocity gemessene Aufstehgeschwindigkeit wurde bei 66,7 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (relatives Risiko [RR]: 2,67; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [1,33; 5,34]; $p = 0,0057$). Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigten statistisch signifikant weniger Patienten unter Vamorolon im Vergleich zu Placebo eine klinische Verschlechterung nach 24 Wochen (11,1 % vs. 39,3 %; RR: 0,28; 95 %-KI: [0,09; 0,90]; $p = 0,0332$).

Anhand des 6-Minuten-Gehtests (6-Minute-Walk-Test, 6MWT) wurde die Distanz gemessen, welche die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen. Hierbei zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung bei 42,9 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 10,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 4,07; 95 %-KI: [1,00; 16,53]; $p = 0,0495$). Hinsichtlich einer klinischen Verschlechterung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Der Time-to-Run/Walk-Test (TTRW) wurde eingesetzt, um die Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m zu messen. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde bei 56,0 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 20,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 2,69; 95 %-KI: [1,14; 6,31]; $p = 0,0232$). Hinsichtlich einer klinischen Verschlechterung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein weiterer motorischer Endpunkt war die Erfassung der Geschwindigkeit, mit der die Patienten vier Treppenstufen bewältigen (Time-to-Climb-Test, TTCLIMB). Eine klinisch relevante Verbesserung wurde bei 73,1 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 2,92; 95 %-KI: [1,41; 6,07]; $p = 0,0040$). Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigten statistisch signifikant weniger Patienten unter Vamorolon im Vergleich zu Placebo eine klinische Verschlechterung nach 24 Wochen (RR: 0,05; 95 %-KI: [0,00; 0,79]; $p = 0,0339$).

Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde mit Hilfe des North Star Ambulatory Assessments (NSAA) erhoben. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde bei 57,7 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 12,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 4,81; 95 %-KI: [1,58; 14,61]; $p = 0,0056$). Hinsichtlich einer klinischen Verschlechterung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Das Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) wurde zur Erhebung der körperlichen Funktionsfähigkeit eingesetzt. Auf allen Subskalen (obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit, Transfer/Basismobilität, Sport/körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerzen/Wohlbefinden) sowie für die zusammenfassende globale Funktionsskala zeigten sich numerische Vorteile für Vamorolon, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten.

Hinsichtlich der physischen Entwicklung wurden die z-Scores von Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI) erhoben. Für die Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 24 wurde in der Vamorolon-Gruppe (Mittelwert [MW]: +0,182; Standardabweichung [Standard Deviation, SD]: 0,2569) und der Placebo-Gruppe (MW: +0,098; SD: 0,2786) eine Erhöhung des mittleren z-Scores gegenüber Baseline beobachtet. Zwischen der Vamorolon- und der Placebo-Gruppe lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Hedges' g : 0,17; 95 %-KI: [-0,36; 0,71]). Für die Veränderung des BMI (z-Score) zu Woche 24 wurde in der Vamorolon-Gruppe (MW: +0,486; SD: 0,6298) eine Erhöhung des mittleren z-Scores gegenüber Baseline und in der Placebo-Gruppe eine Verringerung (MW: -0,176; SD: 0,4917) beobachtet. Der Unterschied zwischen der Vamorolon- und der Placebo-Gruppe war statistisch signifikant (Hedges' g : 1,27; 95 %-KI: [0,69; 1,86]). Dieser Unterschied ist u. a. darauf zurückzuführen, dass die Patienten unter Vamorolon ein verbessertes Längenwachstum zeigten. Hinzukommt eine Zunahme der Knochenmineralisation, die im Rahmen der Studie VBP15-004 nur für Vamorolon beobachtet werden konnte. Die Studie VBP15-004 wurde außerdem während der COVID-19-Pandemie durchgeführt, wo die bereits immungeschwächten Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie (DMD) vermehrt von den entsprechenden Restriktionen betroffen und in ihrem Bewegungsradius entsprechend eingeschränkt waren, so dass körperliche Bewegung auf ein Minimum reduziert war. Falls die Ursache eines erhöhten BMI für den individuellen Patienten jedoch eine vermehrte Gewichtszunahme darstellen sollte, kann dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch eine Dosisreduktion gemäß der Fachinformation auf Vamorolon 4 mg/kg begegnet werden. Im Rahmen von Expanded Access Studien sowie dem Langzeit-Follow-Up verschiedener klinischer Studien konnte hier eine vergleichbare Wirksamkeit wie für Vamorolon 6 mg/kg bei gleichzeitiger Kontrolle des Körpergewichts gezeigt werden.

Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison

Die Studie VBP15-004 war für den primären Wirksamkeitsendpunkt hinsichtlich des Vergleichs von Vamorolon vs. Placebo gepowert. Dementsprechend erfolgen die Ableitungen des Zusatznutzens basierend auf diesem Vergleich. Die Daten für den Vergleich von Vamorolon vs. Prednison werden ergänzend dargestellt. Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Wirksamkeit von Vamorolon und Prednison für einen Großteil der Analysen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Bei der Körpergröße (z-Score) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vamorolon: In der Prednison-Gruppe verringerte sich der mittlere z-Score der Körpergröße zu Woche 24 (MW: -0,080; SD: 0,3910). Der Unterschied zwischen der Vamorolon- und der Prednison-Gruppe war statistisch signifikant (Hedges' g: 0,65; 95 %-KI: [0,12; 1,19]). Dies zeigt eine schlechtere körperliche Entwicklung der Patienten unter Prednison im Vergleich zu ihren Altersgenossen.

Ergänzender Vergleich Studie VBP15-004 vs. FOR-DMD

Die Aufstehgeschwindigkeit erhöhte sich in allen drei Behandlungsgruppen zu Monat 6 und 12. Die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen waren vergleichbar: So zeigte sich unter Vamorolon sowie unter Deflazacort eine Least Square Mean (LSM)-Veränderung von 0,05 bzw. 0,04 (Monat 6 bzw. 12) und für Prednison eine LSM-Veränderung von 0,04 bzw. 0,04 (Monat 6 bzw. 12). Bei Betrachtung der LSM-Differenz zwischen Vamorolon und Prednison bzw. Deflazacort kein statistisch signifikanter Unterschied. Zusammenfassend zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Aufstehgeschwindigkeit für alle drei Behandlungsgruppen. Gleichzeitig wird hiermit die anhaltende Wirksamkeit von Vamorolon auch über einen längeren Behandlungszeitraum belegt.

Die Gehdistanz über 6 min erhöhte sich in allen drei Behandlungsgruppen zu Monat 6 und 12. Hierbei zeigten sich folgende Ergebnisse: Unter Vamorolon wurde ein Anstieg um 26 bzw. 45 m zu Monat 6 bzw. 12 beobachtet. Unter Prednison betragen die Veränderungen 53 bzw. 54 m und unter Deflazacort 39 m für beide Erhebungszeitpunkte. Zur Kontextualisierung der Ergebnisse ist hier ergänzend auszuführen, dass sich bei Vergleich der Prednison-Gruppen der Studien VBP15-004 und FOR-DMD ein Unterschied von mehr als 10 m zugunsten der Prednison-Gruppe der Studie FOR-DMD zeigte. Außerdem lagen die Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen unterhalb der klinischen Relevanzschwelle. Insgesamt wird hiermit die anhaltende Wirksamkeit von Vamorolon auch über einen längeren Behandlungszeitraum belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Körpergröße (z-Score) konnte ein positiver Effekt von Vamorolon im Vergleich zu den externen Kontrollen gezeigt werden. Zu Monat 12 wiesen die Vamorolon-Patienten ein verbessertes Längenwachstum auf und näherten sich hier den für ihr Alter normalen Werten stärker an. Der mediane z-Score verbesserte sich um 0,29 von Baseline. Im Gegensatz dazu nahm der z-Score für die Körpergröße von Baseline sowohl unter Prednison (-0,47) als auch unter Deflazacort (-0,32) ab. Dies zeigt eine schlechtere körperliche Entwicklung der Patienten unter diesen beiden Glucocorticoiden im Vergleich zu ihren Altersgenossen, was auch dem negativen Einfluss der Klasse der klassischen Glucocorticoide auf die körperliche Entwicklung bei Kindern entspricht. Vamorolon zeigt diesen für klassische Glucocorticoide typischen negativen Einfluss nicht.

Insgesamt lässt sich für Vamorolon basierend auf den Verbesserungen der motorischen patientenrelevanten Endpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität***Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo***

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird die PODCI-Subskala für Zufriedenheit herangezogen. Es zeigten sich numerische Vorteile für Vamorolon, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch begrenzt, da sich eine valide Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei DMD-Patienten als sehr schwierig gestaltet.

Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison

Die Studie VBP15-004 war für den primären Wirksamkeitsendpunkt hinsichtlich des Vergleichs von Vamorolon vs. Placebo gepowert. Dementsprechend erfolgen die Ableitungen des Zusatznutzens basierend auf diesem Vergleich. Die Daten für den Vergleich von Vamorolon vs. Prednison werden ergänzend dargestellt. Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Wirksamkeit von Vamorolon und Prednison für einen Großteil der Analysen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Endpunktkategorie Sicherheit

Insgesamt traten über alle drei Behandlungsarme hinweg ähnlich viele unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades auf, dementsprechend erreichte keiner der durchgeführten Vergleiche statistische Signifikanz. Im Vergleich aller UE, die zu mehr als 10 % in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, traten statistisch signifikant mehr endokrine Erkrankungen bei einer Behandlung mit Vamorolon im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo auf (RR: 8,29; 95 %-KI: [1,11; 62,02]; $p = 0,0395$). Der hierbei am häufigsten auftretende Preferred Term (PT) war der Cushingoid (auch als Cushing-Syndrom bekannt) (RR: 17,59; 95 %-KI: [1,06; 290,99]; $p = 0,0452$). Alle weiteren mit der Anwendung von Glucocorticoiden assoziierten endokrinen Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus traten nicht in relevantem Maße auf. Der Vergleich von Vamorolon mit Prednison zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Milde UE traten mit vergleichbarer Häufigkeit über alle Behandlungsarme hinweg auf. Bei den moderaten UE gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten zwischen Vamorolon und Placebo (RR: 0,46; 95 %-KI: [0,16; 1,32]; $p = 0,1503$). Für den Vergleich von Vamorolon mit Prednison konnte jedoch gezeigt werden, dass moderate UE unter Prednison statistisch signifikant häufiger auftraten (RR: 0,34; 95 %-KI: [0,13; 0,92]; $p = 0,0343$). Ein schweres UE trat nur bei einem einzigen Patienten im Prednison-Arm auf; in den beiden weiteren Behandlungsarmen wurden keine schweren UE beobachtet.

Es gab in keinem Vergleich einen statistisch signifikanten Unterschied bei den milden oder moderaten UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und PT, die mindestens zu 10 % in einem der Behandlungsarme auftraten. Schwere UE traten in keinem Behandlungsarm zu mehr als 5 % auf, es wurde lediglich ein Ereignis als schweres UE im Prednison-Arm berichtet; hierbei handelte es sich um einen schweren Fall von Aggression. Es trat außerdem in keinem der Behandlungsarme ein SUE auf.

Es trat nur ein Therapieabbruch aufgrund von UE auf: Ein Patient im Prednison-Arm brach aufgrund einer Persönlichkeitsveränderung (SOC Psychiatrische Erkrankungen) die Therapie ab.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) von jeglichem Schweregrad sowie von milden AESI war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Hinsichtlich der moderaten AESI zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vamorolon für den Vergleich gegenüber Prednison (RR: 0,10; 95 %-KI: [0,01; 0,73]; $p = 0,0232$). Insbesondere für die Kategorie „Verhaltensprobleme“ wurden numerisch mehr moderate AESI für Prednison berichtet. Ein schweres AESI trat nur bei einem einzigen Patienten im Prednison-Arm auf; in den beiden weiteren Behandlungsarmen wurden keine schweren AESI beobachtet.

Insgesamt ist für Vamorolon basierend auf den Sicherheitsparametern kein Zusatznutzen gegenüber Placebo belegt. Dies ist jedoch grundsätzlich als positiv zu bewerten, da hier eine aktive Intervention mit Placebo verglichen wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. DMD: Duchenne Muskeldystrophie		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die DMD gilt als die häufigste und verheerendste Erkrankung unter den Muskeldystrophien. Sie zeichnet sich phänotypisch durch eine schnell fortschreitende Muskelschwäche und allgemeinen Muskelschwund sowie frühe Morbidität und Mortalität aus, meist aufgrund von respiratorischen oder kardialen Komplikationen. Die durchschnittliche Lebenserwartung von DMD-Patienten mit Atemhilfe liegt bei 31,8 Jahren. Die Erkrankung schreitet rasch fort und ist irreversibel. Erste Anzeichen umfassen motorische Störungen, die im Verlauf der Erkrankung einen Verlust der Gehfähigkeit verursachen. Da nicht durch die Skelettmuskulatur, sondern auch das Herz und die Atemmuskulatur von der Erkrankung betroffen sind, kommen mit Voranschreiten der Erkrankung auch eine Herzinsuffizienz und respiratorische Komplikationen hinzu. Letztere werden durch Verlust der Geh- und später auch der Sitzfähigkeit noch verstärkt. Patienten mit DMD weisen außerdem ein erhöhtes Risiko für Verhaltensstörungen (z. B. Autismus, Angststörungen, Depression), Einschränkungen der psychosozialen Kompetenzen und kognitive Beeinträchtigungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Abwesenheit prophylaktischer und/oder kurativer Therapieoptionen stellt die Verlängerung der Phase, in der die Patienten noch ein hohes Maß an Eigenständigkeit aufweisen, ein wesentliches Behandlungsziel dar. Dies umfasst die Kontrolle und Stabilisierung bzw. Verlangsamung der Krankheitsprogression, die Reduktion von Beschwerden sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Eine kontinuierliche (symptomatische) Behandlung der Patienten ist erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie VBP15-004

VBP15-004 Dimension Endpunkt	Präspezifizierter Vergleich Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Placebo, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens	Ergänzende Darstellung Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Prednison, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität				
Gesamtmortalität	Während der Studie traten keine Todesfälle auf.	Kein Zusatznutzen belegt	Während der Studie traten keine Todesfälle auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Morbidität				
<i>Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity; MCID: 0,023 Aufstehvorgänge/s)</i>				
Verbesserung um MCID	18 (66,7) vs. 7 (25,0) RR: 2,67 [1,33; 5,34]; 0,0057	Beträchtlicher Zusatznutzen	18 (66,7) vs. 22 (73,3) RR: 0,91 [0,65; 1,28]; 0,5861	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	3 (11,1) vs. 11 (39,3) RR: 0,28 [0,09; 0,90]; 0,0332	Geringer Zusatznutzen	3 (11,1) vs. 1 (3,3) RR: 3,33 [0,37; 30,16]; 0,2840	
<i>Gehdistanz über 6 min (6MWT; MCID: 30 m)</i>				
Verbesserung um MCID	9 (42,9) vs. 2 (10,5) RR: 4,07 [1,00; 16,53]; 0,0495	Geringer Zusatznutzen	9 (42,9) vs. 12 (54,5) RR: 0,79 [0,42; 1,47]; 0,4488	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	2 (9,5) vs. 7 (36,8) RR: 0,26 [0,06; 1,10]; 0,0663	Kein Zusatznutzen belegt	2 (9,5) vs. 0 (0) RR: 5,23 [0,27; 102,88]; 0,2766	
<i>Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW; MCID: 0,212 m/s)</i>				
Verbesserung um MCID	14 (56,0) vs. 5 (20,8) RR: 2,69 [1,14; 6,31]; 0,0232	Beträchtlicher Zusatznutzen	14 (56,0) vs. 18 (64,3) RR: 0,87 [0,56; 1,36]; 0,5423	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	1 (4,0) vs. 7 (29,2) RR: 0,14 [0,02; 1,03]; 0,0538	Kein Zusatznutzen belegt	1 (4,0) vs. 1 (3,6) RR: 1,12 [0,07; 16,98]; 0,9349	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VBP15-004 Dimension Endpunkt	Präspezifizierter Vergleich Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Placebo, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens	Ergänzende Darstellung Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Prednison, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
<i>Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB; MCID: 0,035 Aufgaben/s)</i>				
Verbesserung um MCID	19 (73,1) vs. 6 (25,0) RR: 2,92 [1,41; 6,07]; 0,0040	Erheblicher Zusatznutzen	19 (73,1) vs. 21 (77,8) RR: 0,94 [0,69; 1,28]; 0,6919	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	0 (0) vs. 9 (37,5) RR: 0,05 [0,00; 0,79]; 0,0339	Beträchtlicher Zusatznutzen	0 (0) vs. 1 (3,7) RR: 0,35 [0,01; 8,12]; 0,5095	
<i>Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA; MCID: 2,32 Punkte)</i>				
Verbesserung um MCID	15 (57,7) vs. 3 (12,0) RR: 4,81 [1,58; 14,61]; 0,0056	Erheblicher Zusatznutzen	15 (57,7) vs. 17 (60,7) RR: 0,95 [0,61; 1,48]; 0,8217	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	0 (0) vs. 4 (25) RR: 0,11 [0,01; 1,89]; 0,1272	Kein Zusatznutzen belegt	0 (0) vs. 0 (0) RR: n.d.	
<i>PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit (MCID: 15 %)</i>				
Verbesserung um MCID	2 (7,4) vs. 3 (10,7) RR: 0,69 [0,13; 3,82]; 0,6721	Kein Zusatznutzen belegt	2 (7,4) vs. 9 (30,0) RR: 0,25 [0,06; 1,04]; 0,0572	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	4 (14,8) vs. 5 (17,9) RR: 0,83 [0,25; 2,77]; 0,7611	Kein Zusatznutzen belegt	4 (14,8) vs. 3 (10,0) RR: 1,48 [0,36; 6,03]; 0,5832	
<i>PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität (MCID: 15 %)</i>				
Verbesserung um MCID	1 (3,7) vs. 3 (11,1) RR: 0,33 [0,04; 3,01]; 0,3276	Kein Zusatznutzen belegt	1 (3,7) vs. 4 (13,3) RR: 0,28 [0,03; 2,33]; 0,2382	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	1 (3,7) vs. 2 (7,4) RR: 0,50 [0,05; 5,19]; 0,5616	Kein Zusatznutzen belegt	1 (3,7) vs. 1 (3,3) RR: 1,11 [0,07; 16,91]; 0,9395	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VBP15-004 Dimension Endpunkt	Präspezifizierter Vergleich Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Placebo, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens	Ergänzende Darstellung Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Prednison, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
<i>PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit (MCID: 15 %)</i>				
Verbesserung um MCID	4 (16,7) vs. 5 (19,2) RR: 0,87 [0,26; 2,85]; 0,8140	Kein Zusatznutzen belegt	4 (16,7) vs. 9 (30,0) RR: 0,56 [0,19; 1,59]; 0,2718	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	3 (12,5) vs. 7 (26,9) RR: 0,46 [0,14; 1,59]; 0,2228	Kein Zusatznutzen belegt	3 (12,5) vs. 6 (20,0) RR: 0,63 [0,17; 2,24]; 0,4709	
<i>PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden (MCID: 15 %)</i>				
Verbesserung um MCID	3 (11,1) vs. 4 (14,3) RR: 0,78 [0,19; 3,16]; 0,7251	Kein Zusatznutzen belegt	3 (11,1) vs. 7 (23,3) RR: 0,48 [0,14; 1,66]; 0,2442	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	7 (25,9) vs. 5 (17,9) RR: 1,45 [0,52; 4,02]; 0,4731	Kein Zusatznutzen belegt	7 (25,9) vs. 5 (16,7) RR: 1,56 [0,56; 4,33]; 0,3973	
<i>Globale Funktionsskala des PODCI (MCID: 15 %)</i>				
Verbesserung um MCID	1 (4,2) vs. 4 (15,4) RR: 0,27 [0,03; 2,26]; 0,2272	Kein Zusatznutzen belegt	1 (4,2) vs. 2 (6,7) RR: 0,63 [0,06; 6,49]; 0,6938	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	0 (0) vs. 4 (15,4) RR: 0,12 [0,01; 2,12]; 0,1477	Kein Zusatznutzen belegt	0 (0) vs. 6 (20,0) RR: 0,10 [0,01; 1,61]; 0,1034	
<i>Körpergröße z-score</i>				
Veränderung von Baseline	LSM Differenz: 0,0557 [-0,1171; 0,2284]; 0,5242 Hedges' g: 0,17 [-0,36; 0,71]	Kein Zusatznutzen belegt	LSM Differenz: 0,2195 [0,0479; 0,3911]; 0,0127 Hedges' g: 0,65 [0,12; 1,19]	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VBP15-004 Dimension Endpunkt	Präspezifizierter Vergleich Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Placebo, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens	Ergänzende Darstellung Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Prednison, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
BMI z-score				
Veränderung von Baseline	LSM Differenz: 0,6826 [0,3985; 0,9666]; < 0,0001 Hedges' g: 1,27 [0,69; 1,86]	Kein Zusatznutzen belegt	LSM Differenz: 0,1071 [-0,1723; 0,3866]; 0,4489 Hedges' g: 0,2 [-0,33; 0,72]	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
PODCI-Subskala für Zufriedenheit (MCID: 15 %)				
Verbesserung um MCID	1 (4,3) vs. 4 (17,4) RR: 0,25 [0,03; 2,07]; 0,1986	Kein Zusatznutzen belegt	1 (4,3) vs. 5 (17,9) RR: 0,24 [0,03; 1,94]; 0,1821	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Verschlechterung um MCID	6 (26,1) vs. 4 (17,4) RR: 1,50 [0,49; 4,62]; 0,4801	Kein Zusatznutzen belegt	6 (26,1) vs. 8 (28,6) RR: 0,91 [0,37; 2,25]; 0,8435	
Sicherheit				
Patienten mit ≥ 1 UE, unabhängig des Schweregrades (für Analysen auf SOC-/PT-Basis: mind. 10 % in einem Behandlungsarm)				
Patienten mit ≥ 1 UE	25 (89,3) vs. 23 (79,3) RR: 1,13 [0,90; 1,41]; 0,3039	Kein Zusatznutzen belegt	25 (89,3) vs. 26 (83,9) RR: 1,06 [0,87; 1,30]; 0,5413	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
SOC Endokrine Erkrankungen	8 (28,6) vs. 1 (3,4) RR: 8,29 [1,11; 62,02]; 0,0395	Kein Zusatznutzen belegt	Nicht statistisch signifikant ^b	
PT Cushingoid	8 (28,6) vs. 0 (0) RR: 17,59 [1,06; 290,99]; 0,0452	Kein Zusatznutzen belegt	Nicht statistisch signifikant ^b	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VBP15-004 Dimension Endpunkt	Präspezifizierter Vergleich Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Placebo, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens	Ergänzende Darstellung Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Prednison, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
<i>Patienten mit ≥ 1 UE (mild; für Analysen auf SOC-/PT-Basis: mind. 10 % in einem Behandlungsarm)</i>				
Patienten mit ≥ 1 UE (mild)	25 (89,3) vs. 21 (72,4) RR: 1,23 [0,95; 1,60]; 0,1126	Kein Zusatznutzen belegt	25 (89,3) vs. 25 (80,6) RR: 1,11 [0,89; 1,37]; 0,3534 ^b	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
<i>Patienten mit ≥ 1 UE (moderat; für Analysen auf SOC-/PT-Basis: mind. 10 % in einem Behandlungsarm)</i>				
Patienten mit ≥ 1 UE (moderat)	4 (14,3) vs. 9 (31,0) RR: 0,46 [0,16; 1,32]; 0,1503	Kein Zusatznutzen belegt	4 (14,3) vs. 13 (41,9) RR: 0,34 [0,13; 0,92]; 0,0343 ^b	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vamorolon; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
<i>Patienten mit ≥ 1 UE (schwer; für Analysen auf SOC-/PT-Basis: mind. 10 % in einem Behandlungsarm)</i>				
Patienten mit ≥ 1 UE (schwer)	0 (0) vs. 0 (0) RR: N/A	Kein Zusatznutzen belegt	0 (0) vs. 1 (3,2) RR: 0,37 [0,02; 8,68]; 0,5351 ^b	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
<i>Patienten mit ≥ 1 SUE</i>				
Patienten mit ≥ 1 SUE	0 (0) vs. 0 (0) RR: NA	Kein Zusatznutzen belegt	0 (0) vs. 0 (0) RR: NA ^b	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VBP15-004 Dimension Endpunkt	Präspezifizierter Vergleich Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Placebo, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens	Ergänzende Darstellung Vamorolon (6 mg/kg/Tag) vs. Prednison, n (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
<i>Patienten mit ≥ 1 AESI</i>				
Patienten mit ≥ 1 AESI	22 (78,6) vs. 20 (69,0) RR: 1,14 [0,83; 1,56]; 0,4119	Kein Zusatznutzen belegt	22 (78,6) vs. 24 (77,4) RR: 1,01 [0,77; 1,33]; 0,9150 ^b	Kein statistisch signifikanter Unterschied mit Ausnahme der moderaten AESI zugunsten von Vamorolon; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
Patienten mit ≥ 1 AESI (mild)	22 (78,6) vs. 19 (65,5) RR: 1,20 [0,86; 1,66]; 0,2766	Kein Zusatznutzen belegt	22 (78,6) vs. 23 (74,2) RR: 1,06 [0,80; 1,41]; 0,6921 ^b	
Patienten mit ≥ 1 AESI (moderat)	1 (3,6) vs. 5 (17,2) RR: 0,21 [0,03; 1,66]; 0,1386	Kein Zusatznutzen belegt	1 (3,6) vs. 11 (35,5) RR: 0,10 [0,01; 0,73]; 0,0232 ^b	
Patienten mit ≥ 1 AESI (schwer)	0 (0) vs. 0 (0) RR: NA	Kein Zusatznutzen belegt	0 vs. 1 (3,2) RR: 0,37 [0,02; 8,68]; 0,5351 ^b	
<i>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE</i>				
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	0 (0) vs. 0 (0) RR: NA	Kein Zusatznutzen belegt	0 vs. 1 (3,2) RR: 0,37 [0,02; 8,68]; 0,5351 ^b	Kein statistisch signifikanter Unterschied; die Studie war für den Vergleich von Vamorolon vs. Placebo gepowert. ^a
<p>a: Die Studie VBP15-004 war für den primären Wirksamkeitsendpunkt hinsichtlich des Vergleichs von Vamorolon vs. Placebo gepowert. Dementsprechend erfolgen die Ableitungen des Zusatznutzens basierend auf diesem Vergleich. Die Daten für den Vergleich von Vamorolon vs. Prednison werden ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Vergleich Prednison vs. Placebo nicht statistisch signifikant basierend auf dem RR.</p> <p>6MWT: 6 Minute-Walk-Test (6 Minuten Gehstest); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); NA: Not available (nicht verfügbar); NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wesentliche klinisch relevante Vorteile von Vamorolon konnten in der pivotalen Studie VBP15-004 für folgende patientenrelevante Morbiditäts-Parameter gezeigt werden:

- Verbesserung der Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity),
- Verlängerung der Gehdistanz über 6 min (6MWT),
- Verbesserung der Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW),
- Erhöhung der Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) sowie
- Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit (erhoben mittels NSAA).

Neben der deutlichen und klinisch relevanten Verbesserung der motorischen Fähigkeiten zeichnet sich Vamorolon außerdem durch ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aus. So traten im Rahmen der doppelblinden Phase der pivotalen Studie z. B. keine Therapieabbrüche aufgrund von UE, schwere UE oder SUE unter Vamorolon auf, und die beobachteten Nebenwirkungen waren zum Großteil von einem milden Schweregrad.

Aus Sicht von Santhera ergibt sich unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen für Vamorolon ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit DMD ab 4 Jahren.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die DMD gilt mit einer globalen Geburtsprävalenz von 1 pro 5050 männlichen Lebendgeburten als die häufigste und verheerendste Erkrankung unter den Muskeldystrophien. Die Erkrankung ist durch Mutationen des Dystrophin-Gens gekennzeichnet, welche einen Mangel oder eine Dysfunktionalität des Proteins Dystrophin bedingen. Als Strukturprotein im Zytoskelett ist Dystrophin für die Stärke, Stabilität und Funktionalität der Muskelfasern essenziell. Insgesamt zeigt sich ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der Muskeldegeneration und der darauffolgenden Regeneration. Muskelfasern gehen kontinuierlich verloren und werden durch Binde- und Fettgewebe ersetzt, was in einem kontinuierlichen Verlust der Muskelfunktion sämtlicher Muskeln im Körper resultiert. Ein Mangel an Dystrophin führt zu schnell fortschreitender Muskelschwäche und allgemeinem Muskelschwund sowie zu früher Morbidität und Mortalität, meist aufgrund von respiratorischen oder kardialen Komplikationen.

Der Verlauf ist schnell fortschreitend und irreversibel. Erste Symptome werden meist ab einem Alter von 1 – 2 Jahren wahrgenommen. Zu den initialen Symptomen gehören ein verspäteter Beginn des Gehens, Schwierigkeiten beim Laufen und Treppensteigen sowie häufige Stürze. Aufgrund der unauffälligen Symptomatik bleibt die Erkrankung häufig über einen längeren Zeitraum unerkannt und die Diagnosestellung erfolgt erst später. In Deutschland sind DMD-Patienten bei Diagnose durchschnittlich 3,5 Jahre alt. Die durchschnittliche Lebenserwartung von DMD-Patienten mit Atemhilfe liegt bei 31,8 Jahren. Die DMD wird X-chromosomal vererbt, weshalb fast ausschließlich Jungen betroffen sind. Etwa ein Drittel der Fälle kann auf eine Spontanmutation zurückgeführt werden. Im Verlauf der Erkrankung führt die fortschreitende Muskelschwäche zur Manifestation orthopädischer, respiratorischer und kardialer Komplikationen. Bedeutende Einschnitte im Krankheitsverlauf sind für die Patienten der Verlust der Gehfähigkeit, der Verlust der Fähigkeit, die Arme über den Kopf zu heben, der Verlust der selbstständigen Nahrungsaufnahme und der Beginn der assistierten Beatmung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der fortschreitende Charakter der DMD führt über die Zeit zu einem vermehrten Auftreten von Komplikationen, welche die Lebenserwartung deutlich einschränken. Die häufigsten Todesursachen bei DMD-Patienten sind kardiale Komplikationen (41,9 %) und Lungenversagen (38,0 %). Zu weiteren Todesursachen gehören Infektionen, Schlaganfälle, verletzungsbedingte Lungenembolien und gastrointestinale Komplikationen. Ohne Interventionen versterben DMD-Patienten bereits vor dem 20. Lebensjahr. Die inzwischen verfügbaren Therapieoptionen haben zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung beigetragen, sodass Patienten mit Atemhilfen im Durchschnitt 31,8 Jahre alt werden. Es wird davon ausgegangen, dass betroffene Kinder, die heutzutage geboren werden, voraussichtlich ein Alter von über 40 Jahren erreichen. Eine Verlängerung der Phase, in der die Patienten noch ein hohes Maß an Eigenständigkeit aufweisen, ist somit ein wesentliches Behandlungsziel.

Darüber hinaus zeigen Studien, dass Dystrophin und dessen Isoformen eine wichtige Rolle im zentralen Nervensystem übernehmen und ein Mangel die Gehirnentwicklung beeinflussen kann. Patienten mit DMD haben ein erhöhtes Risiko für Verhaltensstörungen (u. a. Autismus, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung, Angststörungen und Depression), Einschränkungen der psychosozialen Kompetenzen und kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Der Intelligenzquotient von DMD-Patienten befindet sich eine Standardabweichung unterhalb der Norm und bei bis zu 30 % der Patienten liegt eine geistige Behinderung mit einem Intelligenzquotienten von unter 70 vor. Neben Problemen in der Schule sind diese Einschränkungen auch mit einer verminderten Teilnahme an sozialen Aktivitäten assoziiert.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQOL) von DMD-Patienten ist im Vergleich zu gesunden Kindern und Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen signifikant verringert. Dabei ist die physische Domäne der HRQOL deutlich stärker betroffen als die psychosoziale Domäne. Das Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer weiteren Verringerung der HRQOL assoziiert. Die Erkrankung erfordert eine zunehmende Betreuung und Pflege des Kindes, welche meist durch die Eltern erbracht werden. Diese zusätzliche Belastung hat einen großen Einfluss auf den privaten und beruflichen Alltag der Eltern und kann deren psychische und physische Gesundheit beeinträchtigen. Es lässt sich festhalten, dass die DMD sowohl auf die Lebensqualität der Patienten als auch ihre Angehörigen einen starken Einfluss hat. Im Laufe der Erkrankung verlieren die Patienten zunehmend ihre Selbstständigkeit und die Teilnahme an sozialen Aktivitäten verringert sich. Die Patienten werden sich bereits von einem jungen Alter an ihrer Erkrankung und deren Folgen immer mehr bewusst.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aktuell verfügbare Behandlungsoptionen

Bis heute existiert keine kurative Behandlung, welche die DMD verhindern oder heilen kann. Therapieziele bei der Behandlung von DMD-Patienten sind somit die Kontrolle und Stabilisierung bzw. Verlangsamung der Krankheitsprogression, die Reduktion von Beschwerden sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Dies erfordert eine kontinuierliche und lebenslange Behandlung.

Die Behandlung mit Glucocorticoiden ist der derzeitige pharmakologische Standard in Europa, obwohl diese nicht über eine entsprechende Zulassung im Indikationsgebiet verfügen. Eine kontinuierliche Behandlung mit Glucocorticoiden wird meist im Alter von 4 – 8 Jahren begonnen, wenn die Patienten den Höchststand ihrer motorischen Fähigkeiten erreichen. Dies ermöglicht eine Verlangsamung der Muskeldegeneration, wodurch sich die gehfähige Phase um etwa 2 – 5 Jahre verlängert. Darüber hinaus ist die Behandlung mit Glucocorticoiden mit einer Verbesserung der Muskelkraft, der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie der pulmonalen und kardialen Funktion assoziiert. Die Behandlung mit Glucocorticoiden sollte auch nach Verlust der Gehfähigkeit fortgesetzt werden, jedoch geht die Langzeitbehandlung mit einer Kumulation erheblicher Nebenwirkungen einher. Darunter fallen verringerte Körpergröße aufgrund von Wachstumsstörungen, Verzögerung der Pubertät, Gewichtszunahme, Verhaltensveränderungen, Frakturen aufgrund verringerter Knochendichte, cushingoides Aussehen, Katarakt und Insulinresistenz. Mit steigendem Alter der DMD-Patienten zeigt sich eine Abnahme der Nutzung von Glucocorticoiden. Als Hauptgrund, warum eine Glucocorticoidtherapie nicht fortgesetzt wurde, gaben 65,2 % der befragten Patienten bzw. Erziehungsberechtigten Probleme mit Nebenwirkungen an.

Das aktuell einzige spezifisch für DMD aufgrund einer Nonsense-Mutation für gehfähige Patienten zugelassene Arzneimittel in der EU ist der Exon-Skipper Ataluren. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) hat jedoch eine Negative Opinion hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Zulassung ausgesprochen; zum aktuellen Zeitpunkt läuft hier das Widerspruchsverfahren. Ataluren ist derzeit nur in wenigen Ländern verfügbar. In Deutschland befindet es sich nicht auf dem Markt, kann jedoch den Patienten mittels Einzelimport nach § 73 Abs. 3 Arzneimittel-Gesetz (AMG) verschrieben werden. Das Arzneimittel ermöglicht die Herstellung von Dystrophin in voller Länge, wodurch die Muskelfunktion über einen kurzen Zeitraum stabilisiert und die Krankheitsprogression verzögert werden kann. Die Einnahme von Ataluren geht in der Regel mit leicht bis mäßig schwer ausgeprägten Nebenwirkungen einher. Ataluren ist in der EU für gehfähige Kinder mit einer Nonsense-Mutation ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen. Bei nicht-gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen. Der Anteil der Zielpopulation in der Gesamtpopulation aller DMD-Patienten ist somit sehr klein. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geht in der Nutzenbewertung von Ataluren vom 2. März 2015 von einem Anteil von 11,67 % in Bezug auf alle DMD-Patienten aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vamorolon

Vamorolon ist ein dissoziatives Corticosteroid und Glucocorticoid-Rezeptor (GR)-Agonist und stellt eine neue Behandlungsoption für DMD-Patienten unabhängig von der vorliegenden Art der Mutation dar. Vamorolon unterscheidet sich von den klassischen Glucocorticoiden durch seine chemische Struktur, seinen Wirkmechanismus und seine physiologischen Wirkungen.

Bei Vamorolon sind vier Funktionen derzeit bekannt, in denen es sich von den klassischen Glucocorticoiden unterscheidet: Die 1) Transaktivierung von GR-Zielgenen ist bei Vamorolon aufgrund der veränderten Molekularstruktur reduziert. Diese weist in der 11 β -Position statt einer Hydroxylgruppe eine Δ 9,11-Doppelbindung auf. Dies macht Vamorolon im Gegensatz zu klassischen Glucocorticoiden zu einem selektiven GR-Agonisten, wodurch die Transaktivierung von Genen, die mit Glucocorticoid-bedingten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden, verringert wird. Gleichzeitig wird durch Vamorolon die 2) GR-vermittelte Transrepressionsaktivität, die für die antiinflammatorische Wirkung erforderlich ist, aufrechterhalten. Es liegt eine Verringerung der Expression des NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) und der darüber vermittelten Entzündungsaktivität vor. Des Weiteren schützt Vamorolon die 3) Plasmamembran der Zellen effektiv vor physikalischen Schäden. Dies ist insbesondere für Dystrophin-defiziente Zellen relevant, da hier die Plasmamembran von Natur aus instabil ist. Während die klassischen Glucocorticoide MR-Agonisten sind, ist Vamorolon ein 4) Mineralcorticoid-Rezeptor (MR)-Antagonist. Die MR-Antagonisten (wie z. B. Eplerenon) werden zur Behandlung von Herzinsuffizienz und Bluthochdruck eingesetzt und verlangsamen nachweislich das Fortschreiten der Herzerkrankung bei DMD-Patienten. Studien in Mäusen weisen zudem darauf hin, dass MR-Antagonisten unabhängig von den GR-Signalwegen auch antiinflammatorische und membranstabilisierende Wirkungen haben können.

Mit Vamorolon als Repräsentant einer neu etablierten pharmakologischen Klasse dissoziativer Corticosteroide mit einem neuartigen Wirkmechanismus steht eine neue Therapie für DMD-Patienten zur Verfügung. Vamorolon stellt eine relevante Therapieoption dar, welche bereits beim initialen Krankheitsbeginn im frühen Kindesalter begonnen werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren.	2063 – 2593
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DMD: Duchenne Muskeldystrophie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren.	Patienten mit DMD ab 4 Jahren	Beträchtlich	2063 – 2593
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DMD: Duchenne Muskeldystrophie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren.	42.126,91 € – 140.423,02 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
DMD: Duchenne Muskeldystrophie

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren.	Nicht zutreffend.	---	---

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
DMD: Duchenne Muskeldystrophie

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Gemäß der Fachinformation von Vamorolon bestehen folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Die Behandlung mit Vamorolon sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von DMD eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht (KG) einmal täglich bei Patienten mit einem KG bis zu 40 kg. Bei Patienten mit einem KG über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit kann die tägliche Dosis auf 4 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag heruntertitriert werden. Die Patienten sollten mit der höchsten verträglichen Dosis innerhalb des Dosisbereichs behandelt werden. Die Dosis von Vamorolon darf nicht abrupt reduziert werden, wenn die Behandlung bereits länger als eine Woche erfolgt ist. Eine Dosisreduzierung muss schrittweise über mehrere Wochen erfolgen, und zwar um jeweils etwa 20 % gegenüber der vorherigen Dosisstufe. Die Dauer der einzelnen Reduzierungsschritte richtet sich nach der individuellen Verträglichkeit.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Tagesdosis für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung beträgt 2 mg/kg/Tag für Patienten bis zu 40 kg KG und 80 mg für Patienten mit einem KG von 40 kg und mehr. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Vamorolon behandelt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vamorolon bei Kindern unter 4 Jahren ist nicht erwiesen.

Vamorolon ist zum Einnehmen bestimmt und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Suspension zum Einnehmen muss vor der Einnahme durch Schütteln der Flasche redispersiert werden. Zum Abmessen der Dosis von Vamorolon in ml sollte nur die mit dem Arzneimittel mitgelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Nachdem die entsprechende Dosis in die Applikationsspritze aufgezogen wurde, sollte sie direkt in den Mund verabreicht werden. Anschließend sollte die Applikationsspritze auseinandergenommen, unter fließendem kaltem Leitungswasser gespült und an der Luft getrocknet werden. Sie sollte bis zur nächsten Verwendung im Umkarton aufbewahrt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Applikationsspritze kann bis zu 45 Tage lang verwendet werden, dann sollte sie entsorgt und die zweite in der Packung enthaltene Applikationsspritze verwendet werden.

Gegenanzeigen für die Anwendung sind eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, eine schwere Leberfunktionsstörung sowie die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen in den 6 Wochen vor Beginn und während der Behandlung.

Im Hinblick auf besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung enthält die Fachinformationen weiterführende Informationen u. a. hinsichtlich des Risikos einer Nebenniereninsuffizienz, der Umstellung von einer Behandlung mit Glucocorticoiden auf Vamorolon sowie bezüglich Impfungen.

Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bei gleichzeitiger Anwendung in Kombination mit MR-Antagonisten, starken Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitoren sowie starken Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-Induktoren zu beachten.

Vamorolon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Vamorolon aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Vamorolon eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Vamorolon unterbrochen werden.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für Vamorolon 6 mg/kg/Tag sind cushingoide Gesichtszüge (28,6 %), Erbrechen (14,3 %), Gewichtszunahme (10,7 %) und Reizbarkeit (10,7 %). Bei diesen Reaktionen handelt es sich um dosisabhängige Reaktionen, die in der Regel in den ersten Behandlungsmonaten gemeldet werden und sich im Laufe der Zeit bei kontinuierlicher Behandlung verringern oder stabilisieren. Vamorolon führt zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die mit der Dosis und der Behandlungsdauer korreliert. Eine akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise) ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die in Zeiten von erhöhtem Stress auftreten kann oder wenn die Vamorolon-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird.