

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vamorolon (AGAMREE®)

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD)
bei Patienten ab 4 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	41
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	42
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	43
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	44
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	52
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	53
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	53
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	57
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	57
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	58
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Identifizierte Studien für die Prävalenz und Inzidenz von DMD in Deutschland.....	18
Tabelle 3-2: Herleitung der DMD-Prävalenz in Deutschland.....	20
Tabelle 3-3: Herleitung der DMD-Geburtsprävalenz in Deutschland	21
Tabelle 3-4: Entwicklung der DMD-Prävalenz und -Geburtsprävalenz in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre	22
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-6: Herleitung der DMD-Prävalenz in Deutschland – GKV	23
Tabelle 3-7: Herleitung der DMD-Geburtsprävalenz in Deutschland – GKV.....	24
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	25
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	40
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	41
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	41
Tabelle 3-17: Dosierungstabelle.....	44
Tabelle 3-18: Nebenwirkungen.....	50
Tabelle 3-19: Sicherheitsbedenken	54
Tabelle 3-20: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	54
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	55
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	58

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittel-Gesetz
Array-CGH	Array-Based Comparative Genomic Hybridization
BMD	Becker Muskeldystrophie
Ca ²⁺	Calcium
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrom P450
DAPC	Dystrophin-assoziiertes Proteinkomplex
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HRQOL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MR	Mineralcorticoid-Rezeptor
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
PASS	Post-Authorization Safety Study
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
UGT	Uridin Diphosphat Glycosyltransferase
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 [1; 2]. 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 [3].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 25.01.2023 (Vorgangsnummer: 2022-B-306) stattgefunden [4]. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug ist die Bestimmung der zVT gemäß gesetzlichen Bestimmungen nicht relevant.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden das SGB V, die VerfO des G-BA und die Bestätigung der Orphan Drug Designation bzw. deren Bestätigung als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation. 17 α ,21-dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4,9(11)-triene-3,20-dione for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. Orphan Maintenance Assessment Report - Agamree (vamorolone) - Treatment of Duchenne muscular dystrophy - EU/3/14/1309.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-306.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) gilt mit einer globalen Geburtsprävalenz von 1 pro 5050 männlichen Lebendgeburten als die häufigste und verheerendste Erkrankung unter den Muskeldystrophien [1; 2]. 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 [3]. 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 [4; 5]. Die durchschnittliche Lebenserwartung von DMD-Patienten mit Atemhilfe liegt bei 31,8 Jahren [6]. Die DMD wird X-chromosomal vererbt, weshalb fast ausschließlich Jungen betroffen sind. Etwa ein Drittel der Fälle kann auf eine Spontanmutation zurückgeführt werden [7].

Der Verlauf der DMD ist schnell fortschreitend und irreversibel [1]. Erste Symptome werden meist ab einem Alter von 1 – 2 Jahren wahrgenommen [1; 8]. Zu den initialen Symptomen gehören ein verspäteter Beginn des Gehens, Schwierigkeiten beim Laufen und Treppensteigen sowie häufige Stürze [1; 9]. 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 [10]. Im Verlauf der Erkrankung führt die fortschreitende Muskelschwäche zur Manifestation orthopädischer, respiratorischer und kardialer Komplikationen [9]. 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 [11].

Genetik

Das Dystrophin-Gen befindet sich auf dem X-Chromosom an der Position Xp21 [12]. Es setzt sich aus 79 Exons zusammen und erstreckt sich über 2,4 Millionen Basenpaare, womit es das größte bekannte Gen im menschlichen Körper ist [13]. Das Dystrophin-Gen kodiert für das Protein Dystrophin [14]. Für die DMD sind Mutationen am Dystrophin-Gen verantwortlich, bei denen es sich am häufigsten um Deletionen (60 – 80 %), gefolgt von Duplikationen (7 – 11 %) und kleineren Mutationen (10 – 30 %) wie z. B. Nonsense- oder Splice-Mutationen handelt [13].

Bei zwei Drittel der Patienten wird die Mutation von der Mutter vererbt, bei dem anderen Drittel handelt es sich um eine Spontanmutation [15]. Bei Spontanmutationen kann teilweise das Phänomen des sogenannten „Keimbahnmosaiks“ beobachtet werden [16]. Dies bedeutet, dass auch bei der Mutter eines betroffenen Kindes, die selbst keine Trägerin der Mutation ist, bei jeder weiteren Schwangerschaft eine Wahrscheinlichkeit von 10 – 15 % besteht, dass das neugeborene Kind die Mutation trägt [15].

Pathogenese

Dystrophin ist ein Strukturprotein mit 3685 Aminosäuren und einer Molekulargröße von 427 kDa [13]. Dystrophin bildet gemeinsam mit weiteren Proteinen den Dystrophin-assoziierten Proteinkomplex (DAPC), welcher als physische Verbindung zwischen dem Zytoskelett des Sarkolemms und der extrazellulären Matrix dient [17]. Für die strukturelle Integrität und kontraktile Aktivität von Muskelzellen ist DAPC somit essenziell. Bei der DMD liegt ein Mangel an Dystrophin vor, was zu vielfältigen Folgen in der Muskelzelle führt und weitreichende Konsequenzen für die Funktion der Muskulatur hat [18].

Der Mangel an Dystrophin geht mit einem Abbau von DAPC einher, wodurch die strukturelle Integrität des Sarkolemms beschädigt wird [18]. Das Sarkolemm wird somit anfälliger für Verletzungen, die infolge der mechanischen Beanspruchung von Muskelkontraktionen auftreten [17; 18]. Diese Verletzungen führen zu einer erhöhten Permeabilität des Sarkolemms für Calcium (Ca^{2+}) [17]. Dadurch kommt es zu einer übermäßigen Ca^{2+} -Akkumulation, welche auch innerhalb der Mitochondrien erfolgt und in mitochondrialer Dysfunktion resultiert [18; 19]. Die Akkumulation von Ca^{2+} löst nekrotische Prozesse aus und trägt damit direkt zur Muskeldegeneration bei. Darüber hinaus ist die Produktion freier Radikale und somit der oxidative Stress im dystrophischen Muskel deutlich erhöht. Gleichzeitig ist die Fähigkeit zum Umgang mit oxidativem Stress aufgrund reduzierter Glutathion-Level eingeschränkt. Aufgrund der Beteiligung von Dystrophin an der Vasodilatation führt ein Mangel des Proteins zu einer funktionellen Ischämie in den Muskeln [18].

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 resultiert [17]. Von diesem Prozess sind sämtliche Muskeln im Körper betroffen, inklusive der Atem- und Herzmuskulatur. Somit geht die DMD neben Einschränkungen im Bewegungsapparat auch mit respiratorischen und kardialen Komplikationen einher [9].

Klinische Aspekte

Verlauf der Erkrankung

Der Verlauf der DMD ist durch eine fortschreitende Muskeldegeneration gekennzeichnet, welche proximal zu distal verläuft [9]. Der Krankheitsverlauf wird in fünf Phasen eingeteilt [20]. In der präsymptomatischen Phase können bereits häufig Entwicklungsstörungen beobachtet werden, welche sich in einem verzögerten Beginn des Gehens und des Sprechens äußern [9]. Ab ungefähr dem 1. Lebensjahr befinden sich die Patienten in der frühen gehfähigen Phase. Hier treten erste motorische Anzeichen auf, die durch die Schwäche der Becken- und Schultergürtelmuskulatur bedingt sind [20]. Darunter fallen ein positives Gowers-Zeichen, „Watschelgang“ und „Zehenspitzenengang“ [9]. Ab dem 4. Lebensjahr kommt es in der späten gehfähigen Phase zu zunehmenden Einschränkungen in der Beweglichkeit der Gelenke, welche vor allem die unteren Extremitäten betreffen. Dies äußert sich in einem Verlust der Streckfähigkeit in den Hüft- und Kniegelenken sowie in Einschränkungen der Adduktion der Hüftgelenke und Dorsalextension der Sprunggelenke [20]. Dadurch wird der Gang zunehmend mühsamer und die Patienten verlieren beispielsweise die Fähigkeit des Treppensteigens sowie des selbstständigen Aufstehens vom Boden [9]. In einem Alter von 10 Jahren haben bereits 30 % der Patienten ihre Gehfähigkeit verloren und sind auf die Nutzung eines Rollstuhls angewiesen [20; 21]. In der frühen nicht-gehfähigen Phase ist es den Patienten anfangs noch möglich, den Rollstuhl selbst zu bewegen, mit der Zeit nimmt jedoch die schulterstabilisierende Muskulatur zu stark ab [9]. Etwa ein Jahr nach dem Gehverlust entsteht durch die Abnahme der rumpfstabilisierenden Muskulatur häufig eine Skoliose [9; 20]. Parallel dazu führt die Schwächung der Atemmuskulatur zu respiratorischer Insuffizienz [20]. In der späten nicht-gehfähigen Phase sind die Patienten vollständig pflegebedürftig. Im Laufe der Zeit wird die Körperhaltung und Sitzfähigkeit durch die fehlende Rumpfstabilität und die fortschreitende Skoliose stark eingeschränkt [9; 20]. In dieser Phase steigt auch das Risiko für respiratorische Komplikationen beträchtlich an [9].

Im Krankheitsverlauf entwickelt sich bei vielen Patienten durch den Mangel an Dystrophin im Herzen eine Kardiomyopathie [3]. Der Zeitpunkt der Entwicklung kardialer Komplikationen sowie deren Ausmaß sind individuell unterschiedlich [20; 22]. Im Durchschnitt sind die Patienten bei der Manifestation einer Kardiomyopathie zwischen 12,7 und 15,8 Jahren alt [21].

Darüber hinaus zeigen Studien, dass Dystrophin und dessen Isoformen eine wichtige Rolle im zentralen Nervensystem übernehmen und ein Mangel die Gehirnentwicklung beeinflussen kann [23; 24]. 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 [25-27]. 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 [23; 26]. Neben Problemen in der Schule sind diese Einschränkungen auch mit einer verminderten Teilnahme an sozialen Aktivitäten assoziiert [28; 29].

Weibliche Mutationsträgerinnen zeigen üblicherweise keine Symptome. Bei 2,5 – 19,0 % der Frauen und Mädchen liegt jedoch eine Schädigung der Skelettmuskulatur vor. Des Weiteren wird bei 7,3 – 16,7 % der Mutationsträgerinnen eine dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert [30]. Die klinische Manifestation tritt bei den Patientinnen in einem Alter von 2 – 47 Jahren auf, am häufigsten liegt der Beginn jedoch in der Pubertät [31]. Die Krankheits schwere ist im Vergleich zu den männlichen Patienten meist deutlich geringer, wobei auch Einzelfälle mit einem vergleichbar schwerwiegenden Krankheitsverlauf berichtet wurden [9]. Bei der Behandlung von weiblichen Mutationsträgerinnen mit klinischer Manifestation wird in der Regel den Leitlinien für die männlichen DMD-Patienten gefolgt [30].

Diagnose

Der sequenzielle Diagnoseprozess der DMD wird meist in der frühen gehfähigen Phase durch das Auftreten erster motorischer Symptome ausgelöst. Auch der Nachweis erhöhter Spiegel an Kreatinkinasen oder Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase) im Blut bieten einen Anlass für nähere Untersuchungen [3], da diese ein Indiz für Verletzungen im Sarkolemm sind [18]. Die DMD-Diagnose sollte unabhängig von der Familienanamnese in Betracht gezogen und von einem Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen betreut werden [3; 9].

Im ersten Schritt des Diagnoseprozesses wird nach Deletionen oder Duplikationen im Dystrophin-Gen anhand der MLPA-Methode (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) oder mittels Array-CGH (Array-Based Comparative Genomic Hybridization) gesucht. Bei negativem Ergebnis wird im nächsten Schritt eine DNA-Sequenzierung durchgeführt, um kleinere Mutationen zu erkennen. Neben den genetischen Verfahren ist auch die Durchführung einer Muskelbiopsie zur Diagnosestellung möglich. Dabei wird untersucht, ob Dystrophin im Muskel vorhanden ist [3].

Eine frühzeitige Diagnose ist für die optimale Versorgung der Patienten von hoher Relevanz [3]. Während die Patienten in der Vergangenheit im Durchschnitt fast zwei Jahre nach Auftreten erster Symptome auf die Diagnose warten mussten, wird die DMD inzwischen deutlich schneller diagnostiziert [32]. Im internationalen Vergleich weist Deutschland mit 4,7 Monaten nach Auftreten erster Symptome eine sehr schnelle Diagnosestellung auf [10].

Im Anschluss an die Diagnosestellung sollten auch weitere Familienmitglieder, die potenzielle Träger der Mutation sind, untersucht werden. Dadurch können männliche Verwandte des betroffenen Kindes frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Darüber hinaus ermöglicht dies die Identifikation weiblicher Familienmitglieder, die Trägerinnen der Mutation sind. Anschließend kann eine Beratung zum Aufzeigen verfügbarer Optionen zur Familienplanung erfolgen (z. B. Präimplantationsdiagnostik) [33].

(Gesundheitsbezogene) Lebensqualität

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 [34]. Nach Beginn der Nutzung eines Rollstuhls oder der Beatmung steigt die HRQOL paradoxerweise in Einzelfällen kurzzeitig an, da die Patienten übergangsweise mobiler sind bzw. eine Erleichterung aufgrund der erhöhten Sauerstoffzufuhr verspüren [35; 36]. Langfristig weisen DMD-Patienten nach dem Verlust der Gehfähigkeit und dem Beginn der Beatmung jedoch eine deutlich schlechtere HRQOL auf als zuvor [21].

Die Aussagekraft der Ergebnisse zur HRQOL von DMD-Patienten ist jedoch begrenzt. Jüngere Kinder sind noch nicht in der Lage, ihre HRQOL reliabel anzugeben, weshalb bei diesen häufig auf Proxy-Angaben durch die Eltern zurückgegriffen wird [37]. Studien haben jedoch mehrfach gezeigt, dass Eltern die HRQOL ihres Kindes deutlich schlechter bewerten als das Kind selbst. Die Übereinstimmung zwischen den HRQOL-Angaben der Eltern und denen der Kinder wird insgesamt als schwach bis moderat bewertet [34; 38]. Darüber hinaus erfassen die derzeit verwendeten Instrumente die Vielfalt und Komplexität der Themen, die für die HRQOL von DMD-Patienten relevant sind, nicht ausreichend [39]. Auch Powell *et al.* berichten, dass die meisten Instrumente eine unzureichende Konstruktvalidität aufweisen [40].

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 [41]. Die Lebensqualität der Eltern nimmt mit steigendem Alter des betroffenen Kindes und somit der zunehmenden Komplexität der Pflege (durch z. B. Verlust der Gehfähigkeit und Notwendigkeit der Beatmung) bei dem Fortschreiten der Erkrankung ab [42].

Es lässt sich festhalten, dass die DMD sowohl auf die Lebensqualität der Patienten als auch ihre Angehörigen einen starken Einfluss hat. Trotz der methodischen Schwierigkeiten kommen zahlreiche Studien zu dem Ergebnis, dass sich die DMD-assoziierten Symptome signifikant auf die HRQOL der Patienten auswirken. 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.

Prognose

Der fortschreitende Charakter der DMD führt über die Zeit zu einem vermehrten Auftreten von Komplikationen, welche die Lebenserwartung deutlich einschränken [9]. 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 [5]. Ohne

Interventionen versterben DMD-Patienten bereits vor dem 20. Lebensjahr. Die inzwischen verfügbaren Therapieoptionen haben zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung beigetragen [9], sodass Patienten mit Atemhilfen im Durchschnitt 31,8 Jahre alt werden [6]. Es wird davon ausgegangen, dass betroffene Kinder, die heutzutage geboren werden, voraussichtlich ein Alter von über 40 Jahren erreichen [9]. Eine Verlängerung der Phase, in der die Patienten noch ein hohes Maß an Eigenständigkeit aufweisen, ist somit ein wesentliches Behandlungsziel.

Charakterisierung der Zielpopulation

Vamorolon ist für die Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren angezeigt [43]. Mit der Behandlung mit Vamorolon kann somit zeitnah zur Diagnosestellung begonnen werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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 [44].

Die Behandlung mit Glucocorticoiden ist der derzeitige pharmakologische Standard in Europa [3], obwohl diese nicht über eine entsprechende Zulassung im Indikationsgebiet verfügen [44]. 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 [9], wodurch sich die gehfähige Phase um etwa 2 – 5 Jahre verlängert [20]. Darüber hinaus ist die Behandlung mit Glucocorticoiden mit einer Verbesserung der Muskelkraft, der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie der pulmonalen und kardialen Funktion assoziiert [45]. Die Behandlung mit Glucocorticoiden sollte auch nach Verlust der Gehfähigkeit fortgesetzt werden [3], 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 [46]. Diese Nebenwirkungen können weitreichende Konsequenzen haben, so geht z. B. eine Fraktur in einem der langen Röhrenknochen bei 20 – 30 % der Patienten mit dem Verlust der Gehfähigkeit einher [20]. Darüber hinaus können die Nebenwirkungen einen Einfluss auf den Beginn und das Fortsetzen

der Therapie mit Glucocorticoiden haben [44; 46]. 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. Unter DMD-Patienten über 3 Jahren, die noch nie eine Behandlung mit Glucocorticoiden begonnen haben, war die Sorge vor Nebenwirkungen mit 34,9 % der dafür genannte Hauptgrund [46].

Derzeit wird viel Forschung im Bereich der Gentherapie sowie der Exon-Skipper betrieben, die Ergebnisse sind bisher jedoch eher ernüchternd. Das aktuell einzige spezifisch für DMD aufgrund einer Nonsense-Mutation für gehfähige Patienten zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union (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 [47], wodurch die Muskelfunktion über einen kurzen Zeitraum stabilisiert und die Krankheitsprogression verzögert werden kann [47; 48]. 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 [49]. 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 [50].

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 [51; 52]. Vamorolon unterscheidet sich von den klassischen Glucocorticoiden durch seine chemische Struktur, seinen Wirkmechanismus und seine physiologischen Wirkungen [52].

Bei Vamorolon sind vier Funktionen derzeit bekannt, in denen es sich von den klassischen Glucocorticoiden unterscheidet: 1) die Transaktivierung, 2) die Transrepression, 3) die physiochemischen Membraneigenschaften und 4) der Mineralcorticoid-Rezeptor (MR)-Antagonismus. 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 [51; 52]. 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 [53; 54]. Während die klassischen Glucocorticoide MR-Agonisten sind, ist Vamorolon ein 4) MR-Antagonist. Die MR-Antagonisten werden zur Behandlung von Herzinsuffizienz und Bluthochdruck eingesetzt und verlangsamen nachweislich das Fortschreiten der Herzerkrankung bei DMD-Patienten [55; 56]. Studien in Mäusen weisen zudem darauf hin, dass MR-Antagonisten unabhängig von den GR-Signalwegen auch antiinflammatorische und membranstabilisierende Wirkungen haben können [57].

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für die Identifikation relevanter epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Geburtsprävalenz von DMD wurde eine Handsuche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) durchgeführt. Anhand der Schneeball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert. Da eher wenige Daten zu DMD in Deutschland vorliegen und es keine Anhaltspunkte für systematische Unterschiede zwischen den Ländern gibt, wurden auch internationale Studien zur Schätzung der Prävalenz und Geburtsprävalenz von DMD in Deutschland herangezogen. Insgesamt konnten 14 relevante Quellen identifiziert werden, welche zwischen 1992 – 2023 publiziert wurden und Ergebnisse für Europa (Deutschland, Niederlande, Nordengland, Schweden, Slowenien), Australien, Puerto Rico sowie weltweit berichten. In den identifizierten Quellen wurden größtenteils Sekundärdaten (z. B. Patientenregister, Patientenaktien) zur Ermittlung der Prävalenz/Geburtsprävalenz verwendet. Des Weiteren wurden zwei systematische Reviews identifiziert, von denen einer ebenfalls eine Meta-Analyse zu DMD durchführte (siehe Tabelle 3-1).

Da für die DMD-Erkrankung eine angeborene Genmutation verantwortlich ist und somit keine Population unter Risiko für einen Zeitpunkt bestimmt werden kann, wird an dieser Stelle statt der Inzidenz eine Geburtsprävalenz berichtet. Wenn in den identifizierten Quellen eine DMD-Inzidenz unter Lebendgeburten berichtet wurde, wurde davon ausgegangen, dass hier im Konkreten eine Geburtsprävalenz berechnet wurde.

Tabelle 3-1: Identifizierte Studien für die Prävalenz und Inzidenz von DMD in Deutschland

Autor (Jahr) Titel	Land/ Region	Alter	Datenerhebung	Prävalenz pro 100 000	Geburtspräva- lenz pro 100 000
<u>Crisafulli (2020)</u> Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis [2]	Weltweit	Alle Altersgruppen	Systematischer Review von 44 Studien, Meta-Analyse von 40 Studien	7,1 (männlich) 2,8 (allgemein)	19,8 (männliche Lebendgeburten)
<u>EMA (2020)</u> Public summary of opinion on orphan designation [58]	EU	Alle Altersgruppen	Keine Angabe	5,0 (allgemein)	Keine Angabe
<u>EMA (2015)</u> Public summary of opinion on orphan designation [59]	EU	Alle Altersgruppen	Keine Angabe	8,0 (allgemein)	Keine Angabe
<u>Kariyawasam (2023)</u> Incidence of Duchenne muscular dystrophy in the modern era; an Australian study [15]	Australien	Neugeborene	Retrospektive populationsbasierte Studie aller genetischen/histopathologisch bestätigten DMD-Patienten	Keine Angabe	19,7 (männliche Lebendgeburten)
<u>König (2019)</u> De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany [60]	Deutschland	Alle Altersgruppen	Retrospektive epidemiologische Studie zu Patienten mit DMD, BMD und SMA	Keine Angabe	25,7 (männliche Lebendgeburten)
<u>Mah (2014)</u> A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy [61]	Weltweit	Alle Altersgruppen	Systematischer Review (31 Studien)	4,78 (männlich) 3,52 (allgemein)	10,71 – 27,78 (männliche Lebendgeburten)
<u>Norwood (2009)</u> Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population [62]	Nordengland	Alle Altersgruppen	Datenbanken von Muskelkliniken	8,29 (männlich)	Keine Angabe

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Autor (Jahr) Titel	Land/ Region	Alter	Datenerhebung	Prävalenz pro 100 000	Geburtspräva- lenz pro 100 000
<u>Orphanet (2022)</u> Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bib- liographische Angaben [63]	Weltweit	Alle Alters- gruppen	Keine Angabe	2,8 (allgemein)	9,9 (alle Lebendge- burten)
<u>Orphanet (2023)</u> Duchenne muscular dystrophy [64]	Weltweit	Keine Angabe	Keine Angabe	1 – 9 (allgemein)	10,75 – 28,57 (männliche Le- bendgeburten)
<u>Peterlin (1997)</u> Genetic epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Slovenia [65]	Slowenien	Alle Alters- gruppen	Patientenregister für neuro- muskuläre Er- krankungen, slowenischer Muskeldystro- phie-Verband	2,9 (männlich)	13,8 (männliche Le- bendgeburten)
<u>Ramos (2016)</u> Prevalence and Genetic Profile of Duchene and Becker Muscular Dystrophy in Puerto Rico [66]	Puerto Rico	4 Jahre und älter	Krankenakten aus Kliniken des Muskeldys- trophie-Verban- des (141 Patien- ten)	5,18 (männlich)	Keine Angabe
<u>Ryder (2017)</u> The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review [1]	Weltweit	Alle Alters- gruppen	Review: Litera- tur, Internet, Patientenregister, Patienten- organisationen	1,9 – 10,9 (männlich)	15,9 – 19,5 (männliche Le- bendgeburten)
<u>van Essen (1992)</u> Birth and population prevalence of Duchenne muscular dystrophy in the Netherlands [67]	Niederlande	Alle Alters- gruppen	Umfrage unter Neurologen, Kinderärzten, Rehabilitations- ärzten; nationales medizinisches Register	5,4 (männlich)	23,7 (männliche Le- bendgeburten)
<u>Wahlgren (2021)</u> One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure [5]	Schweden	Alle Alters- gruppen	Krankenakten	Keine Angabe	19,2 (männliche Le- bendgeburten)

BMD: Becker Muskeldystrophie; DMD: Duchenne Muskeldystrophie; SMA: spinale Muskelatrophie

DMD-Prävalenz in Deutschland

In elf der identifizierten Quellen wurde eine Prävalenz für die Gesamt- und/oder männliche Bevölkerung berichtet (siehe Tabelle 3-1). Die Zulassung von Vamorolon umfasst Patienten ab 4 Jahren. Die nachfolgenden Berechnungen beziehen sich auf potenzielle Patienten aller Altersgruppen, da der Anteil an Kindern < 4 Jahre an der Gesamtbevölkerung gering ist und der Einfluss auf die Größenordnung der Patientenzahlen zu vernachlässigen ist.

Für die Berechnung der DMD-Prävalenz der Gesamtbevölkerung in Deutschland wurde als untere Grenze die gepoolte Prävalenz (2,8/100 000) von Crisafulli *et al.* herangezogen, welche anhand von vier Studien in einer Meta-Analyse ermittelt wurde [2]. Als oberer Grenzwert wurde 3,52/100 000 von Mah *et al.* festgelegt, welche ebenfalls im Rahmen einer Meta-Analyse anhand von drei Studien berechnet wurde [61]. Anhand der bestimmten Grenzwerte ergibt sich, dass in der deutschen Gesamtbevölkerung zwischen 2341 – 2943 DMD-Patienten leben (siehe Tabelle 3-2).

Ergänzend zur DMD-Prävalenz der Gesamtbevölkerung wird außerdem diejenige für die männliche Bevölkerung dargestellt. Für die männliche Bevölkerung wurde ein unterer Grenzwert von 4,78/100 000 angesetzt, welcher in der Meta-Analyse von Mah *et al.* anhand der Ergebnisse von fünf Studien berechnet wurde [61]. Als oberer Grenzwert wurde die von Norwood *et al.* ermittelte DMD-Prävalenz (8,29/100 000) für die männliche Bevölkerung in Nordengland herangezogen [62]. Die Anzahl der DMD-Patienten in Deutschland liegt somit zwischen 1974 – 3423 Jungen und Männern und liegt damit bezogen auf den Mittelwert dieser Spanne in einer vergleichbaren Größenordnung wie diejenige für die deutsche Gesamtbevölkerung (siehe Tabelle 3-2).

In dem Patientenregister TREAT-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease) sind 1913 Patienten mit Muskeldystrophien registriert [68]. Prof. Lochmüller, Leiter des wissenschaftlichen Beirats von Duchenne-Deutschland e.V., geht von etwa 2000 DMD-Patienten in Deutschland aus [69]. Diese Zahlen liegen in einem vergleichbaren Bereich wie die berechneten Ergebnisse.

Tabelle 3-2: Herleitung der DMD-Prävalenz in Deutschland

Berechnungsschritt	Anzahl (n)	Prävalenz	
		Untergrenze	Obergrenze
Bevölkerung in Deutschland gesamt (2022) [70]	83 591 000		
Gesamte männliche Bevölkerung in Deutschland (2022) [70]	41 285 000		
Prävalenz der DMD in der Gesamtbevölkerung (pro 100 000) [2; 61]		2,8	3,52
Prävalenz der DMD in der männlichen Bevölkerung (pro 100 000) [61; 62]		4,78	8,29

Berechnungsschritt	Anzahl (n)	Prävalenz	
		Untergrenze	Obergrenze
DMD-Patienten in Deutschland (Gesamtbevölkerung)		2341	2943
<i>DMD-Patienten in Deutschland (männlich) (ergänzend dargestellt)</i>		1974	3423
DMD: Duchenne Muskeldystrophie			

DMD-Geburtsprävalenz in Deutschland

Eine Geburtsprävalenz wurde in zehn der inkludierten Quellen berichtet. Dabei bezogen sich fast alle Publikationen auf männliche Lebendgeborene, so dass die DMD-Geburtsprävalenz in Bezug auf die männlichen Lebendgeburten bestimmt wird (siehe Tabelle 3-1).

Für die untere Grenze wurde die Geburtsprävalenz von Orphanet verwendet. Diese schätzen die globale Geburtsprävalenz von DMD auf 10,75/100 000 männliche Lebendgeborene [64]. Für die obere Grenze wurden die Ergebnisse von König *et al.* herangezogen: Anhand einer umfassenden Erhebung von Sekundärdaten wurde die Geburtsprävalenz für männliche Lebendgeborene in Deutschland geschätzt. Berichtet wurden die jährlichen Ergebnisse zwischen 1995 – 2017, wobei die höchste berichtete Geburtsprävalenz aus dem Jahr 2001 (25,7/100 000) für die obere Grenze festgelegt wurde [60]. In Deutschland wurden im Jahr 2022 insgesamt 379 111 Jungen geboren. Anhand der bestimmten Grenzwerte lässt sich schätzen, dass davon zwischen 41 und 98 Jungen von DMD betroffen sind (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Herleitung der DMD-Geburtsprävalenz in Deutschland

Berechnungsschritt	Anzahl (n)	Geburtsprävalenz	
		Untergrenze	Obergrenze
Bevölkerung in Deutschland gesamt (2022) [70]	83 591 000		
Anzahl der männlichen Lebendgeburten in Deutschland (2022) [71]	379 111		
DMD-Geburtsprävalenz in Deutschland (männliche Lebendgeburten pro 100 000) [60; 64]		10,75	25,7
Anzahl der neuen Fälle in Deutschland (männlich)		41	98
DMD: Duchenne Muskeldystrophie			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prognose der Prävalenz und Geburtsprävalenz von DMD über die nächsten fünf Jahre in Deutschland ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Derzeit gibt es keine Anhaltspunkte für eine bedeutsame Veränderung der Prävalenz und Geburtsprävalenz von DMD in Deutschland. Es wurde daher angenommen, dass diese in den kommenden Jahren stabil bleiben. Da in der Prognose für die Entwicklung der Bevölkerungszahlen ebenfalls keine großen Veränderungen erwartet werden, ist davon auszugehen, dass die Prävalenz und Geburtsprävalenz vorerst auf einem vergleichbaren Niveau bleiben.

Tabelle 3-4: Entwicklung der DMD-Prävalenz und -Geburtsprävalenz in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
DMD-Patienten in Deutschland (Untergrenze) ¹	2341	2343	2344	2343	2342	2340	2337
DMD-Patienten in Deutschland (Obergrenze) ¹	2943	2945	2946	2946	2944	2941	2937
Neue Fälle DMD in Deutschland (Untergrenze)	41	44	43	43	42	42	41
Neue Fälle DMD in Deutschland (Obergrenze)	98	104	103	102	100	99	98
DMD: Duchenne Muskeldystrophie							
Hinweis: Die Prognose wurde auf Grundlage der Bevölkerungsentwicklung unter der Annahme einer stabilen Prävalenz und Geburtsprävalenz berechnet.							
1: Es werden jeweils die Zahlen basierend auf der Gesamtbevölkerung in Deutschland dargestellt und nicht diejenigen basierend auf dem Anteil an männlichen Einwohnern.							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vamorolon (AGAMREE®)	2341 – 2943	2063 – 2593
GKV: gesetzliche Krankenversicherung Hinweis: Es werden jeweils die Zahlen basierend auf der Gesamtbevölkerung in Deutschland dargestellt und nicht diejenigen basierend auf dem Anteil an männlichen Einwohnern.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

DMD-Prävalenz in Deutschland in Bezug auf die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)

Die Ausgangsbasis bildet die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete DMD-Prävalenz in Deutschland. Ausgehend von einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,08 % entspricht dies 2063 – 2593 DMD-Patienten in der GKV bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland. Bei Verwendung der männlichen Bevölkerung in Deutschland als Grundgesamtheit sind schätzungsweise 1739 – 3016 männliche DMD-Patienten in der GKV versichert (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Herleitung der DMD-Prävalenz in Deutschland – GKV

Berechnungsschritt	Anzahl (n)	Anteil	Prävalenz	
			Untergrenze	Obergrenze
GKV-Versicherte gesamt (2022) [72]	73 629 888	88,08 %		
DMD-Patienten in Deutschland (Gesamtbevölkerung)			2341	2943

Berechnungsschritt	Anzahl (n)	Anteil	Prävalenz	
			Untergrenze	Obergrenze
DMD-Patienten in Deutschland (männlich)			1974	3423
DMD-Patienten in Deutschland in der GKV (Gesamtbevölkerung)			2063	2593
<i>DMD-Patienten in Deutschland in der GKV (männlich) (ergänzend dargestellt)</i>			<i>1739</i>	<i>3016</i>
DMD: Duchenne Muskeldystrophie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

DMD-Geburtsprävalenz in Deutschland in Bezug auf die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)

Ausgehend von der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten DMD-Geburtsprävalenz in Deutschland und von einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,08 % werden schätzungsweise 37 bis 87 männliche Patienten mit DMD pro Jahr geboren, die in der GKV versichert sind (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Herleitung der DMD-Geburtsprävalenz in Deutschland – GKV

Berechnungsschritt	Anzahl (n)	Anteil	Geburtsprävalenz	
			Untergrenze	Obergrenze
GKV-Versicherte gesamt (2022) [72]	73 629 888	88,08 %		
Anzahl der neuen Fälle in Deutschland (männlich)			41	98
GKV-versicherte neue Fälle mit DMD (männlich)			37	87
DMD: Duchenne Muskeldystrophie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

Die Berechnungen sind der beige-fügten Excel-Tabelle zu entnehmen [73].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 4 Jahren	Beträchtlich	2063 – 2593
DMD: Duchenne Muskeldystrophie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für die Informationen zur Herleitung wird auf die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Identifikation relevanter Quellen für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 sowie zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Geburtsprävalenz von DMD für die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 wurde eine Handsuche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) durchgeführt. Anhand der Schneeball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ryder, S., Leadley, R., Armstrong, N., Westwood, M., De Kock, S., Butt, T., Jain, M. & Kleijnen, J. 2017. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 1-21.
2. Crisafulli, S., Sultana, J., Fontana, A., Salvo, F., Messina, S. & Trifirò, G. 2020. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 141.
3. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L. E., Clemens, P. R., Hadjiyannakis, S. & Pandya, S. 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17, 251-67.
4. Yiu, E. M. & Kornberg, A. J. 2015. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*, 51, 759-64.
5. Wahlgren, L., Kroksmark, A. K., Tulinius, M. & Sofou, K. 2022. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. *Eur J Epidemiol*, 37, 147-56.
6. Landfeldt, E., Thompson, R., Sejersen, T., McMillan, H. J., Kirschner, J. & Lochmüller, H. 2020. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, 35, 643-53.

7. Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B. & Bushby, K. 2016. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of medical genetics*, 53, 145-51.
8. Ciafaloni, E., Fox, D. J., Pandya, S., Westfield, C. P., Puzhankara, S., Romitti, P. A., Mathews, K. D., Miller, T. M., Matthews, D. J., Miller, L. A., Cunniff, C., Druschel, C. M. & Moxley, R. T. 2009. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *The Journal of pediatrics*, 155, 380-5.
9. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J. & Constantin, C. 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet. Neurology*, 9, 77-93.
10. Hiebeler, M., Thiele, S., Reilich, P., Bernert, G. & Walter, M. C. 2023. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. *Scientific reports*, 13, 179.
11. Flotats-Bastardas, M., Ebrahimi-Fakhari, D., Bernert, G., Ziegler, A., Schlachter, K., Poryo, M., Hahn, A. & Meyer, S. 2019. [Non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy : Recommendations for monitoring disease progression and course of treatment]. *Der Nervenarzt*, 90, 817-23.
12. Monaco, A. P., Neve, R. L., Colletti-Feener, C., Bertelson, C. J., Kurnit, D. M. & Kunkel, L. M. 1986. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature*, 323, 646-50.
13. Pichavant, C., Aartsma-Rus, A., Clemens, P. R., Davies, K. E., Dickson, G., Takeda, S., Wilton, S. D., Wolff, J. A., Wooddell, C. I., Xiao, X. & Tremblay, J. P. 2011. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 19, 830-40.
14. Koenig, M., Monaco, A. P. & Kunkel, L. M. 1988. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell*, 53, 219-28.
15. Kariyawasam, D., D'Silva, A., Mowat, D., Russell, J., Sampaio, H., Jones, K., Taylor, P. & Farrar, M. 2022. Incidence of Duchenne muscular dystrophy in the modern era; an Australian study. *European journal of human genetics : EJHG*.
16. Grimm, T., Kress, W., Meng, G. & Müller, C. R. 2012. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*, 31, 179-83.
17. Guiraud, S., Aartsma-Rus, A., Vieira, N. M., Davies, K. E., van Ommen, G. J. & Kunkel, L. M. 2015. The pathogenesis and therapy of muscular dystrophies. *Annual review of genomics and human genetics*, 16, 281-308.

18. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E. & Aartsma-Rus, A. 2021. Duchenne muscular dystrophy. *Nature reviews. Disease primers*, 7, 13.
19. Timpani, C. A., Hayes, A. & Rybalka, E. 2015. Revisiting the dystrophin-ATP connection: How half a century of research still implicates mitochondrial dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy aetiology. *Medical hypotheses*, 85, 1021-33.
20. Fujak, A., Haaker, G. & Funk, J. 2014. [Current care strategies for Duchenne muscular dystrophy]. *Orthopade*, 43, 636-42.
21. Szabo, S. M., Salhany, R. M., Deighton, A., Harwood, M., Mah, J. & Gooch, K. L. 2021. The clinical course of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid treatment era: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 237.
22. van Westering, T. L., Betts, C. A. & Wood, M. J. 2015. Current understanding of molecular pathology and treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20, 8823-55.
23. Gillenstrand, J., Ekström, A. B., Kroksmark, A. K., Tulinius, M. & Broberg, M. 2022. Behavioural strengths and difficulties in relation to intellectual functions and age in Swedish boys with Duchenne muscular dystrophy. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 1-14.
24. Hellebrekers, D. M. J., van Abeelen, S. A. M., Catsman, C. E., van Kuijk, S. M. J., Laridon, A. M., Klinkenberg, S., Hendriksen, J. G. M. & Vles, J. S. H. 2022. Cognitive and behavioral functioning in two neurogenetic disorders; how different are these aspects in Duchenne muscular dystrophy and Neurofibromatosis type 1? *PloS one*, 17, e0275803.
25. Poysky, J. 2007. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscular disorders : NMD*, 17, 986-94.
26. Milic Rasic, V., Vojinovic, D., Pesovic, J., Mijalkovic, G., Lukic, V., Mladenovic, J., Kosac, A., Novakovic, I., Maksimovic, N., Romac, S., Todorovic, S. & Savic Pavicevic, D. 2014. Intellectual ability in the duchenne muscular dystrophy and dystrophin gene mutation location. *Balkan journal of medical genetics : BJMG*, 17, 25-35.
27. Hellebrekers, D. M. J., Lionarons, J. M., Faber, C. G., Klinkenberg, S., Vles, J. S. H. & Hendriksen, J. G. M. 2019. Instruments for the assessment of behavioral and psychosocial functioning in Duchenne and Becker muscular dystrophy; a systematic review of the literature. *Journal of pediatric psychology*, 44, 1205-23.
28. Soim, A., Lamb, M., Campbell, K., Pandya, S., Peay, H., Howard, J. J. F. & Fox, D. 2016. A cross-sectional study of school experiences of boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Research, Advocacy, and Practice for Complex and Chronic Conditions*, 35, 1-22.
29. Houwen-van Opstal, S. L. S., Heutinck, L., Jansen, M., Krom, Y. D., Cup, E. H. C., Hendriksen, J. G. M., Willemsen, M., Verschuuren, J., Niks, E. H. & de Groot, I. J. M.

2021. Occurrence of symptoms in different stages of Duchenne muscular dystrophy and their impact on social participation. *Muscle & nerve*, 64, 701-9.
30. Ishizaki, M., Kobayashi, M., Adachi, K., Matsumura, T. & Kimura, E. 2018. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscular disorders : NMD*, 28, 572-81.
31. Lim, K. R. Q., Sheri, N., Nguyen, Q. & Yokota, T. 2020. Cardiac involvement in dystrophin-deficient females: current understanding and implications for the treatment of dystrophinopathies. *Genes*, 11.
32. Vry, J., Gramsch, K., Rodger, S., Thompson, R., Steffensen, B. F., Rahbek, J., Doerken, S., Tassoni, A., Beytía, M. L., Guergueltcheva, V., Chamova, T., Tournev, I., Kostera-Pruszczyk, A., Kaminska, A., Lusakowska, A., Mrazova, L., Pavlovska, L., Strenkova, J., Vondráček, P., Garami, M., Karcagi, V., Herczegfalvi, Á., Bushby, K., Lochmüller, H. & Kirschner, J. 2016. European cross-sectional survey of current care practices for Duchenne muscular dystrophy reveals regional and age-dependent differences. *Journal of neuromuscular diseases*, 3, 517-27.
33. Gruber, D., Lloyd-Puryear, M., Armstrong, N., Scavina, M., Tavakoli, N. P., Brower, A. M., Caggana, M. & Chung, W. K. 2022. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy-early detection and diagnostic algorithm for female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 190, 197-205.
34. Wei, Y., Speechley, K. & Campbell, C. 2015. Health-related quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy: a review. *Journal of neuromuscular diseases*, 2, 313-24.
35. Powell, P. A. & Carlton, J. 2023. A comprehensive qualitative framework for health-related quality of life in Duchenne muscular dystrophy. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 32, 225-36.
36. Toussaint, M., Chatwin, M. & Soudon, P. 2007. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience. *Chronic respiratory disease*, 4, 167-77.
37. Lamparyk, K., Burkhart, K., Buzenski, J. & van Tilburg, M. A. L. 2021. Challenges and opportunities in measuring the pediatric quality of life: exemplified by research in pediatric gastroenterology. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 21, 211-9.
38. Gocheva, V., Schmidt, S., Orsini, A. L., Hafner, P., Schaedelin, S., Ruedi, N., Weber, P. & Fischer, D. 2019. Association between health-related quality of life and motor function in ambulant and nonambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *Journal of child neurology*, 34, 873-85.

39. Uttley, L., Carlton, J., Woods, H. B. & Brazier, J. 2018. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health and quality of life outcomes*, 16, 237.
40. Powell, P. A., Carlton, J., Woods, H. B. & Mazzone, P. 2020. Measuring quality of life in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review of the content and structural validity of commonly used instruments. *Health and quality of life outcomes*, 18, 263.
41. Andreozzi, V., Labisa, P., Mota, M., Monteiro, S., Alves, R., Almeida, J., Vandewalle, B., Felix, J., Buesch, K., Canhão, H. & de Zarate, I. B. O. 2022. Quality of life and informal care burden associated with duchenne muscular dystrophy in Portugal: the COIDUCH study. *Health and quality of life outcomes*, 20, 36.
42. de Moura, M. C., Wutzki, H. C., Voos, M. C., Resende, M. B., Reed, U. C. & Hasue, R. H. 2015. Is functional dependence of Duchenne muscular dystrophy patients determinant of the quality of life and burden of their caregivers? *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 73, 52-7.
43. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2023. Fachinformation AGAMREE - Stand: Dezember 2023.
44. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
45. McDonald, C. M., Mayer, O. H., Hor, K. N., Miller, D., Goemans, N., Henricson, E. K., Marden, J. R., Freimark, J., Lane, H., Zhang, A., Freaan, M., Trifillis, P., Koladicz, K. & Signorovitch, J. 2023. Functional and Clinical Outcomes Associated with Steroid Treatment among Non-ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy1. *Journal of neuromuscular diseases*, 10, 67-79.
46. Cowen, L., Mancini, M., Martin, A., Lucas, A. & Donovan, J. M. 2019. Variability and trends in corticosteroid use by male United States participants with Duchenne muscular dystrophy in the Duchenne Registry. *BMC neurology*, 19, 84.
47. Mercuri, E., Bönnemann, C. G. & Muntoni, F. 2019. Muscular dystrophies. *The Lancet*, 394, 2025-38.
48. McDonald, C. M., Muntoni, F., Penematsa, V., Jiang, J., Kristensen, A., Bibbiani, F., Goodwin, E., Gordish-Dressman, H., Morgenroth, L., Werner, C., Li, J., Able, R., Trifillis, P. & Tulinius, M. 2022. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *Journal of comparative effectiveness research*, 11, 139-55.
49. PTC Therapeutics International Limited 2023. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Translarna™ 125 mg/250 mg/1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Stand: 16. März 2023.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V.

51. Heier, C. R., Yu, Q., Fiorillo, A. A., Tully, C. B., Tucker, A., Mazala, D. A., Uaesoontrachoon, K., Srinivassane, S., Damsker, J. M., Hoffman, E. P., Nagaraju, K. & Spurney, C. F. 2019. Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. *Life Science Alliance*, 2, e201800186.
52. Liu, X., Wang, Y., Gutierrez, J. S., Damsker, J. M., Nagaraju, K., Hoffman, E. P. & Ortlund, E. A. 2020. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 24285-93.
53. Baudy, A. R., Reeves, E. K., Damsker, J. M., Heier, C., Garvin, L. M., Dillingham, B. C., McCall, J., Rayavarapu, S., Wang, Z., Vandermeulen, J. H., Sali, A., Jahnke, V., Duguez, S., DuBois, D., Rose, M. C., Nagaraju, K. & Hoffman, E. P. 2012. Δ -9,11 modification of glucocorticoids dissociates nuclear factor- κ B inhibitory efficacy from glucocorticoid response element-associated side effects. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 343, 225-32.
54. Heier, C. R., Damsker, J. M., Yu, Q., Dillingham, B. C., Huynh, T., Van der Meulen, J. H., Sali, A., Miller, B. K., Phadke, A., Scheffer, L., Quinn, J., Tatem, K., Jordan, S., Dadgar, S., Rodriguez, O. C., Albanese, C., Calhoun, M., Gordish-Dressman, H., Jaiswal, J. K., Connor, E. M., McCall, J. M., Hoffman, E. P., Reeves, E. K. & Nagaraju, K. 2013. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO molecular medicine*, 5, 1569-85.
55. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., Halnon, N. J., Kissel, J. T., He, X., Tran, T., Smart, S., McCarthy, B., Taylor, M. D., Jefferies, J. L., Rafael-Fortney, J. A., Lowe, J., Roble, S. L. & Cripe, L. H. 2015. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 14, 153-61.
56. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., He, X., Kissel, J. T., Smart, S., McCarthy, B., Roble, S. L. & Cripe, L. H. 2017. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: results of a two-year open-label extension trial. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 39.
57. Chadwick, J. A., Bhattacharya, S., Lowe, J., Weisleder, N. & Rafael-Fortney, J. A. 2017. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors improve membrane stability and change gene-expression profiles in dystrophic skeletal muscles. *American journal of physiology. Cell physiology*, 312, C155-c68.
58. European Medicines Agency (EMA) 2020. Public summary of opinion on orphan designation. Adeno-associated virus serotype rh74 containing the human micro dystrophin gene for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.
59. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation. 17 α ,21-dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4,9(11)-triene-3,20-dione for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.

60. König, K., Pechmann, A., Thiele, S., Walter, M. C., Schorling, D., Tassoni, A., Lochmüller, H., Müller-Reible, C. & Kirschner, J. 2019. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 152.
61. Mah, J. K., Korngut, L., Dykeman, J., Day, L., Pringsheim, T. & Jette, N. 2014. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*, 24, 482-91.
62. Norwood, F. L., Harling, C., Chinnery, P. F., Eagle, M., Bushby, K. & Straub, V. 2009. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain : a journal of neurology*, 132, 3175-86.
63. Orphanet 2022. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben (Nummer 2, Januar 2022).
64. Orphanet 2023. *Duchenne muscular dystrophy* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13913&Disease_Disease_Search_disease_Group=Duchenne&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Duchenne-muscular-dystrophy&title=Duchenne%20muscular%20dystrophy&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13913&Disease_Disease_Search_disease_Group=Duchenne&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Duchenne-muscular-dystrophy&title=Duchenne%20muscular%20dystrophy&search=Disease_Search_Simple) [Zugriff am 12.09.2023].
65. Peterlin, B., Zidar, J., Meznaric-Petrusa, M. & Zupancic, N. 1997. Genetic epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Slovenia. *Clinical genetics*, 51, 94-7.
66. Ramos, E., Conde, J. G., Berrios, R. A., Pardo, S., Gómez, O. & Mas Rodríguez, M. F. 2016. Prevalence and Genetic Profile of Duchene and Becker Muscular Dystrophy in Puerto Rico. *Journal of neuromuscular diseases*, 3, 261-6.
67. van Essen, A. J., Busch, H. F., te Meerman, G. J. & ten Kate, L. P. 1992. Birth and population prevalence of Duchenne muscular dystrophy in The Netherlands. *Human genetics*, 88, 258-66.
68. TREAT-NMD 2023. *DMA- und SMA-Patientenregister* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.treat-nmd.de/register/index.de.html> [Zugriff am 01.12.2023].
69. Duchenne Deutschland e.V. 2023. *Muskeldystrophie Duchenne* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.duchenne-deutschland.de/historie/muskeldystrophie-duchenne/> [Zugriff am 01.12.2023].
70. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Alterspyramide 2022 (G2, L2, W2).
71. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. GENESIS-Online: Ergebnis 12612-0002.
72. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2022.

73. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2023. Excel zur Herleitung der Patientenzahlen.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 4 Jahren	1 x täglich, oral (kontinuierlich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	---	---	---	---
DMD: Duchenne Muskeldystrophie <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation entnommen [1]. Vamorolon wird einmal täglich oral als Suspension eingenommen. Es ist eine kontinuierliche Anwendung vorgesehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 4 Jahren	1 x täglich, oral (kontinuierlich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend.	---	---	---
DMD: Duchenne Muskeldystrophie <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 4 Jahren	365	Patienten bis 40 kg KG: 6 mg/kg/KG Patienten ab 40 kg KG:	26 280 – 87 600 mg Vamorolon

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			240 mg Vamorolon	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	---	---	---	---
DMD: Duchenne Muskeldystrophie; KG: Körpergewicht				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation erfolgt die Dosierung von Vamorolon in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) [1]. Die Standarddosis beträgt 6 mg/kg KG. Als geringster Verbrauch pro Gabe werden für Patienten mit einem KG von 12 bis 13 kg 72 mg Vamorolon (entspricht 1,8 ml Suspension) verwendet. Ab einem KG von 40 kg erhalten alle Patienten die Maximaldosis von 240 mg Vamorolon Suspension (entspricht 6 ml). Das Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 18 Jahren beträgt durchschnittlich 41,68 kg [2]. Somit ergibt sich als Berechnungsgrundlage für den Jahresverbrauch eine Spanne von 72 – 240 mg Vamorolon und für den Jahresverbrauch selbst eine Spanne von 26 280 – 87 600 mg Vamorolon.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vamorolon (AGAMREE®)	6.799,01 €	6.412,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	---	---
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenabgabepreis basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Angaben der Kosten pro Packung entsprechen dem jeweiligen Apothekenabgabepreis. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2,00 €
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.

Für Vamorolon beträgt der Apothekenabgabepreis 6.799,01 €. Nach Abzug der zuvor genannten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 6.412,01 € pro Packung an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 4 Jahren	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	---	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	---	---	---	---
DMD: Duchenne Muskeldystrophie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

Gemäß der Fachinformation fallen folgende GKV-Leistungen im Rahmen der Anwendung von Vamorolon an: altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von DMD-Patienten, Überwachung der Entwicklung von Infektionen, bei langfristiger Behandlung mit Vamorolon regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels sowie Impfung gegen Varicella zoster vor Beginn der Behandlung (falls noch nicht zuvor erfolgt) [1]. Da es sich bei allen diesen Maßnahmen jedoch auch um gemäß der aktuellen Leitlinien empfohlene Maßnahmen für die Behandlung von DMD-Patienten im Allgemeinen handelt, werden diese als bereits im Rahmen der Regelversorgung von DMD-Patienten durchgeführt und fallen nicht zusätzlich durch die Behandlung mit Vamorolon an.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der aktuellen Fachinformation [1]. Es sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig, welche im Zusammenhang der Behandlung mit Vamorolon anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	---
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben beruhen auf der aktuellen Fachinformation [1]. Es sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig, welche im Zusammenhang der Behandlung mit Vamorolon anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 4 Jahren	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend.	---	---	---
DMD: Duchenne Muskeldystrophie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 4 Jahren	42.126,91 € – 140.423,02 €	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	42.126,91 € – 140.423,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
DMD: Duchenne Muskeldystrophie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prinzipiell kommen gemäß Fachinformation alle Patienten mit DMD ab 4 Jahren für eine Behandlung mit Vamorolon in Frage [1]. Kontraindikation sind eine Überempfindlichkeit gegenüber Vamorolon oder den Bestandteilen des Arzneimittels, eine schwere Leberfunktionsstörung sowie die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen 6 Wochen vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung. Da hierzu keine verlässlichen Angaben in Bezug auf deren Anteile an der Gesamtheit der DMD-Patienten vorliegen, wird basierend hierauf keine Anpassung der Versorgungsanteile vorgenommen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da die Jahrestherapiekosten nur auf Ebene des individuellen Patienten anzugeben sind, sind hier keine Änderungen zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu den Behandlungsmodalitäten und der Dosierung sind der Fachinformation entnommen [1]. Die Informationen zum Preis und weitere administrative Angaben basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [3].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2023. Fachinformation AGAMREE - Stand: Dezember 2023.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GdB) 2023. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht (Stand: 19.12.2023 15:03).
3. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2023. Excel zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Vamorolon entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vamorolon sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von DMD eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm 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.

Tabelle 3-17: Dosierungstabelle

Gewicht (kg)	6 mg/kg/Tag		4 mg/kg/Tag		2 mg/kg/Tag	
	Dosis in mg	Dosis in ml	Dosis in mg	Dosis in ml	Dosis in mg	Dosis in ml
12 – 13	72	1,8	48	1,2	24	0,6
14 – 15	84	2,1	56	1,4	28	0,7
16 – 17	96	2,4	64	1,6	32	0,8
18 – 19	108	2,7	72	1,8	36	0,9
20 – 21	120	3	80	2	40	1
22 – 23	132	3,3	88	2,2	44	1,1
24 – 25	144	3,6	96	2,4	48	1,2
26 – 27	156	3,9	104	2,6	52	1,3
28 – 29	168	4,2	112	2,8	56	1,4
30 – 31	180	4,5	120	3	60	1,5
32 – 33	192	4,8	128	3,2	64	1,6
34 – 35	204	5,1	136	3,4	68	1,7
36 – 37	216	5,4	144	3,6	72	1,8
38 – 39	228	5,7	152	3,8	76	1,9
40 kg und mehr	240	6	160	4	80	2

Die Dosis von Vamorolon darf nicht abrupt reduziert werden, wenn die Behandlung bereits länger als eine Woche erfolgt ist (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). 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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Tagesdosis für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) 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 (Child-Pugh-Klasse C) dürfen nicht mit Vamorolon behandelt werden (siehe „Gegenanzeigen“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Kinder unter 4 Jahren

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

Art der Anwendung

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 redispergiert 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. 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

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen in den 6 Wochen vor Beginn und während der Behandlung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Veränderungen endokriner Funktionen

Vamorolon verursacht Veränderungen endokriner Funktionen, insbesondere bei Langzeitanwendung. Darüber hinaus können Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion oder Phäochromozytom einem erhöhten Risiko für endokrine Wirkungen ausgesetzt sein.

Risiko einer Nebenniereninsuffizienz

Vamorolon führt zu einer dosisabhängigen und reversiblen Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und kann zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz führen, die nach Beendigung einer längeren Behandlung über Monate andauern kann. Der Grad der hervorgerufenen chronischen Nebenniereninsuffizienz ist bei den Patienten unterschiedlich und hängt von der Dosierung und Dauer der Therapie ab.

Eine akute Nebenniereninsuffizienz (auch als Nebennierenkrise bezeichnet) kann in Phasen von erhöhtem Stress auftreten oder wenn die Vamorolon-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird. Dieser Zustand kann tödlich sein. Zu den Symptomen einer Nebennierenkrise können extreme Müdigkeit, plötzliche Schwäche, Erbrechen, Schwindel oder Verwirrheitszustände gehören. Das Risiko kann durch schrittweises Vorgehen bei Reduzierung der Dosis oder beim Absetzen der Behandlung verringert werden (siehe „Dosierung und Art der Anwendung“).

Während Phasen von erhöhtem Stress, wie akuten Infektionen, traumatischen Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen, sollten die Patienten auf Anzeichen einer akuten Nebenniereninsuffizienz überwacht werden, und die regelmäßige Behandlung mit Vamorolon sollte vorübergehend durch die systemische Gabe von Hydrocortison ergänzt werden, um dem Risiko einer Nebennierenkrise vorzubeugen. Es liegen keine Daten zur Wirkung einer erhöhten Dosis von Vamorolon in Situationen von erhöhtem Stress vor.

Der Patient sollte angewiesen werden, stets die Patientenkarte zur sicheren Anwendung bei sich zu tragen, in der wichtige Sicherheitsinformationen enthalten sind, um die frühe Erkennung und Behandlung einer Nebennierenkrise zu unterstützen.

Nach dem abrupten Absetzen von Glucocorticoiden kann es auch zu einem „Steroidentzugssyndrom“ kommen, das scheinbar nicht mit einer Nebenniereninsuffizienz in Zusammenhang steht. Dabei können Symptome wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen, Desquamation, Myalgie und/oder Gewichtsverlust auftreten. Es wird davon ausgegangen, dass diese Symptome auf eine plötzliche Veränderung der Glucocorticoidkonzentration und nicht auf niedrige Glucocorticoidspiegel zurückzuführen sind.

Umstellung von einer Behandlung mit Glucocorticoiden auf Vamorolon

Die Patienten können von einer oralen Glucocorticoidbehandlung (z. B. mit Prednison oder Deflazacort) auf Vamorolon umgestellt werden, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung oder eine vorherige Phase der Reduzierung der Glucocorticoiddosis erforderlich ist. Patienten, die zuvor langfristig mit Glucocorticoiden behandelt wurden, sollten auf eine Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag umgestellt werden, um das Risiko einer Nebennierenkrise zu minimieren.

Gewichtszunahme

Vamorolon ist mit einer dosisabhängigen Steigerung des Appetits und einer Gewichtszunahme verbunden, hauptsächlich in den ersten Behandlungsmonaten. Vor und während der Behandlung mit Vamorolon sollte eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD erfolgen.

Hinweise zur Anwendung bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion

Bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion kann die metabolische Clearance von Glucocorticoiden verringert und bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion erhöht werden. Es ist nicht bekannt, ob dies in gleicher Weise auch bei Vamorolon der Fall ist, aber Veränderungen des Schilddrüsenstatus des Patienten können eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Ophthalmologische Nebenwirkungen

Glucocorticoide können hintere subkapsuläre Katarakte und Glaukome mit einer potenziellen Schädigung der Sehnerven induzieren und das Risiko für sekundäre Augeninfektionen erhöhen, die durch Bakterien, Pilze oder Viren verursacht werden. Das Risiko für ophthalmologische Wirkungen im Zusammenhang mit Vamorolon ist nicht bekannt.

Erhöhtes Infektionsrisiko

Die Unterdrückung der Entzündungsreaktion und der Immunfunktion kann die Anfälligkeit für Infektionen und deren Schwere erhöhen. Es kann zu einer Aktivierung latenter Infektionen oder einer Exazerbation interkurrenter Infektionen kommen. Das klinische Erscheinungsbild ist häufig atypisch, und schwere Infektionen können maskiert werden und ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, bevor sie erkannt werden. Derartige Infektionen können gravierend sein und manchmal tödlich verlaufen.

Auch wenn in den klinischen Studien mit Vamorolon keine erhöhte Inzidenz oder Schwere von Infektionen beobachtet wurde, lassen die begrenzten Langzeiterfahrungen keinen Ausschluss eines erhöhten Risikos für Infektionen zu.

Die Entwicklung von Infektionen muss überwacht werden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion sollten im Falle einer Langzeitbehandlung mit Vamorolon diagnostische und therapeutische Strategien angewendet werden. Bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Infektionen, die mit Vamorolon behandelt werden, sollte eine ergänzende Gabe von Hydrocortison in Betracht gezogen werden.

Diabetes mellitus

Eine Langzeitbehandlung mit Corticosteroiden kann das Risiko für Diabetes mellitus erhöhen. In den klinischen Studien mit Vamorolon wurden keine klinisch relevanten Veränderungen des Glucosestoffwechsels beobachtet, allerdings sind die Langzeitdaten begrenzt. Bei Patienten, die langfristig mit Vamorolon behandelt werden, wird eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Impfungen

Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt werden, können auf Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe anders ansprechen. Das Risiko im Zusammenhang mit Vamorolon ist nicht bekannt.

Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe sollten mindestens 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Vamorolon verabreicht werden. Bei Patienten, die zuvor noch nicht an Windpocken erkrankt waren oder nicht dagegen geimpft sind, sollte vor der Behandlung mit Vamorolon eine Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus erfolgen.

Thromboembolische Ereignisse

Beobachtungsstudien mit Glucocorticoiden haben ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (einschließlich venöser Thromboembolien) gezeigt, insbesondere bei höheren kumulativen Dosen von Glucocorticoiden. Das Risiko im Zusammenhang mit Vamorolon ist nicht bekannt. Vamorolon sollte bei Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen oder einem Risiko für thromboembolische Ereignisse mit Vorsicht angewendet werden.

Anaphylaxie

Bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt wurden, ist in seltenen Fällen Anaphylaxie aufgetreten. Vamorolon weist strukturelle Ähnlichkeiten mit Glucocorticoiden auf und muss bei der Behandlung von Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Glucocorticoiden mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vamorolon wurde bei Patienten mit bestehender schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe „Gegenanzeigen“).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen mit Uridin Diphosphat Glycosyltransferase (UGT) wurde nicht vollständig untersucht. Daher sollten alle UGT-Inhibitoren als Begleitmedikation vermieden und, falls medizinisch erforderlich, mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumbenzoat: Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat pro ml, entsprechend 100 mg/100 ml.

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 7,5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Vamorolon wirkt als Antagonist am MR. Die Anwendung von Vamorolon in Kombination mit einem MR-Antagonisten kann das Risiko für Hyperkaliämie erhöhen. Bei Patienten, die Vamorolon allein oder in Kombination mit Eplerenon oder Spironolacton eingenommen haben, wurden keine Fälle von Hyperkaliämie beobachtet. Es wird empfohlen, die Kaliumspiegel einen Monat nach Beginn der Anwendung einer Kombination von Vamorolon und einem MR-Antagonisten zu kontrollieren. Im Falle einer Hyperkaliämie sollte eine Dosisreduzierung des MR-Antagonisten in Betracht gezogen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitor Itraconazol führte bei gesunden Probanden zu einem 1,45-fachen Anstieg der Vamorolon-Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve. Die empfohlene Vamorolon-Dosis bei Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Telithromycin, Clarithromycin, Voriconazol, Grapefruitsaft) beträgt 4 mg/kg/Tag.

Starke CYP3A4-Inhibitoren oder starke Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Echtes Johanniskraut) können die Plasmakonzentrationen von Vamorolon verringern und zu einer verringerten Wirksamkeit führen. Deshalb sollte die Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die keine starken CYP3A4-Inhibitoren sind, in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem mäßigen PXR- oder CYP3A4-Inhibitor ist Vorsicht geboten, da die Plasmakonzentration von Vamorolon erheblich reduziert werden kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vamorolon bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Vamorolon durchgeführt. Glucocorticoide waren in tierexperimentellen Studien mit verschiedenen Arten von Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Skelettfehlbildungen) assoziiert, die Relevanz für den Menschen ist jedoch nicht bekannt.

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.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Ausscheidung von Vamorolon oder seinen Metaboliten in die Muttermilch vor. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Vamorolon unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Vamorolon auf die Fertilität vor. Die Langzeitbehandlung mit Vamorolon beeinträchtigte die Fertilität bei männlichen und weiblichen Hunden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vamorolon hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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 (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Tabelle 3-18 enthält Nebenwirkungen bei Patienten, die in der Placebo-kontrollierten Studie mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag (Pool 1) behandelt wurden. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/10\ 000$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) (einschließlich Einzelfälle) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-18: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)	Häufigkeit
Endokrine Erkrankungen	Cushingoide Gesichtszüge (Pseudo-Cushing-Syndrom)	Sehr häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	Sehr häufig
	Gesteigerter Appetit	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Häufig
	Schmerzen im Oberbauch	Häufig
	Diarrhö	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Cushingoide Gesichtszüge

Cushingoide Gesichtszüge (Hypercortisolismus) waren die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung in der Patientengruppe, die Vamorolon in einer Dosis von 6 mg/kg/Tag erhielt (28,6 %). Die Häufigkeit der cushingoiden Gesichtszüge war in der Gruppe, die Vamorolon in einer Dosis von 2 mg/kg/Tag erhielt, geringer (6,7 %). In der klinischen Studie wurden cushingoide Gesichtszüge als leichte bis mäßige „Gewichtszunahme im Gesicht“ oder „Vollmondgesicht“ berichtet. Bei den meisten Patienten traten cushingoide Gesichtszüge in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf (28,6 % in den Monaten 0 bis 6 im Vergleich zu 3,6 % in den Monaten 6 bis 12 bei einer Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag) und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Verhaltensprobleme

Verhaltensprobleme wurden in den ersten 6 Behandlungsmonaten häufiger bei einer Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag (21,4 %) berichtet als bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag (16,7 %) oder Placebo (13,8 %), was auf eine erhöhte Häufigkeit von Ereignissen zurückzuführen ist, die als leichte Reizbarkeit beschrieben wurden (10,7 % bei 6 mg/kg/Tag, kein Patient bei 2 mg/kg/Tag oder Placebo). Die meisten Verhaltensprobleme traten in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf und klangen ohne Behandlungsabbruch wieder ab. Zwischen Behandlungsmonat 6 und 12 verringerte sich die Häufigkeit von Verhaltensproblemen bei beiden Dosisgruppen (10,7 % bei Vamorolon 6 mg/kg/Tag und 7,1 % bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag).

Gewichtszunahme

Vamorolon ist mit einem Anstieg des Appetits und einer Gewichtszunahme verbunden. Die meisten Fälle von Gewichtszunahme in der Gruppe Vamorolon 6 mg/kg/Tag wurden in den ersten sechs Behandlungsmonaten gemeldet (17,9 % in den Monaten 0 bis 6 gegenüber 0 % in den Monaten 6 bis 12). Die Gewichtszunahme war in den Gruppen Vamorolon 2 mg/kg/Tag (3,3 %) und Placebo (6,9 %) ähnlich. Vor und während der Behandlung mit Vamorolon sollte eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD erfolgen (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Entzugserscheinungen und -symptome

Eine abrupte Reduzierung oder das Absetzen der täglichen Dosis von Vamorolon nach einer längeren Behandlung von mehr als einer Woche kann zu einer Nebennierenkrise führen (siehe Abschnitte „Dosierung und Art der Anwendung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern mit DMD, die mit Vamorolon behandelt wurden, ähnelten sich in Bezug auf Art und Häufigkeit bei Patienten ab 4 Jahren. Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten über 7 Jahren entsprachen denen, die bei Patienten im Alter von 4 bis 7 Jahren beobachtet wurden. Es liegen keine Informationen zu den Auswirkungen von Vamorolon auf die pubertäre Entwicklung vor. Bei Patienten unter 5 Jahren wurden im Vergleich zu Patienten ≥ 5 Jahren, die mit Vamorolon 2 – 6 mg/kg/Tag behandelt wurden, häufiger Verhaltensprobleme beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn (Website: <http://www.bfarm.de>).

Überdosierung

Die Behandlung einer akuten Überdosierung erfolgt durch sofortige unterstützende und symptomatische Therapie. Die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung können in Betracht gezogen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb handelt es sich bei Vamorolon um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb sind die folgenden Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu beachten [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die EMA;
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Die Patienten erhalten eine Patientenkarte mit folgendem Inhalt bezüglich der sicheren Anwendung von Vamorolon: Dieser Patient steht unter Langzeitbehandlung mit Vamorolon, einem dissoziativen Corticosteroid zur Langzeitbehandlung von DMD und ist daher physisch angewiesen auf die tägliche Steroidtherapie als kritisches Arzneimittel. Bei Unwohlsein des Patienten (übermäßige Ermüdung, unerwartete Schwäche, Erbrechen, Durchfall, Schwindel

oder Verwirrheitszustände) ist eine akuten Nebenniereninsuffizienz oder eine Nebennierenkrise in Betracht zu ziehen.

Weitere Vorgaben basierend auf dem EPAR

Basierend auf dem EPAR liegen folgende weitere Informationen in Bezug auf Risikomanagement- bzw. Pharmakovigilanzaktivitäten vor [3]:

Tabelle 3-19: Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Infektionen aufgrund Immunsuppression Hepatotoxizität Akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise)
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten ≥ 12 Jahre Sicherheit bei Langzeitanwendung (insbesondere bezüglich Knochenfrakturen, Gewichtszunahme, Wachstum, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hypertonie)

Tabelle 3-20: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Kategorie 1 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
Keine				
Kategorie 2 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Rahmen einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine				
Kategorie 3 - Notwendige zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
PASS Geplant	Langzeitsicherheit	Wichtige potenzielle Risiken: Infektionen aufgrund Immunsuppression, Hepatotoxizität, akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise) Fehlende Informationen: „Sicherheit bei Langzeitanwendung (insbesondere bezüglich Knochenfrakturen, Gewichtszunahme, Wachstum, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hypertonie)“ Fehlende Informationen: „Anwendung bei Patienten ≥ 12 Jahre“	Finales Protokoll	Q3/2024

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
VBP15-006 Phase II offene Mehrfachdosis-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit (explorativ) von Vamorolon bei Jungen im Alter von 2 bis < 4 Jahren und von 7 bis < 18 Jahren mit DMD Laufend	Bewertung der Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit (explorativ)	Fehlende Informationen: „Anwendung bei Patienten ≥ 12 Jahre“	Letzte Studienvisite des letzten Patienten Finaler Studienbericht	30.06.2024 Q4/2024
DMD: Duchenne Muskeldystrophie; PASS: Post-Authorization Safety Study				

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtiges potenzielles Risiko 1: Infektionen aufgrund Immunsuppression	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des Langzeitsicherheitsprofils von Vamorolon
Wichtiges potenzielles Risiko 2: Hepatotoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Langzeitsicherheitsprofil von Vamorolon
Wichtiges potenzielles Risiko 3: akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Patientenwarnkarte zur Unterstützung der frühzeitigen Erkennung und Behandlung einer Nebennierenkrise</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des Langzeitsicherheitsprofils von Vamorolon</p>
Fehlende Information 1: Anwendung bei Patienten ≥ 12 Jahre	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> VBP15-006: finaler Studienbericht fällig in Q4/2024 Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des Langzeitsicherheitsprofils von Vamorolon
Fehlende Information 2: Sicherheit bei Langzeitanwendung (insbesondere bezüglich Knochenfrakturen, Gewichtszunahme, Wachstum, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hypertonie)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des Langzeitsicherheitsprofils von Vamorolon</p>
PASS: Post-Authorization Safety Study		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation sowie den relevanten Zulassungsunterlagen von Vamorolon entnommen [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2023. Fachinformation AGAMREE - Stand: Dezember 2023.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. Anlage II der EU-Kommissionsentscheidung (2023)9063 vom 14.12.2023.
3. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report - AGAMREE - International non-proprietary name: vamorolone - Procedure No. EMEA/H/C/005679/0000 (12 October 2023).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
---	Keine besonderen ärztlichen Leistungen erforderlich.	---	---

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben basieren auf der Fachinformation mit dem Stand Dezember 2023 [1]. Gemäß der Fachinformation fallen folgende GKV-Leistungen im Rahmen der Anwendung von Vamorolon an: altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von DMD-Patienten, Überwachung der Entwicklung von Infektionen, bei langfristiger Behandlung mit Vamorolon regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels sowie Impfung gegen Varicella zoster vor Beginn der Behandlung (falls noch nicht zuvor erfolgt). Da es sich bei allen diesen Maßnahmen jedoch auch um gemäß der aktuellen Leitlinien empfohlene Maßnahmen für die Behandlung von DMD-Patienten handelt, werden diese als bereits im Rahmen der Regelversorgung von DMD-Patienten abgegolten angesehen.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2023. Fachinformation AGAMREE - Stand: Dezember 2023.