

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Vamorolon (AGAMREE®)*

Santhera Pharmaceuticals GmbH

## **Modul 4**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.01.2024

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>12</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....  | 13        |
| 4.2 Methodik .....   | 28        |
| 4.2.1 Fragestellung .....  | 28        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....  | 29        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....  | 31        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....  | 31        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....   | 31        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....  | 32        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....   | 33        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....   | 34        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....   | 35        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....  | 37        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                  | 37        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....   | 37        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen .....  | 53        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....  | 54        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....  | 54        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....   | 56        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....   | 58        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                      | 58        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                          | 58        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....  | 58        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....  | 60        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                 | 61        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....   | 62        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                                   | 63        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 64        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....  | 64        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....  | 78        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....   | 78        |
| 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT .....   | 79        |
| 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT .....   | 83        |
| 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT .....   | 85        |

|   |   |            |
|---|---|------------|
| 4.3.1.3.1.3   | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....  | 118        |
| 4.3.1.3.1.4   | Sicherheit – RCT .....  | 122        |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....  | 156        |
| 4.3.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....  | 171        |
| 4.3.2   | Weitere Unterlagen.....   | 171        |
| 4.3.2.1   | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....  | 171        |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....  | 171        |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....   | 172        |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....   | 172        |
| 4.3.2.1.3.1   | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 172        |
| 4.3.2.1.3.2   | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 174        |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...  | 175        |
| 4.3.2.2   | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 175        |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....   | 175        |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....  | 175        |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 176        |
| 4.3.2.2.3.1   | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....  | 176        |
| 4.3.2.2.3.2   | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien .....   | 177        |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....   | 177        |
| 4.3.2.3   | Weitere Untersuchungen.....   | 178        |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....   | 178        |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....   | 178        |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....  | 180        |
| 4.3.2.3.3.1   | Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Vergleich VBP15-<br>004 vs. FOR-DMD – weitere Untersuchungen .....   | 181        |
| 4.3.2.3.3.2   | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....   | 183        |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....  | 183        |
| 4.4   | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....  | 183        |
| 4.4.1   | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 183        |
| 4.4.2   | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß.....  | 184        |
| 4.4.3   | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht .....  | 191        |
| 4.5   | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....  | 191        |
| 4.5.1   | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....   | 191        |
| 4.5.2   | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und<br>weiterer Untersuchungen.....  | 191        |
| 4.5.3   | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da<br>valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 192        |
| 4.5.4   | Verwendung von Surrogatendpunkten .....   | 192        |
| 4.6   | Referenzliste.....  | 193        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                       |   | <b>197</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b> |   | <b>200</b> |

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente  
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 202**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in  
Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 203**

**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 207**

**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 228**

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie VBP15-004.....  | 16           |
| Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien.....   | 29           |
| Tabelle 4-3: Items der NSAA-Skala und Bewertung der Durchführung.....  | 45           |
| Tabelle 4-4: Umcodierung der Bewertung des TTSTAND und TTRW für den NSAA-Score.....  | 47           |
| Tabelle 4-5: Beschreibung der Schweregrade von UE nach CTCAE, Version 4.03.....  | 50           |
| Tabelle 4-6: Beschreibung der Kategorien zum Zusammenhang der UE mit dem Studienmedikament.....  | 50           |
| Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 59           |
| Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....         | 60           |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62           |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 63           |
| Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 64           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 65           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 67           |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 67           |
| Tabelle 4-15: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 69           |
| Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 72           |
| Tabelle 4-17: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (mITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 74           |
| Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 78           |
| Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 79           |
| Tabelle 4-20: Operationalisierung der Gesamtmortalität.....  | 83           |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 83  |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung der Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity) .....  | 85  |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 86  |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse der Responderanalysen für die Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity; ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                              | 86  |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung der Gehdistanz über 6 min (6MWT).....  | 88  |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gehdistanz über 6 min (6MWT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 89  |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse der Responderanalysen für die Gehdistanz über 6 min (6MWT; ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 89  |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung der Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW) .....  | 91  |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 92  |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse der Responderanalysen für die Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW; ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                             | 92  |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung der Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB).....   | 94  |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 95  |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse der Responderanalysen für die Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB; ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 95  |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung der funktionellen Leistungsfähigkeit (NSAA).....   | 97  |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 98  |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse der Responderanalysen für die funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA; ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                 | 98  |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung der körperlichen Funktionsfähigkeit (PODCI) .....  | 100 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 101 |
| Tabelle 4-39: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit – ITT-Population.....   | 102 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse der Responderanalysen für die PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit (ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 102 |
| Tabelle 4-41: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität – ITT-Population.....   | 103 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse der Responderanalysen für die PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität (ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..                               | 104 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-43: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit – ITT-Population.....  | 105 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse der Responderanalysen für die PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit (ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....           | 105 |
| Tabelle 4-45: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden – ITT-Population.....  | 106 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse der Responderanalysen für die PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden (ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                         | 106 |
| Tabelle 4-47: Rücklaufquote der globalen Funktionsskala des PODCI – ITT-Population....   | 108 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse der Responderanalysen für die globale Funktionsskala des PODCI (ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                  | 108 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung der Körpergröße (z-Score) .....  | 110 |
| Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Körpergröße (z-Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 111 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Körpergröße (z-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population <sup>a</sup> .....   | 112 |
| Tabelle 4-52: Operationalisierung des Body-Mass-Index (z-Score).....   | 114 |
| Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Body-Mass-Index (z-Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 115 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Body-Mass-Index (z-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population <sup>a</sup> .....   | 116 |
| Tabelle 4-55: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PODCI) .....  | 118 |
| Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 119 |
| Tabelle 4-57: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für Zufriedenheit – ITT-Population.....   | 119 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse der Responderanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI-Subskala Zufriedenheit; ITT-Population <sup>a</sup> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 120 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung der Sicherheit .....   | 122 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 123 |
| Tabelle 4-61: Gesamtrate der Patienten mit $\geq 1$ UE – Sicherheitspopulation.....  | 124 |
| Tabelle 4-62: Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT (jeder Schweregrad) mit $\geq 10$ % in mindestens einem Behandlungsarm – Sicherheitspopulation .....   | 124 |
| Tabelle 4-63: Gesamtrate der Patienten mit $\geq 1$ UE (mild), $\geq 1$ UE (moderat) und $\geq 1$ UE (schwer) – Sicherheitspopulation .....  | 130 |
| Tabelle 4-64: Anzahl der Patienten mit UE (mild) nach SOC und PT mit $\geq 10$ % in mindestens einem Behandlungsarm – Sicherheitspopulation .....  | 131 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-65: Anzahl der Patienten mit UE (moderat) nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ in mindestens einem Behandlungsarm – Sicherheitspopulation .....  | 135 |
| Tabelle 4-66: Gesamtrate der Patienten mit $\geq 1$ AESI (jeglicher Schweregrad, mild, moderat, schwer) – Sicherheitspopulation .....   | 136 |
| Tabelle 4-67: Anzahl der Patienten mit AESI (mild) nach SOC und PT – Sicherheitspopulation .....  | 137 |
| Tabelle 4-68: Anzahl der Patienten mit AESI (moderat) nach SOC und PT – Sicherheitspopulation .....   | 149 |
| Tabelle 4-69: Anzahl der Patienten mit AESI (schwer) nach SOC und PT – Sicherheitspopulation .....  | 154 |
| Tabelle 4-70: Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE – Sicherheitspopulation .....  | 155 |
| Tabelle 4-71 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie VBP15-004 .....  | 158 |
| Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für VBP15-004 – ITT-Population <sup>a</sup> .....   | 160 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Körpergröße aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe geographische Region, Subgruppenmerkmal: Europa (inkl. Israel); ITT-Population .....                 | 164 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Körpergröße aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe geographische Region, Subgruppenmerkmal: USA (inklusive Kanada und Australien); ITT-Population ..... | 165 |
| Tabelle 4-75: Gesamtrate der Patienten mit $\geq 1$ UE (jeglicher Schweregrad; Subgruppe: geographische Region); Sicherheitspopulation .....  | 166 |
| Tabelle 4-76: Gesamtrate der Patienten mit $\geq 1$ UE (mild; Subgruppe: geographische Region); Sicherheitspopulation .....   | 167 |
| Tabelle 4-77: Gesamtrate der Patienten mit $\geq 1$ UE (mild; Subgruppe: TTSTAND); Sicherheitspopulation .....  | 168 |
| Tabelle 4-78: Gesamtrate der Patienten mit $\geq 1$ AESI (jeglicher Schweregrad; Subgruppe: geographische Region); Sicherheitspopulation .....  | 169 |
| Tabelle 4-79: Gesamtrate der Patienten mit $\geq 1$ AESI (mild; Subgruppe: TTSTAND); Sicherheitspopulation .....  | 170 |
| Tabelle 4-80: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT .....  | 171 |
| Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....   | 172 |
| Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....   | 173 |
| Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....  | 173 |
| Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....  | 173 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....  | 174 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                         | 176 |
| Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                             | 176 |
| Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 176 |
| Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                    | 177 |
| Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....  | 180 |
| Tabelle 4-91: Operationalisierung der Endpunkte – weitere Untersuchungen .....   | 181 |
| Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 191 |
| Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VBP15-004.....   | 208 |
| Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VBP15-004.....                                | 229 |

## Abbildungsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 61           |
| Abbildung 4-2: Flow-Chart der Studie VBP15-004 .....  | 227          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| 6MWT             | 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest)  |
| AESI             | Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse) |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung   |
| AMIce            | Arzneimittelinformationssystem  |
| ARR              | Absolute Risikoreduktion  |
| BfArM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte                                 |
| BMI              | Body-Mass-Index   |
| CDC              | Center for Disease Control and Prevention   |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                      |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                                   |
| DMD              | Duchenne Muskeldystrophie   |
| EMA              | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)                        |
| EU-CTR           | European Union Clinical Trial Register  |
| FOR-DMD          | Finding the Optimum Regimen for DMD   |
| FVC              | Forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität)                                    |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| HR               | Hazard Ratio  |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform                                     |
| ITT              | Intention-to-Treat  |
| IXRS             | Interactive Voice/Web Response System   |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| LSM              | Least Square Mean   |
| MCID             | Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied) |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities  |
| mITT             | Modified Intention-to-Treat   |
| MMRM             | Mixed Effect Model Repeat Measurement   |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison  |
| MW               | Mittelwert  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| NA               | Not available (nicht verfügbar)   |
| NSAA             | North Star Ambulatory Assessment  |
| OR               | Odds Ratio  |
| PODCI            | Pediatric Outcomes Data Collection Instrument                               |
| PT               | Preferred Term  |
| REML             | Restricted Maximum Likelihood   |
| RCT              | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)            |
| RR               | Relatives Risiko  |
| SD               | Standardabweichung  |
| SE               | Standardfehler  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SMQ              | Standardised MedDRA Query   |
| SOC              | System Organ Class (Systemorganklasse)                                      |
| STE              | Surrogate Threshold Effects   |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology        |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                      |
| TEAE             | Treatment-Emergent Adverse Event (therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis) |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design             |
| TTCLIMB          | Time-to-Climb-Test  |
| TTRW             | Time-to-Run/Walk-Test   |
| TTSTAND          | Time-to-Stand-Test  |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis  |
| VerfO            | Verfahrensordnung   |
| WHO              | World Health Organization   |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie  |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis 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.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon (Handelsname: AGAMREE<sup>®</sup>, indiziert zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie [DMD] bei Patienten ab 4 Jahren) anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

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 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].

### Datenquellen

Basis für die Bewertung des Zusatznutzens bildet die randomisierte, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte pivotale Phase 2b-Studie VBP15-004. Für die Identifikation relevanter Studien wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, der Cochrane Library sowie EMBASE<sup>®</sup> sowie eine Suche in Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Es wurden neben der Studie VBP15-004 keine weiteren relevanten randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) identifiziert. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitt 4.2.2 und 4.3.1 sowie Anhang 4-A und Anhang 4-B). Weitere zulassungsrelevante Evidenz für Vamorolon liegt in Form eines Vergleiches der Studie VBP15-004 mit der „Finding the Optimum Regimen for DMD“ (FOR-DMD) Studie als externer Kontrolle vor. Der Vergleich bezieht sich auf die aus der offenen Extensionsphase der Studie VBP15-004 erhobenen Daten nach 48-wöchiger Behandlung mit Vamorolon. Die Daten dieses Vergleichs werden für diejenigen Endpunkte ergänzend dargestellt, für welche aus beiden Studien Daten vorliegen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Relevante Studien wurden anhand definierter Einschlusskriterien für die Bewertung selektiert. Diese Kriterien grenzen die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein. Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung fasst Tabelle 4-2 zusammen.

## **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie VBP15-004 wurde auf der Basis der Vorgaben der Dossievorlage gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials- (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14b) durchgeführt (siehe Anhang 4-E). Zunächst erfolgte die Beurteilung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene basierend auf den folgenden Parametern: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Im darauffolgenden Schritt wurden die Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene anhand der folgenden Parameter beurteilt: Verblindung der Endpunkterheber/Endpunktbeurteiler, Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerFO des G-BA entspricht die randomisierte Studie VBP15-004 der Evidenzstufe Ib [3]. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

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

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

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie VBP15-004

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

**Endpunktkategorie Mortalität**

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

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

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

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

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

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

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

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

Hinsichtlich der physischen Entwicklung wurden die z-Scores von Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI) erhoben. Für die Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 24 wurde in der Vamorolon-Gruppe (Mittelwert [MW]: +0,182; Standardabweichung [Standard Deviation, SD]: 0,2569) und der Placebo-Gruppe (MW: +0,098; SD: 0,2786) eine Erhöhung des mittleren z-Scores gegenüber Baseline beobachtet. Zwischen der Vamorolon- und der Placebo-Gruppe lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Hedges'  $g$ : 0,17; 95 %-KI: [-0,36; 0,71]). Für die Veränderung des BMI (z-Score) zu Woche 24 wurde in der Vamorolon-Gruppe (MW: +0,486; SD: 0,6298) eine Erhöhung des mittleren z-Scores gegenüber Baseline und in der Placebo-Gruppe eine Verringerung (MW: -0,176; SD: 0,4917) beobachtet. Der Unterschied zwischen der Vamorolon- und der Placebo-Gruppe war statistisch signifikant (Hedges'  $g$ : 1,27; 95 %-KI: [0,69; 1,86]). Dieser Unterschied ist u. a. darauf zurückzuführen, dass die Patienten unter Vamorolon ein verbessertes Längenwachstum zeigten. Hinzukommt eine Zunahme der Knochenmineralisation, die im Rahmen der Studie VBP15-004 nur für Vamorolon beobachtet werden konnte. Die Studie VBP15-004 wurde außerdem während der COVID-19-Pandemie durchgeführt, wo die bereits immungeschwächten DMD-Patienten vermehrt von den entsprechenden Restriktionen betroffen und in ihrem Bewegungsradius entsprechend eingeschränkt waren, so dass körperliche Bewegung auf ein Minimum reduziert war. Falls die Ursache eines erhöhten BMI für den individuellen Patienten jedoch eine vermehrte Gewichtszunahme darstellen sollte, kann dieser durch eine Dosisreduktion gemäß der Fachinformation auf Vamorolon 4 mg/kg begegnet werden. Im Rahmen von Expanded Access Studien sowie dem Langzeit-Follow-Up verschiedener klinischer Studien konnte hier eine vergleichbare Wirksamkeit wie für Vamorolon 6 mg/kg bei gleichzeitiger Kontrolle des Körpergewichts gezeigt werden.

*Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison*

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

*Ergänzender Vergleich Studie VBP15-004 vs. FOR-DMD*

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

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

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

bei Kindern entspricht. Vamorolon zeigt diesen für klassische Glucocorticoide typischen negativen Einfluss nicht.

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

### ***Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo*

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

#### *Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison*

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

### ***Endpunktkategorie Sicherheit***

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

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

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

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

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

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

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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

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

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

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

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

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

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon (Handelsname: AGAMREE<sup>®</sup>, indiziert zur Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren).

Vamorolon hat am 22.08.2014 eine Orphan Drug Designation (EU/3/14/1309) von der EMA erhalten, welche im Rahmen der Zulassungserteilung bestätigt wurde [1; 2]. Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 Verfo des G-BA gilt der Zusatznutzen von Vamorolon durch die Zulassung und Einordnung als Orphan Drug 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 zVT sind nicht zu erbringen [3].

Die Quantifizierung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Für die in Abschnitt 4.2.1 genannte Fragestellung ergeben sich anhand der relevanten Kriterien zu Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten und Studiendesign, Studiendauer, Publikationstyp und Studienstatus folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien

| Kriterium |                            | Einschlusskriterium              | Ausschlusskriterium              | Begründung  |
|-----------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| 1         | <b>Patientenpopulation</b> | Patienten mit DMD ab 4 Jahren.   | Abweichende Patientenpopulation. | Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation).   |
| 2         | <b>Intervention</b>        | Vamorolon gemäß Fachinformation. | Abweichende Intervention.        | Der Einsatz von Vamorolon muss zulassungskonform erfolgen.  |
| 3         | <b>Vergleichstherapie</b>  | Nicht zutreffend.                | Nicht zutreffend.                | Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie |

| Kriterium   |                        | Einschlusskriterium  | Ausschlusskriterium  | Begründung  |
|---|------------------------|--|--|---|
| 4   | <b>Endpunkte</b>       | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit.             | Keine patientenrelevanten Endpunkte.   | Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier.  |
| 5   | <b>Studiendesign</b>   | RCT  | Keine RCT (z. B. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, weitere Studien die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind).            | Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit.   |
| 6   | <b>Studiendauer</b>    | ≥ 24 Wochen  | < 24 Wochen  | Eine Studiendauer von 24 Wochen ist grundsätzlich geeignet, um einen Effekt bei einer chronischen Erkrankung zu zeigen. |
| 7   | <b>Publikationstyp</b> | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. | Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen vor (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short-Survey, unsystematische Übersichtsarbeiten) | Anforderungen gemäß VerFO.  |
| 8   | <b>Studienstatus</b>   | Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.  | Jegliche Studie ohne verfügbare Ergebnisse.  | Ausreichende Informationen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse vorzunehmen.                                     |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMD: Duchenne Muskeldystrophie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGB: Sozialgesetzbuch; VerFO: Verfahrensordnung |                        |  |  |   |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche zu der oben genannten Fragestellung in den Datenbanken MEDLINE®, der Cochrane Library sowie EMBASE® am 17.11.2023 durchgeführt.

Die Treffer der Recherche wurden anhand der in Tabelle 4-2 definierten Ein-/Ausschlusskriterien bewertet. Für die unterschiedlichen Datenbanken wurde jeweils eine angepasste Suchstrategie verwendet, aufgrund der geringen Trefferzahl wurde auf Suchblöcke oder Filter bezüglich der Indikation oder des Studiendesigns verzichtet. Es wurde weiterhin keine Einschränkung auf Sprache oder den Publikationszeitraum vorgenommen.

Die zugehörigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde am 17.11.2023 eine Suche in den öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal und dem Suchportal des European Union Clinical Trials Registers (EU-CTR) durchgeführt. Für identifizierte relevante RCT wurde zusätzlich nach Einträgen mit Ergebnisberichten in den Datenbanken der EMA und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gesucht.

Für die einzelnen Studienregister/ Studienergebnisdatenbanken wurde jeweils eine angepasste Suchstrategie verwendet, die in Anhang 4-B dokumentiert ist.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wurde am 17.11.2023 nach RCT mit Vamorolon durchsucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte nicht.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche wurde zunächst mittels der verwendeten Literaturverwaltungssoftware (EndNote X8) um Duplikate bereinigt, weitere Duplikate wurden anschließend manuell aussortiert. Die verbliebenden Treffer wurden zunächst anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – Abstracts anhand der in Tabelle 4-2 definierten Ein-/Ausschlusskriterien bewertet und eine Vorselektion getätigt, im Anschluss erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss der Publikation durch eine Analyse des Volltextes.

Die Selektion und Analyse erfolgten von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beteiligten Personen aufgelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studien werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion ist der jeweilige Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der jeweilige Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Studie VBP15-004 konnte als relevant für die Bewertung identifiziert werden. Die Darstellung des Designs und der Methodik erfolgt im Abschnitt 4.3.1 sowie anhand der Checkliste des CONSORT-Statements in Anhang 4-E.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)*

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

### **Patientencharakteristika**

Die Patientencharakteristika der bewertungsrelevanten Studie VBP15-004 wurden anhand folgender Merkmale beschrieben:

#### ***Demographische Patientencharakteristika (Tabelle 4-14)***

- Alter zu Baseline (Jahre)
- Ethnie (Hispanisch oder Latino; nicht-Hispanisch oder Latino)
- Abstammung (asiatisch, Indigene aus Amerika/Alaska, kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, mehrere, nicht angegeben)
- Land
- Geographische Region (USA [einschließlich Kanada/Australien], Europa [einschließlich Israel])
- Körpergröße (Perzentil, z-Score)
- Körpergewicht (Perzentil, z-Score)
- BMI (Perzentil, z-Score)

#### ***Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (Tabelle 4-15)***

- Monate seit Auftreten der ersten DMD-Symptome
- TTSTAND (Sekunden)
- TTSTAND Velocity (Aufstehvorgänge/Sekunde) (als reziproker Wert des TTSTAND)
- 6MWT-Distanz (Meter)
- NSAA (Gesamtscore)
- Vorherige Diagnose/Prozeduren
- Zuvor eingenommene Medikamente

- Gleichzeitig eingenommene Medikamente

### Weitere Parameter

- Anzahl an Patienten im Placebo-Arm, die orale Glucocorticoide eingenommen haben
- Durchschnittliche Vamorolon-Dosis

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Sicherheit, Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der TTSTAND Velocity.

| Endpunkt  | Operationalisierung  |
|---|--|
| <b>Mortalität</b>                                 |  |
| Gesamtmortalität                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Todesfälle</li> </ul>  |
| <b>Morbidität</b>                                 |  |
| Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTSTAND Velocity-Responder in Woche 24 (MCID: 0,023 Aufstehvorgänge/s)</li> </ul>   |
| Gehdistanz über 6 min (6MWT)                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6MWT-Responder in Woche (MCID: 30 m)</li> </ul>   |
| Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTRW-Responder in Woche 24 (MCID: 0,212 m/s)</li> </ul>   |
| Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTCLIMB-Responder in Woche 24 (MCID: 0,0,35 Treppenstufen/s)</li> </ul>   |
| Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAA-Responder in Woche 24 (MCID: 2,32 Punkte)</li> </ul>   |
| Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder der PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit in Woche 24 (MCID: 15 %)</li> <li>• Responder der PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität in Woche 24 (MCID: 15 %)</li> <li>• Responder der PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit in Woche 24 (MCID: 15 %)</li> <li>• Responder der PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden in Woche 24 (MCID: 15 %)</li> <li>• Responder der globalen Funktionsskala des PODCI in Woche 24 (MCID: 15 %)</li> </ul> |
| Körpergröße (z-Score)                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Körpergröße (z-Score) zwischen Baseline und Woche 24</li> </ul>   |
| Body-Mass-Index (z-Score)                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des BMI (z-Score) zwischen Baseline und Woche 24</li> </ul>   |

| Endpunkt   | Operationalisierung   |
|--|---|
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |   |
| PODCI  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder der PODCI-Subskala für Zufriedenheit in Woche 24 (MCID: 15 %)</li> </ul>   |
| <b>Sicherheit</b>  |   |
| UE   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE nach SOC (jeder Schweregrad) <math>\geq 10</math> % in allen Behandlungsarmen</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE nach PT (jeder Schweregrad) <math>\geq 10</math> % in allen Behandlungsarmen</li> <li>• Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (mild), <math>\geq 1</math> UE (moderat) und <math>\geq 1</math> UE (schwer)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem UE (mild) nach SOC und PT mit je <math>\geq 10</math> % in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem UE (moderat) nach SOC und PT mit je <math>\geq 10</math> % in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem UE (schwer) nach SOC und PT mit je <math>\geq 5</math> % in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT mit je <math>\geq 5</math> % in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> AESI (jeglicher Schweregrad, mild, moderat, schwer, oder schwerwiegend)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit milden, moderaten, schweren oder schwerwiegenden AESI, für jedes einzelne AESI (übergeordneter Begriff und einzelne PT)</li> <li>• Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE sowie nach SOC und PT</li> </ul> |
| <p>6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BMI: Body-Mass-Index; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |   |

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie benannt sowie ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz dargestellt.

### **Mortalität**

#### *Gesamtmortalität*

Für die Bestimmung der Gesamtmortalität in den einzelnen Behandlungsgruppen wurden alle Todesfälle, unabhängig von der Todesursache, erfasst.

Die Gesamtmortalität wurde unabhängig von der Einschätzung der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Die Mortalität ist gemäß der Verfo des G-BA ein patientenrelevanter und direkt messbarer Endpunkt [3].

### ***Morbidität***

#### *Motorische Endpunkte*

Der Verlust einer motorischen Funktion (z. B. Gehen, Treppensteigen, Aufstehen) ist ein wichtiger Meilenstein und Indikator der Krankheitsprogression bei DMD-Patienten [4; 5]. Die Verlängerung des Erhalts motorischer Funktionen ist somit ein zentrales Ziel in der Behandlung von DMD. Motorische Tests ermöglichen eine Einschätzung der aktuellen Funktionsfähigkeit sowie eine Vorhersage des baldigen Funktionsverlusts im Sinne einer Prognose der weiteren Krankheitsprogression, weshalb diese häufig in klinischen Studien Anwendung finden [4; 5]. Nach der EMA-Richtlinie zu klinischen Studien für die Behandlung von DMD-Patienten ist der wichtigste Endpunkt in dieser Population die funktionale Verbesserung bzw. die Verlangsamung der Verschlechterung der Motorik. Timed-Function-Tests (wie z. B. der TTSTAND) liefern gemäß der EMA besonders relevante Informationen [5].

#### Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity)

Der TTSTAND-Test wurde im Rahmen des NSAA durchgeführt. Dabei wurde die Zeit (in Sekunden) gemessen, die ein Patient benötigt, um aus der Rückenlage auf dem Boden in einen aufrechten Stand zu gelangen.

Für die Startposition legte sich der Patient in Rückenlage auf den Boden mit den Armen an der Seite. Der Patient wurde nun gebeten, nach dem Startsignal so schnell wie möglich in einen aufrechten Stand mit den Armen an der Seite zu gelangen. Dabei wurde die Zeit zwischen dem Startsignal und dem aufrechten Stand gemessen. Der Test wurde auf dem normalen Boden durchgeführt. Eine Matte wurde nur verwendet, wenn diese erforderlich war.

Neben der aufgezeichneten Zeit wurde zusätzlich die Durchführung des Tests nach den folgenden Kriterien eingeordnet:

1. Unfähig, aus der Rückenlage aufzustehen, auch nicht mit Hilfe eines Stuhls.
2. Assistierte Gowers-Zeichen: Möbel oder externe Unterstützung werden benötigt, um aus der Rückenlage in eine stehende Position zu gelangen.
3. Dreht sich auf den Bauch und stützt sich beim Aufrichten mit zwei Händen auf den Beinen ab.
4. Dreht sich auf den Bauch und stützt sich beim Aufrichten mit einer Hand auf dem Bein ab.

5. Dreht sich auf die Seite und stützt sich beim Aufrichten mit einer oder beiden Händen auf dem Boden ab, berührt aber nicht die Beine.
6. Steht auf, ohne sich zu drehen oder sich beim Aufrichten mit den Händen auf den Beinen abzustützen.
7. N/A, Test nicht möglich

Wurde die Testdurchführung in Kategorie 1 oder 2 eingeordnet, wurden für die Geschwindigkeit 0 s notiert. Wenn der Test nicht durchgeführt werden konnte, wurde einer der folgenden Gründe dafür vermerkt: Krankheitsprogression, Verletzung, Aufmerksamkeits-/Verhaltensproblem, Equipment-/Softwareproblem, Fatigue, Erkrankung, Unfähigkeit den Anweisungen zu folgen oder sie zu verstehen, Muskelkrämpfe, Schmerzen, Verweigerung, unfähig die Startposition einzunehmen, zu wenig Zeit, andere (mit genauerer Spezifizierung). Wenn der Test aufgrund der Krankheitsprogression nicht durchgeführt werden konnte, wurden für die Zeit 0 s notiert.

Aufgrund der COVID-19-Pandemie wurde der TTSTAND-Test teilweise per Videokonferenz durchgeführt.

Die TTSTAND Velocity wurde anhand folgender Formel berechnet:  $TTSTAND\ Velocity = \frac{1}{TTSTAND}$ . Die TTSTAND Velocity wird in Aufstehvorgängen/s angegeben. Die TTSTAND Velocity ist ein klinisch relevanter Endpunkt zur Identifikation von Veränderungen in den motorischen Funktionen bei jungen DMD-Patienten [6].

Der TTSTAND wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt [7; 8].

#### Gehdistanz über 6 min (6MWT)

Der 6MWT erfasst die Distanz, die der Patient innerhalb von 6 min gehen kann. Um die sichere Ausführung des Tests für die Patienten zu gewährleisten, wurde eine für DMD-Patienten modifizierte Version des 6MWT angewendet [7]. Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn die Ergebnisse des TTRW  $\leq 25$  s betragen.

Der 6MWT wurde in Innenräumen auf einer ebenen und geraden Strecke mit einer Breite von mind. 3 m und einer harten Oberfläche durchgeführt. Die Teststrecke wurde mit einer 25 m-Linie markiert, an deren Anfang und Ende jeweils ein Kegel gesetzt wurde. Der Patient wurde angewiesen, zwischen den Kegeln gegen den Uhrzeigersinn hin und zurück zu gehen, ohne die Linie in der Mitte zu überqueren. Der Patient wurde aufgefordert, so schnell wie möglich zu gehen, ohne zu laufen. Am Ende des Tests wurde die Distanz notiert, die der Patient in 6 min zurückgelegt hatte. Der Test wurde als valide angesehen, wenn der Patient den Test erfolgreich abgeschlossen hat oder ihn ausschließlich aufgrund von Erschöpfung abbrechen musste. Dem Patienten war es erlaubt, innerhalb des Tests eine Pause zu machen.

Wenn der Patient nicht in der Lage war, die vollständigen 6 min zu gehen, wurde der Grund dafür sowie die gegangenen Meter in der Zeit bis zum Abbruch des Tests aufgezeichnet. Wenn der 6MWT aufgrund der Krankheitsprogression nicht durchgeführt werden konnte, wurden für die Distanz 0 m notiert.

Der 6MWT ist ein validiertes und reliables Instrument zur direkten Erhebung der Gehfähigkeit der Patienten und wird häufig in klinischen DMD-Studien angewendet [5; 9; 10]. Die Ergebnisse des 6MWT werden von einer verringerten Muskelkraft in den Beinen, einem biomechanisch ineffizienten Gang, einer verminderten Ausdauer und einem eingeschränkten kardiorespiratorischen Status negativ beeinflusst [9]. Der 6MWT wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt [7; 8].

#### Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW)

Der TTRW-Test wurde im Rahmen des NSAA durchgeführt. Der TTRW misst die Zeit, die der Patient benötigt, um 10 m zu gehen oder zu laufen.

Für die Durchführung des Tests wurde eine Strecke über 10 m abgemessen und markiert. Der Patient wurde aufgefordert, diese Strecke so schnell und sicher wie möglich zu überqueren. Er wurde nicht explizit angewiesen, die Strecke zu laufen. Es wurde die Zeit zwischen dem Startsignal und dem Überschreiten der 10 m-Markierung mit beiden Füßen gemessen.

Neben der aufgezeichneten Zeit wurde zusätzlich die Durchführung des Tests nach den folgenden Kriterien eingeordnet:

1. Nicht fähig zu gehen, auch nicht mit Gehhilfen
2. Fähig, mit Gehhilfen zu gehen
3. Geht, aber kann keine Geschwindigkeit aufnehmen
4. Geht und kann Geschwindigkeit aufnehmen
5. Nimmt Geschwindigkeit auf, läuft fast, aber Doppelstandphase weiterhin vorhanden
6. Läuft, keine Doppelstandphase, keine übermäßige Bewegung des Rumpfes und der oberen Extremitäten

Wurde die Testdurchführung in Kategorie 1 oder 2 eingeordnet, wurden für die Zeit 0 s notiert. Wenn der Test nicht durchgeführt werden konnte, wurde der Grund dafür aufgezeichnet. Wenn der Test aufgrund der Krankheitsprogression nicht durchgeführt werden konnte, wurden für die Zeit 0 s notiert.

Der TTRW weist eine hohe Sensitivität und einen starken Vorhersagewert für den Funktionsverlust auf [4]. Der TTRW wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt [7; 8].

### Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB)

Der TTCLIMB misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen. Die Startposition ist mittig am Fuße der Treppe, mit den Armen an der Seite ohne Kontakt zum Treppengeländer. Der Patient wurde dazu aufgefordert, so schnell wie möglich vier Treppenstufen zu steigen und danach mit den Armen an der Seite stehen zu bleiben. Die Nutzung des Treppengeländers war erlaubt. Der Patient sollte keine Treppenstufe überspringen.

Neben der aufgezeichneten Geschwindigkeit wurde zusätzlich die Durchführung des Tests nach den folgenden Kriterien eingeordnet:

1. Nicht fähig, vier Treppenstufen zu steigen
2. Steigt vier Treppenstufen: ein Fuß zurzeit, stellt sich mit beiden Füßen auf die Treppenstufe, stützt sich mit beiden Armen am Treppengeländer ab
3. Steigt vier Treppenstufen: ein Fuß zurzeit, stellt sich mit beiden Füßen auf die Treppenstufe, stützt sich mit einem Arm am Treppengeländer ab
4. Steigt vier Treppenstufen: ein Fuß zurzeit, stellt sich mit beiden Füßen auf die Treppenstufe, benötigt kein Treppengeländer
5. Steigt vier Treppenstufen: wechselnde Füße, benötigt Treppengeländer
6. Steigt vier Treppenstufen: wechselnde Füße, benötigt kein Treppengeländer

Wurde die Testdurchführung in Kategorie 1 eingeordnet, wurden für die Geschwindigkeit 0 s notiert. Wenn der Test nicht durchgeführt werden konnte, wurde der Grund dafür aufgezeichnet. Wenn der Test aufgrund der Krankheitsprogression nicht durchgeführt werden konnte, wurden für die Geschwindigkeit 0 s notiert.

Der TTCLIMB ist sensitiv gegenüber Veränderungen der motorischen Funktionen bei jungen DMD-Patienten [4]. Der TTCLIMB wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt [7; 8].

Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)

Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala NSAA erhoben, welche speziell für DMD-Patienten entwickelt wurde. Die NSAA-Skala setzt sich aus 17 Items zusammen, welche für den Erhalt der Gehfähigkeit relevant sind (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Items der NSAA-Skala und Bewertung der Durchführung

| Aufgabe   | Bewertung   |  |   |
|---|---|--|---|
|   | 2   | 1  | 0   |
| 1. Kannst du so lange und so ruhig wie möglich aufrecht stehen?         | Steht aufrecht, ruhig und symmetrisch ohne Kompensation (Fersen flach auf dem Boden, Beine sind neutral) für 3 s. | Steht ruhig mit einem gewissen Grad an Kompensation (z. B. auf den Zehen, angewinkelte Beine, ausgestreckter Hintern) für 3 s. | Kann nicht ruhig und ohne Hilfe stehen, benötigt Unterstützung (auch minimal).                                      |
| 2. Kannst du gehen?   | Geht im Fersen- oder Plattfußgang.  | Anhaltender oder gewohnheitsmäßiger Zehengänger, der nicht in der Lage ist, konsequent die Ferse zu benutzen.                  | Verlust der unabhängigen Bewegung, benötigt möglicherweise Gehorthesen oder geht kurze Distanzen mit Unterstützung. |
| 3. Kannst du mit verschränkten Armen vom Stuhl aufstehen?               | Hält die Arme verschränkt, Startposition mit 90 Grad-Winkel in Hüfte und Knie, Füße auf dem Boden.                | Stützt sich auf Oberschenkeln oder dem Stuhl ab, neigt dazu, sich zu drehen.   | Nicht möglich.  |
| 4. Kannst du so lange wie möglich auf dem rechten Bein stehen?          | Kann 3 s lang entspannt und ohne Fixierung stehen.  | Steht, aber entweder nur kurz oder braucht Fixierung, z. B. durch stark angewinkelte Knie oder eine andere Strategie.          | Nicht möglich.  |
| 5. Kannst du so lange wie möglich auf dem linken Bein stehen?           | Kann 3 s lang entspannt und ohne Fixierung stehen.  | Steht, aber entweder nur kurz oder braucht Fixierung, z. B. durch stark angewinkelte Knie oder eine andere Strategie.          | Nicht möglich.  |
| 6. Kannst du beginnend mit dem rechten Bein auf die Kiste steigen?      | Blick nach vorn, keine Unterstützung erforderlich.  | Geht seitwärts oder benötigt Unterstützung.  | Nicht möglich.  |
| 7. Kannst du beginnend mit dem rechten Bein von der Kiste herabsteigen? | Blick nach vorn, steigt herab mit Kontrolle über das gewichtstragende Bein. Keine Unterstützung erforderlich.     | Geht seitwärts, springt herunter oder benötigt Unterstützung.  | Nicht möglich.  |

| Aufgabe   | Bewertung   |   |  |
|---|---|---|--|
|   | 2   | 1   | 0  |
| 8. Kannst du beginnend mit dem linken Bein auf die Kiste steigen?                                   | Blick nach vorn, keine Unterstützung erforderlich.  | Geht seitwärts oder benötigt Unterstützung.                             | Nicht möglich.   |
| 9. Kannst du beginnend mit dem linken Bein von der Kiste herabsteigen?                              | Blick nach vorn, steigt herab mit Kontrolle über das gewichtstragende Bein. Keine Unterstützung erforderlich.                                       | Geht seitwärts, springt herunter oder benötigt Unterstützung.           | Nicht möglich.   |
| 10. Kannst du in der Rückenlage mit verschränkten Armen deinen Kopf heben und zu den Zehen schauen? | In Rückenlage, Kopf muss auf Mittellinie angehoben werden, Kinn bewegt sich Richtung Brust.   | Kopf ist angehoben, jedoch durch Seitflexion oder ohne Nackenflexion.   | Nicht möglich.   |
| 11. Kannst du dich aus der liegenden Position hinsetzen?  | Startet in Rückenlage, kann eine Hand zur Unterstützung benutzen.   | Selbsthilfe, z. B. zieht an den Beinen oder Kopf ist zum Boden gebeugt. | Nicht möglich.   |
| 12. Kannst du aus der Rückenlage so schnell wie möglich aufstehen?                                  | Aus der Rückenlage, kein Gowers-Zeichen.  | Gowers-Zeichen vorhanden.   | a) Benötigt Unterstützung (z. B. durch einen Stuhl) oder b) nicht möglich. |
| 13. Kannst du dich auf die Fersen stellen?  | Beide Füße gleichzeitig, steht für 3 s eindeutig ausschließlich auf den Fersen (ein paar Schritte zum Halten des Gleichgewichts werden akzeptiert). | Beugt die Hüfte und hebt ausschließlich den Vorderfuß.                  | Nicht möglich.   |
| 14. Wie hoch kannst du springen?  | Beide Füße heben gleichzeitig vom Boden ab.   | Ein Fuß nach dem anderen.   | Nicht möglich.   |
| 15. Kannst du auf deinem rechten Bein hüpfen?   | Vorfuß und Ferse heben gleichzeitig vom Boden ab.   | Kann Knie beugen und Ferse anheben, Vorderfuß bleibt auf dem Boden.     | Nicht möglich.   |
| 16. Kannst du auf deinem linken Bein hüpfen?  | Vorfuß und Ferse heben gleichzeitig vom Boden ab.   | Kann Knie beugen und Ferse anheben, Vorderfuß bleibt auf dem Boden.     | Nicht möglich.   |
| 17. Laufe 10 m so schnell du kannst.  | Beide Füße heben vom Boden ab (keine Doppelstandphase beim Laufen).   | Duchenne-Laufmuster   | Geht.  |

Die Ergebnisse der 17 Items wurden zu einem Gesamtscore summiert, welcher zwischen 0 – 34 rangiert. Dabei zeigen höhere Werte eine bessere funktionelle Leistungsfähigkeit an. Die 17 Items wurden durch den TTRW und TTSTAND ergänzt. Für den NSAA-Score wurde die Bewertung der Durchführung der beiden Tests umcodiert (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Umcodierung der Bewertung des TTSTAND und TTRW für den NSAA-Score

| TTSTAND-Bewertung  | TTRW-Bewertung | NSAA-Score |
|--|----------------|------------|
| 1, 2   | 1, 2, 3, 4     | 0          |
| 3, 4, 5  | 5              | 1          |
| 6  | 6              | 2          |
| NSAA: North Star Ambulatory Assessment; TTRW: Time-to-Run-Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test |                |            |

Die NSAA-Skala ist ein validiertes und reliables Instrument für die Erfassung der funktionellen Leistungsfähigkeit bei gehfähigen DMD-Patienten und wird international in klinischen Studien eingesetzt [11; 12]. Der NSAA-Gesamtscore wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt [8].

#### Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde anhand des PODCI erfasst, welches von den Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde. Der PODCI umfasst insgesamt 86 Items, verteilt auf fünf Subskalen von denen die nachfolgenden vier Subskalen der Kategorie Morbidität zuzuordnen sind. Für die Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurden folgende Subskalen herangezogen:

1. Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit
2. Transfer/Basismobilität
3. Sport/körperliche Funktionsfähigkeit
4. Schmerzen/Wohlbefinden

Des Weiteren wurden die Ergebnisse der vier Subskalen zu einer globalen Funktionsskala zusammengefasst. Die fünfte Subskala Zufriedenheit wurde für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

Der PODCI wird in diesem Nutzungsbewertungsdossier wie vom G-BA bereits anerkannt als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität berücksichtigt [13; 14].

#### *Anthropometrische Endpunkte*

Die Körpergröße und der BMI sind wichtige Indikatoren der körperlichen Entwicklung. Patienten mit DMD sind in der Regel kleiner als gleichaltrige Kinder und weisen einen höheren BMI auf. Dies wird durch die Langzeiteinnahme von Glucocorticoiden noch weiter verstärkt [15; 16]. Ergebnisse zu Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden bei Patienten mit steroidsensiblen nephrotischen Syndrom zeigen ebenfalls ein signifikant verringertes Größenwachstum. Je länger die Behandlung mit Glucocorticoiden dauert und je höher die kumulativ verabreichte Dosis der Glucocorticoide ist, desto stärker sind diese Patienten in ihrem Größenwachstum eingeschränkt. Diese Einschränkung holen die Patienten

auch nach Absetzen der Behandlung nicht mehr auf und bleiben im Mittel dauerhaft kleiner als die Normalbevölkerung [17]. Die beiden Endpunkte wurden als z-Score evaluiert. Für die Berechnung der z-Scores wurden die Referenztabelle des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) herangezogen.

#### Körpergröße (z-Score)

Für die Messung der Körpergröße wurde ein Stadiometer verwendet. Der Patient wurde angewiesen, die Füße schulterbreit aufzustellen, mit den Fersen flach auf dem Boden und den Armen an der Seite. Für die Bestimmung der richtigen Kopfposition wurde die Frankfurt Horizontale verwendet, welche eine imaginäre Linie zwischen dem tiefsten Punkt des unteren Randes der Augenhöhle und dem höchsten Punkt des äußeren knöchernen Gehörgangs verbindet.

#### Body-Mass-Index (z-Score)

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde das Körpergewicht erhoben. Der BMI beschreibt das Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße und wird anhand folgender Formel berechnet:  $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m)}^2}$ .

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *PODCI*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde genauso wie die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des PODCI erfasst (für allgemeine Angaben siehe Abschnitt 4.2.5.2, Abschnitt Körperliche Funktionsfähigkeit [PODCI]). Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die fünfte Subskala Zufriedenheit herangezogen, welche sich aus fünf Items zusammensetzt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch begrenzt, da sich eine valide Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei DMD-Patienten als sehr schwierig gestaltet [18-21].

Der PODCI wird von der EMA als sinnvoller Endpunkt der Lebensqualität bei gehfähigen DMD-Patienten angesehen [5]. Die Lebensqualität wird gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant eingeschätzt [22].

### ***Sicherheit***

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Bei UE handelt es sich um alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, welche nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen müssen. Sie umfassen unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. abnormale Laborbefunde), Symptome oder Erkrankungen, die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhängen, unabhängig davon, ob ein tatsächlicher Zusammenhang mit dem Studienmedikament angenommen wird. Dazu gehören auch Vorerkrankungen, die sich während der Studie verschlimmern. Anzeichen und Symptome der DMD wurden nicht als UE erfasst, es sei denn, sie waren in ihrer Art oder Schwere unerwartet für den Krankheitsverlauf.

Ein UE wurde als SUE definiert, wenn nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors mindestens eines der folgenden Kriterien zutrif:

- Tödlich
- Lebensbedrohlich
- Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich
- Anhaltende/erhebliche Beeinträchtigung oder substanzielle Störung der Fähigkeit, normalen Lebensfunktionen nachzugehen
- Angeborene Anomalie oder Geburtsfehler
- Wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden kann und möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordert, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern

Krankenseinweisungen, die vor der Studie geplant wurden, galten nicht als SUE, es sei denn, der Krankenhausaufenthalt wurde aufgrund eines UE verlängert. Geplante Krankenseinweisungen im Rahmen der Studie, Krankenseinhalte für die geplante Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlimmert hat, sowie Krankenseinhalte für elektive Eingriffe wurden nicht als SUE angesehen. Des Weiteren galten Krankenseinhalte von weniger als 24 Stunden sowie Besuche der Notaufnahme nicht als SUE.

Alle UE und SUE, die spontan berichtet oder bei der Befragung identifiziert wurden oder aufgrund der körperlichen Erscheinung des Patienten offensichtlich waren, wurden dokumentiert. Alle abnormalen Laborbefunde, die sich außerhalb des Normbereichs befanden, wurden als UE betrachtet und dokumentiert. Die Dokumentation von UE enthielt folgende Informationen: Art, Datum des Auftretens, Schweregrad gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) und Bestimmung des Zusammenhangs des UEs mit der Einnahme des Studienmedikaments (z. B. Kausalität). Die UE wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 21.1; Version 23.1 ausschließlich für COVID-bezogene Bezeichnungen) kodiert. Der Schweregrad aller UE wurde nach CTCAE, Version 4.03 bewertet (siehe Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Beschreibung der Schweregrade von UE nach CTCAE, Version 4.03

| CTCAE-Grad  | Beschreibung  |
|---|---|
| Grad 1 (mild)   | Asymptomatische oder milde Symptome: ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.   |
| Grad 2 (moderat)  | Minimale, lokale oder nicht-invasive Interventionen indiziert; Limitationen in den altersgerechten Aktivitäten des täglichen Lebens.  |
| Grad 3 (schwerwiegend)  | Schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich: Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung indiziert; Behinderung; Limitationen in den täglichen Aktivitäten der Selbstfürsorge; Unfähigkeit, der Arbeit oder normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen. |
| Grad 4 (lebensbedrohlich)   | Dringende Intervention indiziert.   |
| Grad 5 (Tod)  | Tod im (zeitlichen) Zusammenhang mit UE.  |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis |   |

Die Klassifikation des Zusammenhangs des UE mit dem Studienmedikament erfolgte anhand einer 5-Punkte-Skala (siehe Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Beschreibung der Kategorien zum Zusammenhang der UE mit dem Studienmedikament

| Zusammenhang mit Studienmedikament | Beschreibung   |
|------------------------------------|--|
| Definitiv                          | UE, auf die mindestens die Kriterien 1, 2 und 4 der Kategorie „Wahrscheinlich“ zutreffen   |
| Wahrscheinlich                     | Die UE sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit dem Studienmedikament assoziiert. Der Zusammenhang wird als wahrscheinlich eingeordnet, wenn mindestens die ersten drei der folgenden Kriterien zutreffen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das UE erfolgt in angemessener zeitlicher Abfolge zur Verabreichung des Studienmedikaments.</li> <li>2. Das UE kann nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustands des Patienten, durch Umwelt- oder toxische Faktoren oder durch andere Therapieformen, die dem Patienten verabreicht werden, erklärt werden.</li> <li>3. Das UE verschwindet oder nimmt ab, nachdem die Anwendung beendet ist (Ausnahme möglich).</li> <li>4. Das UE folgt einem bekannten Muster in der Antwort auf das Studienmedikament.</li> </ol> |
| Möglich                            | Die UE sind wahrscheinlich nicht mit dem Studienmedikament assoziiert, es kann aber auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Zusammenhang wird als möglich eingeordnet, wenn mindestens die ersten beiden der folgenden Kriterien zutreffen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das UE erfolgt in angemessener zeitlicher Abfolge zur Verabreichung des Studienmedikaments.</li> <li>2. Das UE kann möglicherweise durch den klinischen Zustand des Patienten, durch Umwelt- oder toxische Faktoren oder durch andere Therapieformen, die dem Patienten verabreicht werden, erklärt werden.</li> <li>3. Das UE folgt einem bekannten Muster in der Antwort auf das Studienmedikament.</li> </ol>  |

| Zusammenhang mit Studienmedikament | Beschreibung  |
|------------------------------------|---|
| Entfernt                           | Der Zusammenhang wird als entfernt eingeordnet, wenn mindestens die ersten beiden der folgenden Kriterien zutreffen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das UE erfolgt nicht in angemessener zeitlicher Abfolge zur Verabreichung des Studienmedikaments.</li> <li>2. Das UE kann ohne weiteres durch den klinischen Zustand des Patienten, durch Umwelt- oder toxische Faktoren oder durch andere Therapieformen, die dem Patienten verabreicht werden, erklärt werden.</li> <li>3. Das UE folgt keinem bekannten Muster in der Antwort auf das Studienmedikament.</li> </ol> |
| Unabhängig                         | Der Zusammenhang wird als unabhängig eingeordnet, wenn die UE eindeutig und unstrittig auf ausschließlich externe Ursachen (Krankheit, Umwelt, etc.) zurückzuführen sind und nicht die Kriterien erfüllen, die unter „entfernt“, „möglich“ oder „wahrscheinlich“ aufgeführt sind.   |
| UE: Unerwünschtes Ereignis         |   |

Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Glucocorticoiden wurden folgende UE *a priori* als AESI definiert:

- Verhaltensprobleme
- Frakturen
- Katarakt, Glaukom und Augeninnendruck
- Cushingoide Merkmale
- Gastrointestinale Symptome
- Hypertonie
- Adrenale Suppression
- Verlangsamtes Wachstum
- Haut- und Haarveränderungen
- Gewichtszunahme
- Diabetische Zustände
- Infektionen (Immunsuppression)

Die Erfassung der UE inklusive SOC und PT erfolgte unabhängig von der Einschätzung der Patienten gemäß der MedDRA Version 21.1, es ist somit von einer validen Erhebung des Endpunktes Sicherheit auszugehen.

Sicherheitsendpunkte, z. B. in Form von UE, SUE sowie der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE, haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten, womit diese als direkt patientenrelevant anzusehen sind. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich von Nebenwirkungen vorliegt [22].

### Statistische Analysen

Für die Bewertung der Wirksamkeit und Lebensqualität wurden Responderanalysen durchgeführt. Für die jeweiligen Endpunkte wurde der relative Anteil der Responder in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt. Die Ergebnisse werden anhand des RR, des Odds Ratios (OR) und der absoluten Risikoreduktion (ARR) sowie den jeweilig dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.

Für die Analyse der Körpergröße (z-Score) und des BMI (z-Score) wurden Restricted Maximum Likelihood (REML)-basierte gemischte Modelle für Messwiederholungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement, MMRM) verwendet mit festen Effekten für Behandlungsgruppe (Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag; Prednison 0,75 mg/kg/Tag; Placebo), Studienwoche, Baseline-Ergebnis, Altersgruppe (< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) und dem Interaktionsterm Behandlungswoche × Studienwoche. Least Square Mean (LSM)-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI werden dargestellt.

Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der ITT- sowie der mITT-Population für die erste Behandlungsphase (Baseline bis Woche 24) durchgeführt. Wenn sich keine Unterschiede zwischen den Analysen in der ITT- und mITT-Population zeigten, wurde ausschließlich eine Tabelle mit den Ergebnissen für die ITT-Population dargestellt. Dies betraf alle Responder- und die Analysen der Veränderung von Baseline, da alle Patienten der ITT-Population, die nicht auch in der mITT-Population eingeschlossen waren, keine Post-Baseline-Ergebnisse aufwiesen.

Für die Analysen der Sicherheit wurden RR, OR und ARR mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Wenn es in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse gab, erhielten alle Teile des Vergleichs eine Häufigkeit von +0,5. Wenn in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse vorlagen, wurden keine Berechnungen durchgeführt. Analysen der Sicherheit wurden in der Sicherheitspopulation durchgeführt.

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

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7, 5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention Effekt and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es liegt für die Bewertung von Vamorolon nur die Studie VBP15-004 vor, es wurden dementsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im statistischen Analyseplan wurden Sensitivitätsanalysen für die Analysen der Veränderung von Baseline für die Endpunkte TTSTAND Velocity, 6MWT, TTRW und TTCLIMB präspezifiziert. Für die Ergebnisse dieser Endpunkte werden im Dossier gemäß den IQWiG-Vorgaben ausschließlich Responderanalysen verwendet. Es werden somit keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurden Analysen für folgende Subgruppen durchgeführt:

- Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- Geographische Region (USA [inklusive Kanada/Australien] vs. Europa [inklusive Israel])
- Alter bei Baseline ( $\leq 5$  Jahre vs.  $> 5$  Jahre;  $\leq 6$  Jahre vs.  $> 6$  Jahre)
- TTSTAND Velocity bei Baseline ( $\leq 5,0$  s vs.  $>5,0$  s)

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme   |
|---|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--|
| VBP15-004   | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 24 Wochen <sup>a</sup>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag; ganze Studiendauer)<sup>b</sup></li> <li>• Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag; ganze Studiendauer)</li> <li>• Prednison (0,75 mg/kg/Tag; 24 Wochen) gefolgt von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag; 20 Wochen)<sup>b, c</sup></li> <li>• Prednison (0,75 mg/kg/Tag; 24 Wochen) gefolgt von Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag; 20 Wochen)<sup>c</sup></li> <li>• Placebo (24 Wochen) gefolgt von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag; 20 Wochen)<sup>b, c</sup></li> <li>• Placebo (24 Wochen) gefolgt von Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag; 20 Wochen)<sup>c</sup></li> </ul> |
| <p>a: Doppelblinde Phase (Part 1) mit Komparator, es folgte eine weitere patientenverblindete 24 Wochen (4 Wochen Transition und 20 Wochen Behandlung) lange Phase (Part 2)</p> <p>b: Keine zulassungsrelevante Dosierung</p> <p>c: Inklusive einer 4-wöchigen Transitionsphase vor dem Therapiewechsel</p> |                            |                   |  |                                |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wird zum 17.11.2023 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend.  |   |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

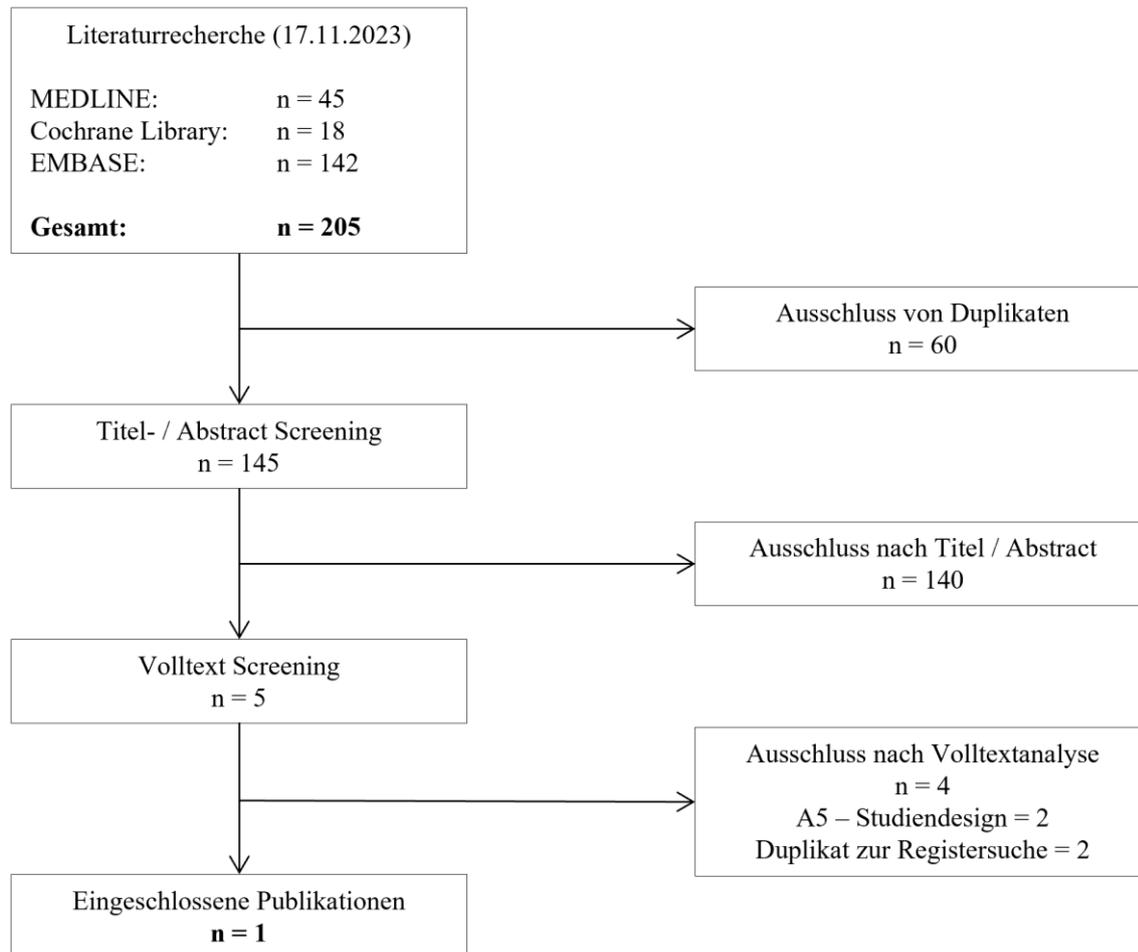


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 205 Publikationen identifiziert von denen 60 als Duplikate aussortiert wurden. Nach Abschluss des Titel/Abstract-Screenings wurden 5 Publikationen im Volltext analysiert und eine Publikation eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um die Primärpublikation der Studie VBP15-004 von Guglieri *et al.* 2022 [23].

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|-----------|---|---|---|--|
| VBP15-004 | ClinicalTrials.gov:<br>Nct03439670 [24]<br>EUCTR:<br>2017-002704-27 [25]<br>ICTRP:<br>Euctr2017-002704-27-Be [26] | ja  | ja  | abgeschlossen                                |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 17.11.2023 durchgeführt.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|--|--------------------------------|---|---|---|
| Es konnte keine relevante RCT mit Vamorolon aus der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden. |                                |   |   |   |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA  |                                |   |   |   |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche wurde am 17.11.2023 durchgeführt.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| VBP15-004  | ja  | ja  | nein                     | ja [27]                           | ja [24-26]                                       | ja [23]   |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristik<br>a, z. B.<br>Schweregrad> | Interventionen (Zahl<br>der randomisierten<br>Patienten)   | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in, Behandlung,<br>Nachbeobachtung>   | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung  | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte  |
|--|---|--|--|---|---|--|
| VBP15-004  | RCT, doppelblind,<br>parallel (aktiv- und<br>Placebo-kontrolliert)                                  | Gehfähige<br>Patienten<br>zwischen<br>4 – < 7 Jahren<br>mit DMD        | <u>Erste<br/>Behandlungsphase:</u> <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vamorolon<br/>(2,0 mg/kg/Tag;<br/>n = 30) <sup>b</sup></li> <li>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag;<br/>n = 30)</li> <li>Placebo (n = 30)</li> <li>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag;<br/>n = 31)</li> </ul><br><u>Zweite<br/>Behandlungsphase:</u> <sup>c,d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vamorolon<br/>(2,0 mg/kg/Tag;<br/>n = 60)</li> <li>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag;<br/>n = 61)</li> </ul> | <u>Screeningphase:</u><br>5 Wochen vor Studien-<br>beginn<br><u>Erste Behandlungsphase:</u><br>24 Wochen<br><u>Übergangsphase:</u><br>4 Wochen<br><u>Zweite Behandlungsphase:</u><br>20 Wochen<br><u>Taperingphase:</u><br>4 Wochen<br><u>Nachbeobachtung:</u><br>30 Tage nach letzter Dosis<br>des Studienmedikaments<br>für SUE | <u>33 Studienzentren<br/>in 11 Ländern:</u><br>Australien, Belgien,<br>Griechenland, Israel,<br>Kanada, Nieder-<br>lande, Schweden,<br>Spanien, Tsche-<br>chien, UK, USA<br><u>Zeitraum:</u><br>06/2018 – 08/2021 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>TTSTAND Velocity<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre End-<br/>punkte:</u><br>UE unabhängig vom<br>Schweregrad, UE<br>nach Schweregrad,<br>SUE, AESI, Thera-<br>pieabbruch aufgrund<br>von UE, Gesamtmor-<br>talität, TTSTAND,<br>6MWT, TTRW,<br>TTCLIMB, NSAA,<br>Körpergröße, BMI,<br>gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität |
| <p>a: Dargestellt ist die ITT-Population. Die mITT-Population umfasste in der ersten Behandlungsphase für Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag) n = 30 Patienten, für Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) n = 28 Patienten, für Placebo n = 28 Patienten und für Prednison (0,75 mg/kg/Tag) n = 31 Patienten.</p> <p>b: Für den Behandlungs-Arm mit einer Vamorolon-Dosis von 2,0 mg/kg/Tag werden im Rahmen dieses Dossiers keine Daten dargestellt, da es sich hierbei nicht um die Standarddosis gemäß der Fachinformation handelt.</p> <p>c: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> |   |  |  |   |   |  |

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

| <b>Studie</b>  | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristik<br>a, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen (Zahl<br/>der randomisierten<br/>Patienten)</b> | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in, Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b> | <b>Primärer<br/>Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte</b> |
|--|--|---|---|---|--|--|
| <p>d: Dargestellt ist die ITT-Population. Die mITT-Population umfasste in der zweiten Behandlungsphase in beiden Gruppen jeweils n = 57 Patienten.</p> <p>6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BMI: Body-Mass-Index; DMD: Duchenne Muskeldystrophie; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test</p> |  |   |   |   |  |  |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Behandlungs-<br/>gruppe 1<sup>a</sup></b> | <b>Behandlungs-<br/>gruppe 2</b> | <b>Behandlungs-<br/>gruppe 3</b>  | <b>Behandlungs-<br/>gruppe 4</b>  |
|---|--|----------------------------------|---|---|
| Erste Behandlungsphase  | Vamorolon<br>(2,0 mg/kg/Tag)                 | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag)     | Präspezifizierter<br>Komparator<br>Placebo  | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag)   |
| Zweite Behandlungsphase   | Vamorolon<br>(2,0 mg/kg/Tag)                 | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag)     | Vamorolon<br>(2,0 mg/kg/Tag) <sup>a</sup><br>oder<br>Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Vamorolon<br>(2,0 mg/kg/Tag) <sup>a</sup><br>oder<br>Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) |
| a: Für den Behandlungs-Arm mit einer Vamorolon-Dosis von 2,0 mg/kg/Tag werden im Rahmen dieses Dossiers keine Daten präsentiert, da es sich hierbei nicht um die Standarddosis gemäß der Fachinformation handelt. |  |                                  |   |   |

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>VBP15-004</b>                                 | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 30</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 30</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|--|---|--|--|
| <b>Alter (Jahre)</b>                             |   |  |  |
| MW (SD)  | 5,43 (0,913)                                    | 5,36 (0,815)   | 5,54 (0,855)                                     |
| Median   | 5,48  | 5,21   | 5,34   |
| Min; Max   | 4,1; 7,0  | 4,1; 7,0   | 4,0; 7,0   |
| <b>Ethnie</b>                                    |   |  |  |
| Hispanisch oder Latino; n (%)                    | 1 (3,3)   | 2 (6,7)  | 0 (0)  |
| Nicht-Hispanisch oder Latino; n (%)              | 29 (96,7)                                       | 28 (93,3)  | 31 (100)   |
| <b>Abstammung</b>                                |   |  |  |
| Asiatisch; n (%)                                 | 3 (10,0)  | 2 (6,7)  | 3 (9,7)  |
| Indigene aus Amerika/Alaska; n (%)               | 0 (0)   | 0 (0)  | 1 (3,2)  |
| Kaukasisch; n (%)                                | 24 (80,0)                                       | 26 (86,7)  | 25 (80,6)  |
| Schwarz/afroamerikanisch; n (%)                  | 1 (3,3)   | 0 (0)  | 0 (0)  |
| Mehrere; n (%)                                   | 2 (6,7)   | 1 (3,3)  | 2 (6,5)  |
| Nicht angegeben; n (%)                           | 0 (0)   | 1 (3,3)  | 0 (0)  |
| <b>Region</b>                                    |   |  |  |
| USA (einschließlich Kanada/Australien);<br>n (%) | 11 (36,7)                                       | 11 (36,7)  | 12 (38,7)  |
| Europa (einschließlich Israel); n (%)            | 19 (63,3)                                       | 19 (63,3)  | 19 (61,3)  |

| <b>VBP15-004</b>                 | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 30</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 30</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|----------------------------------|---|--|--|
| <b>Land</b>                      |   |  |  |
| Australien; n (%)                | 0 (0)   | 2 (6,7)  | 0 (0)  |
| Belgien; n (%)                   | 2 (6,7)   | 0 (0)  | 2 (6,5)  |
| Kanada; n (%)                    | 4 (13,3)  | 4 (13,3)   | 4 (12,9)   |
| Tschechische Republik; n (%)     | 2 (6,7)   | 2 (6,7)  | 2 (6,5)  |
| Spanien; n (%)                   | 2 (6,7)   | 2 (6,7)  | 2 (6,5)  |
| Vereinigtes Königreich; n (%)    | 10 (33,3)                                       | 9 (30,0)   | 7 (22,6)   |
| Griechenland; n (%)              | 1 (3,3)   | 2 (6,7)  | 1 (3,2)  |
| Israel; n (%)                    | 0 (0)   | 1 (3,3)  | 1 (3,2)  |
| Niederlande; n (%)               | 1 (3,3)   | 3 (10,0)   | 3 (9,7)  |
| Schweden; n (%)                  | 1 (3,3)   | 0 (0)  | 1 (3,2)  |
| USA; n (%)                       | 7 (23,3)  | 5 (16,7)   | 8 (25,8)   |
| <b>Körpergröße (Perzentil)</b>   |   |  |  |
| n                                | 28  | 30   | 31   |
| MW (SD)                          | 23,24 (24,641)                                  | 33,18 (29,772)   | 37,06 (29,133)                                   |
| Median                           | 14,85   | 28,20  | 28,85  |
| Min; Max                         | 0,0; 84,6                                       | 0,1; 99,6  | 1,2; 97,0  |
| <b>Körpergröße (z-Score)</b>     |   |  |  |
| MW (SD)                          | -0,92 (1,117)                                   | -0,67 (1,278)  | -0,44 (1,025)                                    |
| Median                           | -0,94   | -0,58  | -0,56  |
| Min; Max                         | -3,5; 1,0                                       | -3,2; 2,7  | -2,2; 1,9  |
| <b>Körpergewicht (Perzentil)</b> |   |  |  |
| n                                | 28  | 30   | 31   |
| MW (SD)                          | 43,73 (26,665)                                  | 45,57 (27,403)   | 56,67 (27,869)                                   |
| Median                           | 49,72   | 49,19  | 64,34  |
| Min; Max                         | 0,1; 85,0                                       | 1,4; 96,2  | 6,0; 97,8  |
| <b>Körpergewicht (z-Score)</b>   |   |  |  |
| MW (SD)                          | -0,21 (1,058)                                   | -0,17 (0,927)  | 0,25 (0,908)                                     |
| Median                           | 0,04  | -0,02  | 0,37   |
| Min; Max                         | -3,1; 1,3                                       | -2,2; 1,8  | -1,6; 2,0  |
| <b>BMI (Perzentil)</b>           |   |  |  |
| n                                | 28  | 30   | 31   |
| MW (SD)                          | 69,82 (23,013)                                  | 67,13 (23,923)   | 75,68 (20,370)                                   |
| Median                           | 74,83   | 71,64  | 81,43  |
| Min; Max                         | 15,0; 99,1                                      | 9,2; 96,1  | 26,5; 99,6                                       |

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 30</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 30</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|---|---|--|--|
| <b>BMI (z-Score)</b>  |   |  |  |
| MW (SD)   | 0,71 (0,808)                                    | 0,54 (0,774)   | 0,87 (0,766)                                     |
| Median  | 0,72  | 0,58   | 0,89   |
| Min; Max  | -1,0; 2,3                                       | -1,3; 1,8  | -0,6; 2,7  |
| Hinweis: DMD ist eine Erkrankung, die nahezu ausschließlich Jungen und Männer betrifft. In der Studie VBP15-004 gab es dementsprechend ausschließlich männliche Patienten. Von einer Darstellung der Geschlechteranteile wurde daher abgesehen.<br>BMI: Body-Mass-Index; DMD: Duchenne Muskeldystrophie; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung) |   |  |  |

Tabelle 4-15: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>VBP15-004</b>                                      | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 30</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 30</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|---|---|--|--|
| <b>Monate seit Auftreten der ersten DMD-Symptome</b>  |   |  |  |
| n   | 29  | 30   | 31   |
| MW (SD)   | 39,1 (18,45)                                    | 33,8 (16,24)   | 37,8 (17,25)                                     |
| Median  | 35,0  | 28,5   | 40,0   |
| Min; Max  | 7; 68   | 5; 67  | 3; 65  |
| <b>TTSTAND (Sekunden)</b>                             |   |  |  |
| n   | 28  | 29   | 31   |
| MW (SD)   | 5,97 (1,991)                                    | 5,47 (1,939)   | 4,92 (1,505)                                     |
| Median  | 5,70  | 5,10   | 4,40   |
| Min; Max  | 3,3; 10,8                                       | 2,9; 10,7  | 2,8; 9,6   |
| <b>TTSTAND Velocity<br/>(Aufstehvorgänge/Sekunde)</b> |   |  |  |
| n   | 28  | 29   | 31   |
| MW (SD)   | 0,19 (0,059)                                    | 0,2 (0,066)  | 0,22 (0,059)                                     |
| Median  | 0,18  | 0,20   | 0,23   |
| Min; Max  | 0,1; 0,3  | 0,1; 0,3   | 0,1; 0,4   |

| <b>VBP15-004</b>   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 30</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 30</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|--|---|--|--|
| <b>6MWT-Distanz (Meter)</b>  |   |  |  |
| n  | 26  | 25   | 31   |
| MW (SD)  | 312,50 (56,191)                                 | 357,12 (77,073)  | 343,32 (55,836)                                  |
| Median   | 328,50  | 348,00   | 350,00   |
| Min; Max   | 195,0; 425,0                                    | 247,0; 605,0   | 232,0; 465,0                                     |
| <b>NSAA</b>  |   |  |  |
| n  | 28  | 29   | 31   |
| MW (SD)  | 18,86 (4,071)                                   | 18,97 (5,220)  | 21,16 (5,447)                                    |
| Median   | 19,00   | 18,00  | 20,00  |
| Min; Max   | 12,0; 28,0                                      | 9,0; 28,0  | 13,0; 32,0                                       |
| <b>Vorherige Diagnosen/Prozeduren<sup>a</sup></b>                    |   |  |  |
| Patienten mit vorherigen Diagnosen/<br>Prozeduren; n (%)             | 19 (63,3)                                       | 15 (50,0)  | 24 (77,4)  |
| Kongenitale, familiäre und<br>genetische Erkrankungen; n (%)         | 4 (13,3)  | 2 (6,7)  | 3 (9,7)  |
| Augenerkrankungen; n (%)   | 3 (10,0)  | 2 (6,7)  | 2 (6,5)  |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts; n (%)                    | 5 (16,7)  | 3 (10,0)   | 6 (19,4)   |
| Erkrankungen des Immunsystems;<br>n (%)                              | 3 (10,0)  | 2 (6,7)  | 4 (12,9)   |
| Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen; n (%)                    | 3 (10,0)  | 7 (23,3)   | 5 (16,1)   |
| Untersuchungen; n (%)  | 4 (13,3)  | 5 (16,7)   | 4 (12,9)   |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen; n (%)                      | 3 (10,0)  | 3 (10,0)   | 3 (9,7)  |
| Psychiatrische Erkrankungen; n (%)                                   | 3 (10,0)  | 0 (0)  | 4 (12,9)   |
| Erkrankungen der Atemwege, des<br>Brustraums und Mediastinums; n (%) | 3 (10,0)  | 2 (6,7)  | 3 (9,7)  |
| Erkrankungen der Haut und des<br>Unterhautgewebes; n (%)             | 5 (16,7)  | 0 (0)  | 1 (3,2)  |
| Chirurgische und medizinische<br>Eingriffe; n (%)                    | 5 (16,7)  | 6 (20,0)   | 9 (29,0)   |
| <b>Zuvor eingenommene Medikamente<sup>a</sup></b>                    |   |  |  |
| Patienten mit zuvor eingenommenen<br>Medikamenten; n (%)             | 22 (73,3)                                       | 21 (70,0)  | 25 (80,6)  |
| Glucocorticoide; n (%)   | 3 (10,0)  | 0 (0)  | 2 (6,5)  |
| Multivitamine; n (%)   | 7 (23,3)  | 8 (26,7)   | 6 (19,4)   |

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 30</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 30</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|---|---|--|--|
| <b>Gleichzeitig eingenommene<br/>Medikamente<sup>a</sup></b>  |   |  |  |
| Patienten mit gleichzeitig eingenommenen Medikamenten; n (%)  | 25 (83,3)                                       | 27 (90,0)  | 28 (90,3)  |
| Anilide; n (%)  | 8 (26,7)  | 13 (43,3)  | 11 (35,5)  |
| Ascorbinsäure; n (%)  | 1 (3,3)   | 2 (6,7)  | 6 (19,4)   |
| Glucocorticoide; n (%)  | 3 (10,0)  | 0 (0)  | 0 (0)  |
| Influenzaimpfung; n (%)   | 3 (10,0)  | 7 (23,3)   | 6 (19,4)   |
| Multivitamine; n (%)  | 7 (23,3)  | 7 (23,3)   | 7 (22,6)   |
| Osmotisch wirkende Laxanzien; n (%)   | 2 (6,7)   | 3 (10,0)   | 4 (12,9)   |
| Aminopenicillin; n (%)  | 0 (0)   | 5 (16,7)   | 2 (6,5)  |
| Propionsäure-Derivate; n (%)  | 4 (13,3)  | 5 (16,7)   | 3 (9,7)  |
| Vitamin D und Analoga; n (%)  | 18 (60,0)                                       | 19 (63,3)  | 22 (71,0)  |
| <b>Vamorolon-Dosis (mg)<sup>b</sup></b>   |   |  |  |
| MW (SD)   | 19 982,3 (2724,01)                              | -  | -  |
| Median  | 19 677,8  | -  | -  |
| Min; Max  | 15 000,0; 27 628,0                              | -  | -  |
| <b>Patienten im Placebo-Arm, die verbotene orale Glucocorticoide eingenommen haben</b>  |   |  |  |
| n (%)   | -   | 1 (3,3)  | -  |
| a: Es werden ausschließlich Kategorien mit $\geq 10$ % der Patienten in mind. einem Behandlungsarm dargestellt.   |   |  |  |
| b: Angabe für auf Vamorolon 6 mg/kg/Tag randomisierte Patienten   |   |  |  |
| 6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); TTSTAND: Time-to-Stand-Test |   |  |  |

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>VBP15-004</b>                              | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 28</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 28</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|---|---|--|--|
| <b>Alter (Jahre)</b>                          |   |  |  |
| MW (SD)                                       | 5,42 (0,876)                                    | 5,40 (0,835)   | 5,54 (0,855)                                     |
| Median  | 5,48  | 5,31   | 5,34   |
| Min; Max                                      | 4,1; 6,8  | 4,1; 7,0   | 4,0; 7,0   |
| <b>Ethnie</b>                                 |   |  |  |
| Hispanisch oder Latino; n (%)                 | 1 (3,6)   | 2 (7,1)  | 0 (0)  |
| Nicht-Hispanisch oder Latino; n (%)           | 27 (96,4)                                       | 26 (92,9)  | 31 (100)   |
| <b>Abstammung</b>                             |   |  |  |
| Asiatisch; n (%)                              | 3 (10,7)  | 2 (7,1)  | 3 (9,7)  |
| Indigene aus Amerika/Alaska; n (%)            | 0 (0)   | 0 (0)  | 1 (3,2)  |
| Kaukasisch; n (%)                             | 23 (82,1)                                       | 24 (85,7)  | 25 (80,6)  |
| Schwarz/afroamerikanisch; n (%)               | 1 (3,6)   | 0 (0)  | 0 (0)  |
| Mehrere; n (%)                                | 1 (3,6)   | 1 (3,6)  | 2 (6,5)  |
| Nicht angegeben; n (%)                        | 0 (0)   | 1 (3,6)  | 0 (0)  |
| <b>Region</b>                                 |   |  |  |
| USA (einschließlich Kanada/Australien); n (%) | 10 (35,7)                                       | 10 (35,7)  | 12 (38,7)  |
| Europa (einschließlich Israel); n (%)         | 18 (64,3)                                       | 18 (64,3)  | 19 (61,3)  |
| <b>Land</b>                                   |   |  |  |
| Australien; n (%)                             | 0 (0)   | 1 (3,6)  | 0 (0)  |
| Belgien; n (%)                                | 2 (7,1)   | 0 (0)  | 2 (6,5)  |
| Kanada; n (%)                                 | 4 (14,3)  | 4 (14,3)   | 4 (12,9)   |
| Tschechische Republik; n (%)                  | 2 (7,1)   | 2 (7,1)  | 2 (6,5)  |
| Spanien; n (%)                                | 2 (7,1)   | 2 (7,1)  | 2 (6,5)  |
| Vereinigtes Königreich; n (%)                 | 9 (32,1)  | 8 (28,6)   | 7 (22,6)   |
| Griechenland; n (%)                           | 1 (3,6)   | 2 (7,1)  | 1 (3,2)  |
| Israel; n (%)                                 | 0 (0)   | 1 (3,6)  | 1 (3,2)  |
| Niederlande; n (%)                            | 1 (3,6)   | 3 (10,7)   | 3 (9,7)  |
| Schweden; n (%)                               | 1 (3,6)   | 0 (0)  | 1 (3,2)  |
| USA; n (%)                                    | 6 (21,4)  | 5 (17,9)   | 8 (25,8)   |

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 28</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 28</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|---|---|--|--|
| <b>Körpergröße (Perzentil)</b>  |   |  |  |
| MW (SD)   | 23,24 (24,641)                                  | 32,65 (28,734)   | 37,06 (29,133)                                   |
| Median  | 14,85   | 28,20  | 28,85  |
| Min; Max  | 0,0; 84,6                                       | 0,3; 99,6  | 1,2; 97,0  |
| <b>Körpergröße (z-Score)</b>  |   |  |  |
| MW (SD)   | -1,04 (1,050)                                   | -0,63 (1,194)  | -0,44 (1,025)                                    |
| Median  | -1,04   | -0,58  | -0,56  |
| Min; Max  | -3,5; 1,0                                       | -2,7; 2,7  | -2,2; 1,9  |
| <b>Körpergewicht (Perzentil)</b>  |   |  |  |
| MW (SD)   | 43,73 (26,665)                                  | 46,07 (26,471)   | 56,67 (27,869)                                   |
| Median  | 49,72   | 49,19  | 64,34  |
| Min; Max  | 0,1; 85,0                                       | 2,8; 96,2  | 6,0; 97,8  |
| <b>Körpergewicht (z-Score)</b>  |   |  |  |
| MW (SD)   | -0,32 (1,017)                                   | -0,13 (0,862)  | 0,25 (0,908)                                     |
| Median  | -0,01   | -0,02  | 0,37   |
| Min; Max  | -3,1; 1,0                                       | -1,9; 1,8  | -1,6; 2,0  |
| <b>BMI (Perzentil)</b>  |   |  |  |
| MW (SD)   | 69,82 (23,013)                                  | 67,00 (24,730)   | 75,68 (20,370)                                   |
| Median  | 74,83   | 72,40  | 81,43  |
| Min; Max  | 15,0; 99,1                                      | 9,2; 96,1  | 26,5; 99,6                                       |
| <b>BMI (z-Score)</b>  |   |  |  |
| MW (SD)   | 0,67 (0,824)                                    | 0,54 (0,801)   | 0,87 (0,766)                                     |
| Median  | 0,67  | 0,60   | 0,89   |
| Min; Max  | -1,0; 2,3                                       | -1,3; 1,8  | -0,6; 2,7  |
| Hinweis: DMD ist eine Erkrankung, die nahezu ausschließlich Jungen und Männer betrifft. In der Studie VBP15-004 gab es dementsprechend ausschließlich männliche Patienten. Von einer Darstellung der Geschlechteranteile wurde daher abgesehen. |   |  |  |
| BMI: Body-Mass-Index; DMD: Duchenne Muskeldystrophie; mITT: modified Intention-to-Treat;<br>MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)   |   |  |  |

Tabelle 4-17: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (mITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>VBP15-004</b>   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 28</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 28</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|--|---|--|--|
| <b>Monate seit Auftreten der ersten DMD-Symptome</b>         |   |  |  |
| n  | 27  | 28   | 31   |
| MW (SD)  | 40,7 (17,89)                                    | 34,1 (16,70)   | 37,8 (17,25)                                     |
| Median   | 40,0  | 28,5   | 40,0   |
| Min; Max   | 7; 68   | 5; 67  | 3; 65  |
| <b>TTSTAND (Sekunden)</b>                                    |   |  |  |
| MW (SD)  | 5,97 (1,991)                                    | 5,55 (1,929)   | 4,92 (1,505)                                     |
| Median   | 5,70  | 5,15   | 4,40   |
| Min; Max   | 3,3; 10,8                                       | 2,9; 10,7  | 2,8; 9,6   |
| <b>TTSTAND Velocity<br/>(Aufstehvorgänge/Sekunde)</b>        |   |  |  |
| MW (SD)  | 0,19 (0,059)                                    | 0,20 (0,064)   | 0,22 (0,059)                                     |
| Median   | 0,18  | 0,19   | 0,23   |
| Min; Max   | 0,1; 0,3  | 0,1; 0,3   | 0,1; 0,4   |
| <b>6MWT-Distanz (Meter)</b>                                  |   |  |  |
| n  | 26  | 24   | 31   |
| MW (SD)  | 312,50 (56,191)                                 | 354,50 (77,585)  | 343,32 (55,836)                                  |
| Median   | 328,50  | 346,50   | 350,00   |
| Min; Max   | 195,0; 425,0                                    | 247,0; 605,0   | 232,0; 465,0                                     |
| <b>NSAA</b>  |   |  |  |
| MW (SD)  | 18,86 (4,071)                                   | 18,89 (5,301)  | 21,16 (5,447)                                    |
| Median   | 19,00   | 17,50  | 20,00  |
| Min; Max   | 12,0; 28,0                                      | 9,0; 28,0  | 13,0; 32,0                                       |
| <b>Vorherige Diagnosen/Prozeduren<sup>a</sup></b>            |   |  |  |
| Patienten mit vorherigen Diagnosen/<br>Prozeduren; n (%)     | 18 (64,3)                                       | 13 (46,4)  | 24 (77,4)  |
| Kongenitale, familiäre und<br>genetische Erkrankungen; n (%) | 4 (14,3)  | 2 (7,1)  | 3 (9,7)  |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts; n (%)            | 5 (17,9)  | 3 (10,7)   | 6 (19,4)   |
| Erkrankungen des Immunsystems;<br>n (%)                      | 3 (10,7)  | 2 (7,1)  | 4 (12,9)   |
| Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen; n (%)            | 3 (10,7)  | 6 (21,4)   | 5 (16,1)   |

| <b>VBP15-004</b>   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)<br/>n = 28</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator<br/>Placebo<br/>n = 28</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)<br/>n = 31</b> |
|--|---|--|--|
| Untersuchungen; n (%)  | 3 (10,7)  | 4 (14,3)   | 4 (12,9)   |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen; n (%)  | 3 (10,7)  | 3 (10,7)   | 3 (9,7)  |
| Psychiatrische Erkrankungen; n (%)   | 3 (10,7)  | 0 (0)  | 4 (12,9)   |
| Erkrankungen der Atemwege, des<br>Brustraums und Mediastinums; n (%)                           | 3 (10,7)  | 1 (3,6)  | 3 (9,7)  |
| Erkrankungen der Haut und des<br>Unterhautgewebes; n (%)                                       | 5 (17,9)  | 0 (0)  | 1 (3,2)  |
| Chirurgische und medizinische<br>Eingriffe; n (%)  | 5 (17,9)  | 5 (17,9)   | 9 (29,0)   |
| <b>Zuvor eingenommene Medikamente<sup>a</sup></b>  |   |  |  |
| Patienten mit zuvor eingenommenen<br>Medikamenten; n (%)                                       | 21 (75,0)                                       | 19 (67,9)  | 25 (80,6)  |
| Glucocorticoide; n (%)   | 3 (10,7)  | 0 (0)  | 2 (6,5)  |
| Multivitamine; n (%)   | 7 (25,0)  | 7 (25,0)   | 6 (19,4)   |
| <b>Gleichzeitig eingenommene<br/>Medikamente<sup>a</sup></b>                                   |   |  |  |
| Patienten mit gleichzeitig eingenom-<br>menen Medikamenten; n (%)                              | 25 (89,3)                                       | 26 (92,9)  | 28 (90,3)  |
| Anilide; n (%)   | 8 (28,6)  | 12 (42,9)  | 11 (35,5)  |
| Ascorbinsäure; n (%)   | 1 (3,6)   | 2 (7,1)  | 6 (19,4)   |
| Glucocorticoide; n (%)   | 3 (10,7)  | 0 (0)  | 0 (0)  |
| Influenzaimpfung; n (%)  | 3 (10,7)  | 7 (25,0)   | 6 (19,4)   |
| Multivitamine; n (%)   | 7 (25,0)  | 7 (25,0)   | 7 (22,6)   |
| Osmotisch wirkende Laxanzien;<br>n (%)   | 2 (7,1)   | 3 (10,7)   | 4 (12,9)   |
| Aminopenicillin; n (%)   | 0 (0)   | 5 (17,9)   | 2 (6,5)  |
| Propionsäure-Derivate; n (%)   | 4 (14,3)  | 5 (17,9)   | 3 (9,7)  |
| Vitamin D und Analoga; n (%)   | 18 (64,3)                                       | 18 (64,3)  | 22 (71,0)  |
| <b>Vamorolon-Dosis (mg)<sup>b</sup></b>  |   |  |  |
| MW (SD)  | 19 982,3 (2724,01)                              | -  | -  |
| Median   | 19 677,8  | -  | -  |
| Min; Max   | 15 000,0; 27 628,0                              | -  | -  |
| <b>Patienten im Placebo-Arm, die<br/>verbotene orale Glucocorticoide<br/>eingenommen haben</b> |   |  |  |
| n (%)  | -   | 1 (3,3)  | -  |

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag)<br>n = 28 | Präspezifizierter<br>Komparator<br>Placebo<br>n = 28 | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag)<br>n = 31 |
|---|--|--|---|
| a: Es werden ausschließlich Kategorien mit $\geq 10$ % der Patienten in mind. einem Behandlungsarm dargestellt.   |  |  |   |
| b: Angabe für auf Vamorolon 6 mg/kg/Tag randomisierte Patienten   |  |  |   |
| 6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert;<br>NSAA: North Star Ambulatory Assessment; SD: Standard Deviation (Standardabweichung);<br>TTSTAND: Time-to-Stand-Test |  |  |   |

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die randomisierte, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie VBP15-004 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon bei Patienten mit DMD ab 4 Jahren und wurde zwischen Juni 2018 und August 2021 durchgeführt. Die erste Behandlungsphase umfasste 24 Wochen, in welcher die Patienten einem der vier Behandlungs-Arme randomisiert zugeordnet wurden: Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag), Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag), Prednison (0,75 mg/kg/Tag) oder Placebo (einmal täglich). In der zweiten Behandlungsphase erhielten alle Patienten über 20 Wochen einmal täglich eine Dosis Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag oder 6,0 mg/kg/Tag). Da für die zweite Behandlungsphase keine vergleichenden Daten vorliegen, werden für das Nutzendossier ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt. Des Weiteren wird der Behandlungs-Arm mit einer Vamorolon-Dosis von 2,0 mg/kg/Tag nicht in die Analysen eingeschlossen, da es sich hierbei nicht um die Standarddosis gemäß der Fachinformation handelt. Die Studie VBP15-004 war für den primären Wirksamkeitsendpunkt hinsichtlich des Vergleichs von Vamorolon vs. Placebo gepowert. Dementsprechend erfolgen die Ableitungen des Zusatznutzens basierend auf diesem Vergleich. Die Daten für den Vergleich von Vamorolon vs. Prednison werden ergänzend dargestellt.

In die Studie wurden gehfähige DMD-Patienten in einem Alter von 4 bis < 7 Jahren eingeschlossen. Die Behandlung mit Mineralcorticoid-Rezeptor-Agentien, oralen Glucocorticoiden, anderen immunsuppressiven Agentien, Idebenon, Lebendimpfstoffen, anderen Prüfmedikamenten sowie Medikamenten oder pflanzlichen Heilmitteln, welche einen Einfluss auf Muskelkraft und -funktion haben könnten, war während der Studienteilnahme nicht erlaubt. Alle anderen Medikamente konnten von den Patienten während des Studienzeitraums eingenommen werden, wenn dies klinisch indiziert war.

### **Studienendpunkte**

Die Studie VBP15-004 hatte zwei primäre Studienziele: die Bestätigung der Wirksamkeit von Vamorolon sowie die Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vamorolon. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Veränderung der TTSTAND Velocity zwischen Baseline und Woche 24 herangezogen. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten unter anderem die Veränderung im 6MWT, TTRW, NSAA und PODCI.

### **Demografische Charakteristika**

Die demografischen Charakteristika der ITT-Population sind in Tabelle 4-14 dargestellt. Das Alter war in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar und betrug im Mittel 5,43, 5,36 bzw. 5,54 Jahre (Vamorolon 6 mg/kg, Placebo, Prednison). Ein Großteil der Patienten in allen drei Behandlungsarmen wurde in Europa in die Studie eingeschlossen; hier betrug der Anteil an europäischen Patienten in allen Behandlungsarmen über 60 %. Basierend auf den z-Scores für Körpergröße und BMI waren die Patienten auch im Hinblick auf ihre körperliche Entwicklung vergleichbar. Auch die mITT-Population zeigt eine entsprechende Vergleichbarkeit der Behandlungsarme hinsichtlich relevanter demografischer Charakteristika.

### **Krankheitsspezifische Charakteristika**

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der ITT-Population sind in Tabelle 4-15 dargestellt. Die Patienten der Vamorolon 6 mg/kg-Gruppe wurden im Mittel 39,1 Monate nach Auftreten erster DMD-Symptome in die Studie eingeschlossen. Bei den Patienten der Placebo-Gruppe waren 33,8 Monate und bei den Patienten der Prednison-Gruppe 37,8 Monate seit dem Auftreten der ersten DMD-Symptome vergangen. Hinsichtlich der motorischen Parameter wie z. B. der TTSTAND Velocity und der 6MWT-Distanz zeigten sich leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, welche sich aber nicht in einem klinisch relevanten Bereich befanden. Auch die mITT-Population zeigt eine entsprechende Vergleichbarkeit der Behandlungsarme hinsichtlich relevanter krankheitsspezifischer Charakteristika.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie VBP15-004 auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studienpopulation deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika. Die Studie wurde an 33 Studienzentren weltweit durchgeführt und etwa die Hälfte der Studienzentren befand sich in Europa. Ein Großteil der Patienten wurde in einem europäischen Studienzentrum in die Studie eingeschlossen (ITT-Population: 61,3 – 63,3 % je nach Behandlungsarm).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|           |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| VBP15-004 | ja  | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VBP15-004 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und parallele (aktiv- und Placebo-kontrolliert) Phase 2b-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon bei gehfähigen DMD-Patienten zwischen 4 bis < 7 Jahren.

Alle Patienten sowie behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Randomisierung wurde durch ein Interactive Voice/Web Response System (IXRS) generiert und die Patienten erhielten identisch aussehende Arzneimittel. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Das Verzerrungspotenzial der Studie VBP15-004 ist insgesamt als niedrig anzusehen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt  | Endpunkt untersucht in Studie VBP15-004 |
|---|---|
| <b>Mortalität</b>   |   |
| • Gesamtmortalität  | ja                                      |
| <b>Morbidität</b>   |   |
| • Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity)   | ja                                      |
| • Gehdistanz über 6 min (6MWT)  | ja                                      |
| • Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW)   | ja                                      |
| • Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB)   | ja                                      |
| • Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)  | ja                                      |
| • Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)  | ja                                      |
| • Körpergröße (z-Score)   | ja                                      |
| • Body-Mass-Index (z-Score)   | ja                                      |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |   |
| • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI)  | ja                                      |
| <b>Sicherheit</b>   |   |
| • UE unabhängig vom Schweregrad   | ja                                      |
| • UE nach Schweregrad   | ja                                      |
| • SUE   | ja                                      |
| • AESI  | ja                                      |
| • Therapieabbruch aufgrund von UE   | ja                                      |
| 6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); NSAA: North Star Ambulatory Assessment; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis |   |

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

**4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**

Tabelle 4-20: Operationalisierung der Gesamtmortalität

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| VBP15-004  | <p>Für die Bestimmung der Gesamtmortalität in den einzelnen Behandlungsgruppen wurden alle Todesfälle, unabhängig von der Todesursache, erfasst.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>Todesfälle wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments aufgezeichnet.</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Todesfälle</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurden Proportional Means Regression Models gebildet. Das Ausmaß des Behandlungsunterschieds wurde anhand des mit dem Modell berechneten HR geschätzt. Darüber hinaus wurden aus dem Modell das 95 %-KI für das HR sowie der dazugehörige p-Wert abgeleitet.</p> |
| HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat |  |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

##### 4.3.1.3.1.2.1 Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity)

Tabelle 4-22: Operationalisierung der Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity)

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| VBP15-004  | <p>Der TTSTAND-Test wurde im Rahmen des NSAA durchgeführt. Dabei wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, die ein Patient benötigt, um aus einer Rückenlage auf dem Boden in einen aufrechten Stand zu gelangen. Die TTSTAND Velocity wurde anhand folgender Formel berechnet: <math>TTSTAND\ Velocity = \frac{1}{TTSTAND}</math>. Die TTSTAND Velocity wird in Aufstehvorgängen/s angegeben.</p> <p>Aufgrund der COVID-19-Pandemie wurde der TTSTAND-Test möglicherweise per Videokonferenz durchgeführt.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening- und Baseline-Erhebung, Woche 6, Woche 12 und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>a</sup>: Woche 34, Woche 40 und Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <p>TTSTAND Velocity-Responder in Woche 24 (MCID: 0,023 Aufstehvorgänge/s):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um MCID</li> <li>• Verschlechterung um MCID</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Responderanalyse wurde der relative Anteil der Responder in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Für die Ermittlung der Responder wurde basierend auf Duong <i>et al.</i> (2021) eine MCID von 0,023 Aufstehvorgänge/s festgelegt [28]. Signifikante Gruppenunterschiede wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt. Die Ergebnisse werden mittels RR, OR und ARR sowie den jeweilig dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> |
| <p>a: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TTSTAND: Time-to-Stand-Test</p> |   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Responderanalysen für die Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity; ITT-Population <sup>a</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter Komparator Placebo | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |
|--|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| <b>TTSTAND Velocity – Verbesserung um MCID (0,023 Aufstehvorgänge/s)</b> |                           |                                      |                            |
| n/N (%)  | 18/27 (66,7)              | 7/28 (25,0)                          | 22/30 (73,3)               |
| RR [95 %-KI]   | -                         | 2,67 [1,33; 5,34]                    | 0,91 [0,65; 1,28]          |
| p-Wert   | -                         | 0,0057                               | 0,5861                     |
| OR [95 %-KI]   | -                         | 6,00 [1,86; 19,36]                   | 0,73 [0,23; 2,27]          |
| p-Wert   | -                         | 0,0027                               | 0,5834                     |
| ARR [95 %-KI]  | -                         | -0,42 [-0,66; -0,18]                 | 0,07 [-0,17; 0,30]         |
| p-Wert   | -                         | 0,0006                               | 0,5830                     |

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>TTSTAND Velocity – Verschlechterung um MCID (0,023 Aufstehvorgänge/s)</b>  |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 3/27 (11,1)                  | 11/28 (39,3)                            | 1/30 (3,3)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,28 [0,09; 0,90]<br>0,0332             | 3,33 [0,37; 30,16]<br>0,2840  |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,19 [0,05; 0,80]<br>0,0232             | 3,63 [0,35; 37,14]<br>0,2780  |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,28 [0,07; 0,50]<br>0,0107             | -0,08 [-0,21; 0,06]<br>0,2582 |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; TTSTAND: Time-to-Stand-Test</p> |                              |   |                               |

### Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo

Eine klinisch relevante Verbesserung der Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity) wurde bei 66,7 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 2,67; 95 %-KI: [1,33; 5,34];  $p = 0,0057$ ) (siehe Tabelle 4-24).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity) wurde bei 11,1 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 39,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant weniger Patienten eine klinische Verschlechterung nach 24 Wochen (RR: 0,28; 95 %-KI: [0,09; 0,90];  $p = 0,0332$ ) (siehe Tabelle 4-24).

### Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Gehdistanz über 6 min (6MWT)

Tabelle 4-25: Operationalisierung der Gehdistanz über 6 min (6MWT)

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| VBP15-004  | <p>Die funktionelle Leistungsfähigkeit und Mobilität der Patienten wurde anhand des 6MWT erhoben. Bei dem 6MWT wird die Distanz erfasst, die der Patient innerhalb von sechs Minuten gehen kann. Um die sichere Ausführung des Tests für die Patienten zu gewährleisten, wurde eine für DMD-Patienten modifizierte Version des 6MWT angewendet [29]. Wenn der Patient nicht in der Lage war, die vollständigen sechs Minuten zu gehen, wurde der Grund dafür sowie die gegangenen Meter in der Zeit bis zum Abbruch des Tests aufgezeichnet. Wenn der 6MWT aufgrund der Krankheitsprogression nicht durchgeführt werden konnte, wurden für die Distanz 0 m notiert.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening- und Baseline-Erhebung, Woche 12 und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>a</sup>: Woche 40 und Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <p>6MWT-Responder in Woche 24 (MCID: 30 m):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um MCID</li> <li>• Verschlechterung um MCID</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Responderanalyse wurde der relative Anteil der Responder in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Für die Ermittlung der Responder wurde basierend auf Henricson <i>et al.</i> (2013) eine MCID von 30 m festgelegt [30]. Diese MCID wurde bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung vom G-BA anerkannt [8]. Signifikante Gruppenunterschiede wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt. Die Ergebnisse werden mittels RR, OR und ARR sowie den jeweilig dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> |
| <p>a: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>6MWT: 6-Minute-Walk-Test; ARR: Absolute Risikoreduktion; DMD: Duchenne Muskeldystrophie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p> |   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gehdistanz über 6 min (6MWT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gehdistanz über 6 min (6MWT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Responderanalysen für die Gehdistanz über 6 min (6MWT; ITT-Population <sup>a)</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004   | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter Komparator Placebo | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |
|---|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| <b>Gehdistanz über 6 min (6MWT) – Verbesserung um MCID (30 m)</b> |                           |                                      |                            |
| n/N (%)   | 9/21 (42,9)               | 2/19 (10,5)                          | 12/22 (54,5)               |
| RR [95 %-KI]  | -                         | 4,07 [1,00; 16,53]                   | 0,79 [0,42; 1,47]          |
| p-Wert  | -                         | 0,0495                               | 0,4488                     |
| OR [95 %-KI]  | -                         | 6,38 [1,16; 34,93]                   | 0,63 [0,19; 2,08]          |
| p-Wert  | -                         | 0,0328                               | 0,4445                     |
| ARR [95 %-KI]   | -                         | -0,32 [-0,58; -0,07]                 | 0,12 [-0,18; 0,41]         |
| p-Wert  | -                         | 0,0121                               | 0,4402                     |

| VBP15-004  | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|--|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Gehdistanz über 6 min (6MWT) – Verschlechterung um MCID (30 m)</b>  |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 2/21 (9,5)                   | 7/19 (36,8)                             | 0/22 (0)                      |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,26 [0,06; 1,10]<br>0,0663             | 5,23 [0,27; 102,88]<br>0,2766 |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,18 [0,03; 1,02]<br>0,0523             | 5,77 [0,26; 127,60]<br>0,2673 |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,27 [0,02; 0,52]<br>0,0326             | -0,09 [-0,24; 0,05]<br>0,2154 |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p> |                              |   |                               |

### Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo

Eine klinisch relevante Verbesserung der Gehdistanz über 6 min (6MWT) wurde bei 42,9 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 10,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 4,07; 95 %-KI: [1,00; 16,53]; p = 0,0495) (siehe Tabelle 4-27).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Gehdistanz über 6 min (6MWT) wurde bei 9,5 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 36,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,26; 95 %-KI: [0,06; 1,10]; p = 0,0663) vor (siehe Tabelle 4-27).

### Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW)

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW)

| Studie    | Operationalisierung  |
|-----------|--|
| VBP15-004 | <p>Der TTRW-Test wurde im Rahmen des NSAA durchgeführt. Der TTRW misst die Zeit, die der Patient benötigt, um zehn Meter zu gehen oder zu laufen.</p> <p>Die TTRW-Geschwindigkeit wurde anhand folgender Formel berechnet:<br/> <math display="block">\text{TTRW Geschwindigkeit} = \frac{10}{\text{TTRW}}</math> Die TTRW-Geschwindigkeit wird in m/s angegeben.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening- und Baseline-Erhebung, Woche 12 und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>a</sup>: Woche 40 und Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <p>TTRW-Responder in Woche 24 (MCID: 0,212 m/s):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um MCID</li> <li>• Verschlechterung um MCID</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Responderanalyse wurde der relative Anteil der Responder in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Für die Ermittlung der Responder wurde basierend auf Duong <i>et al.</i> (2021) eine MCID von 0,212 m/s festgelegt [28]. Signifikante Gruppenunterschiede wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt. Die Ergebnisse werden mittels RR, OR und ARR sowie den jeweilig dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> |
|           | <p>a: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TTRW: Time-to-Run-Walk-Test</p>   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Responderanalysen für die Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW; ITT-Population <sup>a)</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004   | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter Komparator Placebo | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |
|---|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| <b>Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW) – Verbesserung um MCID (0,212 m/s)</b> |                           |                                      |                            |
| n/N (%)   | 14/25 (56,0)              | 5/24 (20,8)                          | 18/28 (64,3)               |
| RR [95 %-KI]  | -                         | 2,69 [1,14; 6,31]                    | 0,87 [0,56; 1,36]          |
| p-Wert  | -                         | 0,0232                               | 0,5423                     |
| OR [95 %-KI]  | -                         | 4,84 [1,37; 17,09]                   | 0,71 [0,23; 2,13]          |
| p-Wert  | -                         | 0,0144                               | 0,5387                     |
| ARR [95 %-KI]   | -                         | -0,35 [-0,61; -0,10]                 | 0,08 [-0,18; 0,35]         |
| p-Wert  | -                         | 0,0065                               | 0,5375                     |

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW) – Verschlechterung um MCID (0,212 m/s)</b>   |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 1/25 (4,0)                   | 7/24 (29,2)                             | 1/28 (3,6)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,14 [0,02; 1,03]<br>0,0538             | 1,12 [0,07; 16,98]<br>0,9349  |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,10 [0,01; 0,90]<br>0,0399             | 1,13 [0,07; 18,99]<br>0,9349  |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,25 [0,05; 0,45]<br>0,0125             | 0,00 [-0,11; 0,10]<br>0,9351  |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test</p> |                              |   |                               |

### Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo

Eine klinisch relevante Verbesserung der Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW) wurde bei 56,0 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 20,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 2,69; 95 %-KI: [1,14; 6,31]; p = 0,0232) (siehe Tabelle 4-30).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW) wurde bei 4,0 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 29,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,14; 95 %-KI: [0,02; 1,03]; p = 0,0538) vor (siehe Tabelle 4-30).

### Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2.4 Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB)

Tabelle 4-31: Operationalisierung der Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB)

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| VBP15-004   | <p>Der TTCLIMB misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen. Beginn und Ende des Tests sind jeweils in einer stehenden Position mit den Armen an der Seite.</p> <p>Die TTCLIMB-Geschwindigkeit wurde anhand folgender Formel berechnet:<br/> <math display="block">\text{TTCLIMB Geschwindigkeit} = \frac{1}{\text{TTCLIMB}}</math> Die TTCLIMB-Geschwindigkeit wird in Treppenstufen/s angegeben.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening- und Baseline-Erhebung, Woche 12 und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>a</sup>: Woche 40 und Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <p>TTCLIMB-Responder in Woche 24 (MCID: 0,035 Aufgaben/s):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um MCID</li> <li>• Verschlechterung um MCID</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Responderanalyse wurde der relative Anteil der Responder in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Für die Ermittlung der Responder wurde basierend auf Duong <i>et al.</i> (2021) eine MCID von 0,035 Aufgaben/s festgelegt [28]. Signifikante Gruppenunterschiede wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt. Die Ergebnisse werden mittels RR, OR und ARR sowie den jeweilig dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> |
| <p>a: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test</p> |  |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Responderanalysen für die Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB; ITT-Population <sup>a</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter Komparator Placebo | Prednison (0,75 mg/kg/Tag)   |
|--|---------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| <b>Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) – Verbesserung um MCID (0,035 Aufgaben/s)</b> |                           |                                      |                              |
| n/N (%)  | 19/26 (73,1)              | 6/24 (25,0)                          | 21/27 (77,8)                 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                         | 2,92 [1,41; 6,07]<br>0,0040          | 0,94 [0,69; 1,28]<br>0,6919  |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                         | 8,14 [2,29; 28,90]<br>0,0012         | 0,78 [0,22; 2,72]<br>0,6913  |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                         | -0,48 [-0,72; -0,24]<br>0,0001       | 0,05 [-0,18; 0,28]<br>0,6908 |

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) – Verschlechterung um MCID (0,035 Aufgaben/s)</b>  |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 0/26 (0)                     | 9/24 (37,5)                             | 1/27 (3,7)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,05 [0,00; 0,79]<br>0,0339             | 0,35 [0,01; 8,12]<br>0,5095   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,03 [0,00; 0,57]<br>0,0191             | 0,33 [0,01; 8,56]<br>0,5071   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,36 [0,16; 0,56]<br>0,0003             | 0,04 [-0,06; 0,13]<br>0,4819  |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test</p> |                              |   |                               |

### Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo

Eine klinisch relevante Verbesserung der Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) wurde bei 73,1 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 2,92; 95 %-KI: [1,41; 6,07]; p = 0,0040) (siehe Tabelle 4-33).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB) wurde bei 0 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 37,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant weniger Patienten eine klinische Verschlechterung nach 24 Wochen (RR: 0,05; 95 %-KI: [0,00; 0,79]; p = 0,0339) (siehe Tabelle 4-33).

### Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)

Tabelle 4-34: Operationalisierung der funktionellen Leistungsfähigkeit (NSAA)

| Studie    | Operationalisierung   |
|-----------|---|
| VBP15-004 | <p>Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala NSAA erhoben, welche speziell für DMD-Patienten entwickelt wurde. Die NSAA beinhaltet 17 Items sowie den TTRW und den TTSTAND. Die 17 Items werden mit 0 (nicht möglich), 1 (mit Hilfe oder modifizierter Technik) oder 2 (normal) bewertet und zu einem Gesamtscore summiert. Der Gesamtscore rangiert zwischen 0 – 34, wobei höhere Werte eine bessere funktionelle Leistungsfähigkeit anzeigen.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening- und Baseline-Erhebung, Woche 12 und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>a</sup>: Woche 40 und Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <p>NSAA-Responder in Woche 24 (MCID: 2,32 Punkte):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um MCID</li> <li>• Verschlechterung um MCID</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Responderanalyse wurde der relative Anteil der Responder in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Für die Ermittlung der Responder wurde basierend auf Haberkamp <i>et al.</i> (2019) eine MCID von 2,32 Punkten festgelegt [31]. Signifikante Gruppenunterschiede wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt. Die Ergebnisse werden mittels RR, OR und ARR sowie den jeweilig dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> |
|           | <p>a: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); NSAA: North Star Ambulatory Assessment; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Responderanalysen für die funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA; ITT-Population<sup>a)</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter Komparator Placebo | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |
|--|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| <b>Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) – Verbesserung um MCID (2,32 Punkte)</b> |                           |                                      |                            |
| n/N (%)  | 15/26 (57,7)              | 3/25 (12,0)                          | 17/28 (60,7)               |
| RR [95 %-KI]   | -                         | 4,81 [1,58; 14,61]                   | 0,95 [0,61; 1,48]          |
| p-Wert   | -                         | 0,0056                               | 0,8217                     |
| OR [95 %-KI]   | -                         | 10,00 [2,38; 42,02]                  | 0,88 [0,30; 2,62]          |
| p-Wert   | -                         | 0,0017                               | 0,8214                     |
| ARR [95 %-KI]  | -                         | -0,46 [-0,69; -0,23]                 | 0,03 [-0,23; 0,29]         |
| p-Wert   | -                         | < 0,0001                             | 0,8213                     |

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) – Verschlechterung um MCID (2,32 Punkte)</b>  |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 0/26 (0)                     | 4/25 (16,0)                             | 0/28 (0)                      |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,11 [0,01; 1,89]<br>0,1272             | n.d. <sup>b</sup>             |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,09 [0,00; 1,77]<br>0,1131             | n.d. <sup>b</sup>             |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,15 [0,00; 0,31]<br>0,0493             | n.d. <sup>b</sup>             |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>b: Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da es bei keinem Patienten zu einer klinischen Verschlechterung kam.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; n.d.: nicht durchgeführt; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p> |                              |   |                               |

### Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo

Eine klinisch relevante Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit (NSAA) wurde bei 57,7 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 12,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe erreichten in der Vamorolon-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen (RR: 4,81; 95 %-KI: [1,58; 14,61];  $p = 0,0056$ ) (siehe Tabelle 4-36).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der funktionellen Leistungsfähigkeit (NSAA) wurde bei 0 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 16,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,11; 95 %-KI: [0,01; 1,89];  $p = 0,1272$ ) vor (siehe Tabelle 4-36).

### Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison

Da sowohl in der Vamorolon-Gruppe als auch in der Prednison-Gruppe bei keinem Patienten eine klinische Verschlechterung beobachtet wurde, konnten für den Vergleich dieser Gruppen keine Analysen durchgeführt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2.6 Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)

Tabelle 4-37: Operationalisierung der körperlichen Funktionsfähigkeit (PODCI)

| Studie    | Operationalisierung  |
|-----------|--|
| VBP15-004 | <p>Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde anhand des PODCI erfasst, welches von den Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde. Der PODCI umfasst insgesamt 86 Items, verteilt auf fünf Subskalen von denen die nachfolgenden vier Subskalen der Kategorie Morbidität zuzuordnen sind. Für die Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurden folgende Subskalen herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit</li> <li>2. Transfer/Basismobilität</li> <li>3. Sport/körperliche Funktionsfähigkeit</li> <li>4. Schmerzen/Wohlbefinden</li> </ol> <p>Des Weiteren wurden die Ergebnisse der einzelnen Subskalen zu einer globalen Funktionsskala zusammengefasst.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening-Erhebung<sup>a</sup> und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>b</sup>: Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder der PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit in Woche 24 (MCID: 15 %): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung um MCID</li> <li>○ Verschlechterung um MCID</li> </ul> </li> <li>• Responder der PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität in Woche 24 (MCID: 15 %): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung um MCID</li> <li>○ Verschlechterung um MCID</li> </ul> </li> <li>• Responder der PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit in Woche 24 (MCID: 15 %): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung um MCID</li> <li>○ Verschlechterung um MCID</li> </ul> </li> <li>• Responder der PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden in Woche 24 (MCID: 15 %): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung um MCID</li> <li>○ Verschlechterung um MCID</li> </ul> </li> <li>• Responder der globalen Funktionsskala des PODCI in Woche 24 (MCID: 15 %):</li> </ul> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung um MCID</li> <li>○ Verschlechterung um MCID</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u><br/>Für die Responderanalyse wurde der relative Anteil der Responder in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Gemäß den methodischen Vorgaben des IQWiG wurde für die Ermittlung der Responder eine MCID von 15 % festgelegt [32]. Signifikante Gruppenunterschiede wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt. Die Ergebnisse werden mittels RR, OR und ARR sowie den jeweilig dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p>   |
|        | <p>a: Der Baseline-Wert ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Studie. Dies entspricht der Screening-Erhebung.</p> <p>b: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RR: Relatives Risiko</p> |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit

Tabelle 4-39: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit – ITT-Population

| VPB15-004 | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) |                             | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo |                             | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |                             |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|           | Patienten<br>N               | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                          | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) |
| Baseline  | 30                           | 28 (93,3)                   | 30                                      | 29 (96,7)                   | 31                            | 31 (100,0)                  |
| Woche 24  | 30                           | 27 (90,0)                   | 30                                      | 28 (93,3)                   | 31                            | 30 (96,8)                   |

ITT: Intention-to-Treat; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument

Die Rücklaufquoten in der ITT-Population lagen für die PODCI Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit durchgehend bei mindestens 90 %.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Responderanalysen für die PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit (ITT-Population <sup>a)</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VPB15-004  | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|--|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit – Verbesserung um 15 %</b>     |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 2/27 (7,4)                   | 3/28 (10,7)                             | 9/30 (30,0)                   |
| RR [95 %-KI]   | -                            | 0,69 [0,13; 3,82]                       | 0,25 [0,06; 1,04]             |
| p-Wert   | -                            | 0,6721                                  | 0,0572                        |
| OR [95 %-KI]   | -                            | 0,67 [0,10; 4,34]                       | 0,19 [0,04; 0,96]             |
| p-Wert   | -                            | 0,6714                                  | 0,0447                        |
| ARR [95 %-KI]  | -                            | 0,03 [-0,12; 0,18]                      | 0,23 [0,03; 0,42]             |
| p-Wert   | -                            | 0,6683                                  | 0,0207                        |
| <b>PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit – Verschlechterung um 15 %</b> |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 4/27 (14,8)                  | 5/28 (17,9)                             | 3/30 (10,0)                   |
| RR [95 %-KI]   | -                            | 0,83 [0,25; 2,77]                       | 1,48 [0,36; 6,03]             |
| p-Wert   | -                            | 0,7611                                  | 0,5832                        |
| OR [95 %-KI]   | -                            | 0,80 [0,19; 3,36]                       | 1,57 [0,32; 7,73]             |
| p-Wert   | -                            | 0,7607                                  | 0,5824                        |
| ARR [95 %-KI]  | -                            | 0,03 [-0,16; 0,23]                      | -0,05 [-0,22; 0,12]           |
| p-Wert   | -                            | 0,7599                                  | 0,5826                        |

| <b>VBP15-004</b>   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p> |                                      |   |                                       |

### ***Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo***

Eine klinisch relevante Verbesserung der PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit wurde bei 7,4 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 10,7 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,69; 95 %-KI: [0,13; 3,82]; p = 0,6721) vor (siehe Tabelle 4-40).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der PODCI-Subskala für obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit wurde bei 14,8 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 17,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,83; 95 %-KI: [0,25; 2,77]; p = 0,7611) vor (siehe Tabelle 4-40).

### ***Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison***

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

### **PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität**

Tabelle 4-41: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität – ITT-Population

| <b>VPB15-004</b> | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> |                                      | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> |                                      | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |                                      |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|                  | <b>Patienten<br/>N</b>               | <b>Rücklauf-<br/>quote<br/>n (%)</b> | <b>Patienten<br/>N</b>                          | <b>Rücklauf-<br/>quote<br/>n (%)</b> | <b>Patienten<br/>N</b>                | <b>Rücklauf-<br/>quote<br/>n (%)</b> |
| Baseline         | 30                                   | 28 (93,3)                            | 30  | 29 (96,7)                            | 31                                    | 31 (100,0)                           |
| Woche 24         | 30                                   | 27 (90,0)                            | 30  | 27 (90,0)                            | 31                                    | 30 (96,8)                            |

ITT: Intention-to-Treat; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument

Die Rücklaufquoten in der ITT-Population lagen für die PODCI Subskala für Transfer/Basismobilität durchgehend bei mindestens 90 %.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Responderanalysen für die PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität (ITT-Population <sup>a</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004  | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|--|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität – Verbesserung um 15 %</b>   |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 1/27 (3,7)                   | 3/27 (11,1)                             | 4/30 (13,3)                   |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,33 [0,04; 3,01]<br>0,3276             | 0,28 [0,03; 2,33]<br>0,2382   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,31 [0,03; 3,16]<br>0,3215             | 0,25 [0,03; 2,39]<br>0,2288   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,07 [-0,06; 0,21]<br>0,2938            | 0,10 [-0,04; 0,24]<br>0,1806  |
| <b>PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität – Verbesserung um 15 %</b>   |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 1/27 (3,7)                   | 2/27 (7,4)                              | 1/30 (3,3)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,50 [0,05; 5,19]<br>0,5616             | 1,11 [0,07; 16,91]<br>0,9395  |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,48 [0,04; 5,64]<br>0,5599             | 1,12 [0,07; 18,75]<br>0,9395  |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,04 [-0,08; 0,16]<br>0,5511            | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9397  |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p> |                              |   |                               |

### ***Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo***

Eine klinisch relevante Verbesserung der PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität wurde bei 3,7 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 11,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,33; 95 %-KI: [0,04; 3,01]; p = 0,3276) vor (siehe Tabelle 4-42).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der PODCI-Subskala für Transfer/Basismobilität wurde bei 3,7 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 7,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied sowie zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,50; 95 %-KI: [0,05; 5,19]; p = 0,5616) vor (siehe Tabelle 4-42).

### ***Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison***

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

**PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit**

Tabelle 4-43: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit – ITT-Population

| VPB15-004 | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) |                             | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo |                             | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |                             |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|           | Patienten<br>N               | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                          | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) |
| Baseline  | 30                           | 26 (86,7)                   | 30                                      | 28 (93,3)                   | 31                            | 31 (100,0)                  |
| Woche 24  | 30                           | 25 (83,3)                   | 30                                      | 27 (90,0)                   | 31                            | 30 (96,8)                   |

ITT: Intention-to-Treat; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument

Die Rücklaufquoten in der ITT-Population lagen für die PODCI Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit durchgehend bei mindestens 80 %.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Responderanalysen für die PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit (ITT-Population <sup>a</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VPB15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit – Verbesserung um 15 %</b>     |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 4/24 (16,7)                  | 5/26 (19,2)                             | 9/30 (30,0)                   |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,87 [0,26; 2,85]<br>0,8140             | 0,56 [0,19; 1,59]<br>0,2718   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,84 [0,20; 3,58]<br>0,8137             | 0,47 [0,12; 1,76]<br>0,2605   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,03 [-0,19; 0,24]<br>0,8131            | 0,13 [-0,09; 0,35]<br>0,2384  |
| <b>PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit – Verschlechterung um 15 %</b> |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 3/24 (12,5)                  | 7/26 (26,9)                             | 6/30 (20,0)                   |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,46 [0,14; 1,59]<br>0,2228             | 0,63 [0,17; 2,24]<br>0,4709   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,39 [0,09; 1,72]<br>0,2121             | 0,57 [0,13; 2,57]<br>0,4660   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,14 [-0,07; 0,36]<br>0,1902            | 0,08 [-0,12; 0,27]<br>0,4508  |

a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.  
ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; TTSTAND: Time-to-Stand-Test

**Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo**

Eine klinisch relevante Verbesserung der PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit wurde bei 16,7 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 19,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,87; 95 %-KI: [0,26; 2,85]; p = 0,8140) vor (siehe Tabelle 4-44).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der PODCI-Subskala für Sport/körperliche Funktionsfähigkeit wurde bei 12,5 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 26,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,46; 95 %-KI: [0,14; 1,59]; p = 0,2228) vor (siehe Tabelle 4-44).

**Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison**

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

**PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden**

Tabelle 4-45: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden – ITT-Population

| VPB15-004 | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) |                             | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo |                             | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |                             |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|           | Patienten<br>N               | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                          | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) |
| Baseline  | 30                           | 28 (93,3)                   | 30                                      | 29 (96,7)                   | 31                            | 31 (100,0)                  |
| Woche 24  | 30                           | 27 (90,0)                   | 30                                      | 28 (93,3)                   | 31                            | 30 (96,8)                   |

ITT: Intention-to-Treat; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument

Die Rücklaufquoten in der ITT-Population lagen für die PODCI Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden durchgehend bei mindestens 90 %.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Responderanalysen für die PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden (ITT-Population <sup>a</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden – Verbesserung um 15 %</b> |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 3/27 (11,1)                  | 4/28 (14,3)                             | 7/30 (23,3)                   |
| RR [95 %-KI]  | -                            | 0,78 [0,19; 3,16]                       | 0,48 [0,14; 1,66]             |
| p-Wert  | -                            | 0,7251                                  | 0,2442                        |
| OR [95 %-KI]  | -                            | 0,75 [0,15; 3,72]                       | 0,41 [0,09; 1,78]             |
| p-Wert  | -                            | 0,7246                                  | 0,2349                        |

| <b>VBP15-004</b>   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,03 [-0,14; 0,21]<br>0,7232                    | 0,12 [-0,07; 0,31]<br>0,2127          |
| <b>PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden – Verschlechterung um 15 %</b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 7/27 (25,9)                          | 5/28 (17,9)                                     | 5/30 (16,7)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 1,45 [0,52; 4,02]<br>0,4731                     | 1,56 [0,56; 4,33]<br>0,3973           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 1,61 [0,44; 5,88]<br>0,4709                     | 1,75 [0,48; 6,35]<br>0,3950           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | -0,08 [-0,30; 0,14]<br>0,4678                   | -0,09 [-0,30; 0,12]<br>0,3928         |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p> |                                      |   |                                       |

### ***Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo***

Eine klinisch relevante Verbesserung der PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden wurde bei 11,1 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 14,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,78; 95 %-KI: [0,19; 3,16]; p = 0,7251) vor (siehe Tabelle 4-46).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der PODCI-Subskala für Schmerzen/Wohlbefinden wurde bei 25,9 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 17,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 1,45; 95 %-KI: [0,52; 4,02]; p = 0,4731) vor (siehe Tabelle 4-46).

### ***Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison***

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

**Globale Funktionsskala des PODCI**

Tabelle 4-47: Rücklaufquote der globalen Funktionsskala des PODCI – ITT-Population

| VPB15-004 | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) |                             | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo |                             | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |                             |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|           | Patienten<br>N               | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                          | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) |
| Baseline  | 30                           | 26 (86,7)                   | 30                                      | 28 (93,3)                   | 31                            | 31 (100,0)                  |
| Woche 24  | 30                           | 25 (83,3)                   | 30                                      | 27 (90,0)                   | 31                            | 30 (96,8)                   |

ITT: Intention-to-Treat; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument

Die Rücklaufquoten in der ITT-Population lagen für die globale Funktionsskala des PODCI durchgehend bei mindestens 80 %.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Responderanalysen für die globale Funktionsskala des PODCI (ITT-Population <sup>a</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004  | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|--|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Globale Funktionsskala des PODCI – Verbesserung um 15 %</b>     |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 1/24 (4,2)                   | 4/26 (15,4)                             | 2/30 (6,7)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,27 [0,03; 2,26]<br>0,2272             | 0,63 [0,06; 6,49]<br>0,6938   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,24 [0,02; 2,31]<br>0,2163             | 0,61 [0,05; 7,15]<br>0,6928   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,11 [-0,05; 0,27]<br>0,1696            | 0,03 [-0,09; 0,14]<br>0,6826  |
| <b>Globale Funktionsskala des PODCI – Verschlechterung um 15 %</b> |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 0/24 (0)                     | 4/26 (15,4)                             | 6/30 (20,0)                   |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,12 [0,01; 2,12]<br>0,1477             | 0,10 [0,01; 1,61]<br>0,1034   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,10 [0,01; 2,00]<br>0,1330             | 0,08 [0,00; 1,44]<br>0,0863   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,15 [0,00; 0,30]<br>0,0568             | 0,19 [0,04; 0,34]<br>0,0154   |

a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

***Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo***

Eine klinisch relevante Verbesserung der globalen Funktionsskala des PODCI wurde bei 4,2 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 15,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,27; 95 %-KI: [0,03; 2,26];  $p = 0,2272$ ) vor (siehe Tabelle 4-48).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der globalen Funktionsskala des PODCI wurde bei 0 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 15,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,12; 95 %-KI: [0,01; 2,12];  $p = 0,1477$ ) vor (siehe Tabelle 4-48).

***Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison***

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.2.7 Körpergröße (z-Score)**

Tabelle 4-49: Operationalisierung der Körpergröße (z-Score)

| Studie    | Operationalisierung  |
|-----------|--|
| VBP15-004 | <p>Für die Messung der Körpergröße wurde ein Stadiometer verwendet. Der Patient wurde angewiesen, die Füße schulterbreit aufzustellen, mit den Fersen flach auf dem Boden und den Armen an der Seite. Für die Bestimmung der richtigen Kopfposition wurde die Frankfurt Horizontale verwendet, welche eine imaginäre Linie zwischen dem tiefsten Punkt des unteren Randes der Augenhöhle und dem höchsten Punkt des äußeren knöchernen Gehörgangs verbindet.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening-Erhebung<sup>a</sup>, Woche 12 und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>b</sup>: Woche 34 und Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Körpergröße (z-Score) zwischen Baseline und Woche 24</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Der z-Score wurde anhand der folgenden Formeln berechnet.</p> <p>Wenn <math>L \neq 0</math>: <math>z = \frac{(\text{Rohwert:Median})^{L-1}}{L \times S}</math></p> <p>Wenn <math>L = 0</math>: <math>z = \frac{\ln(\text{Rohwert:Median})}{S}</math></p> <p>Für die Analyse der Veränderung der Körpergröße (z-Score) wurden REML-basierte MMRM verwendet. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppe, die Besuchswoche (Woche 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung <math>\times</math> Woche, Baseline Körpergröße (z-Score) und Altersgruppe aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft. Die LSM-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 % KI werden dargestellt.</p> |
|           | <p>a: Der Baseline-Wert ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Studie. Dies entspricht der Screening-Erhebung.</p> <p>b: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; L: Power der Box-Cox-Transformation; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für Messwiederholungen); REML: Restricted Maximum Likelihood; S: generalisierter Variationskoeffizient</p>  |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Körpergröße (z-Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Körpergröße für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Körpergröße (z-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population <sup>a</sup>

| VBP15-004                            | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |                 |                 | Präspezifizierter Komparator Placebo  |                 |                  | Prednison (0,75 mg/kg/Tag)           |                 |                  |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------|------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------|
|                                      | n                         | MW (SD)         | LSM (SE)        | n                                     | MW (SD)         | LSM (SE)         | n                                    | MW (SD)         | LSM (SE)         |
| <b>Studienbeginn</b>                 | 28                        | -1,043 (1,0496) | -               | 29 <sup>b</sup>                       | -0,578 (1,2055) | -                | 31                                   | -0,438 (1,0254) | -                |
| <b>Woche 12</b>                      | 25                        | 0,284 (0,6976)  | 0,2423 (0,0985) | 27                                    | 0,020 (0,2409)  | -0,0117 (0,0946) | 27                                   | -0,088 (0,3696) | -0,0609 (0,0942) |
| LSM Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert | -                         |                 |                 | 0,2539<br>[-0,0134; 0,5212]<br>0,0624 |                 |                  | 0,3031<br>[0,0351; 0,5712]<br>0,0271 |                 |                  |
| Hedges' g<br>[95 %-KI]               | -                         |                 |                 | 0,51<br>[-0,04; 1,07]                 |                 |                  | 0,61<br>[0,05; 1,17]                 |                 |                  |
| <b>Woche 24</b>                      | 26                        | 0,182 (0,2569)  | 0,1279 (0,0647) | 28                                    | 0,098 (0,2786)  | 0,0723 (0,0622)  | 30                                   | -0,080 (0,3910) | -0,0916 (0,0602) |
| LSM Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert | -                         |                 |                 | 0,0557<br>[-0,1171; 0,2284]<br>0,5242 |                 |                  | 0,2195<br>[0,0479; 0,3911]<br>0,0127 |                 |                  |
| Hedges' g<br>[95 %-KI]               | -                         |                 |                 | 0,17<br>[-0,36; 0,71]                 |                 |                  | 0,65<br>[0,12; 1,19]                 |                 |                  |

a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Change from Baseline-Analyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen (Ausnahme siehe Hinweis b).

b: In der mITT-Population waren in der Placebo-Gruppe zu Studienbeginn 28 Patienten (MW: -0,630; SD: 1,1937).

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

**Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo**

Für die Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 24 wurde in der Vamorolon-Gruppe (MW: +0,182; SD: 0,2569) und der Placebo-Gruppe (MW: +0,098; SD: 0,2786) eine Erhöhung des mittleren z-Scores gegenüber Baseline beobachtet. Zwischen der Vamorolon- und der Placebo-Gruppe lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Hedges' g: 0,17; 95 %-KI: [-0,36; 0,71]) (siehe Tabelle 4-51).

**Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison**

In der Prednison-Gruppe verringerte sich der mittlere z-Score der Körpergröße zu Woche 24 (MW: -0,080; SD: 0,3910). Der Unterschied zwischen der Vamorolon- und der Prednison-Gruppe war statistisch signifikant (Hedges' g: 0,65; 95 %-KI: [0,12; 1,19]) (siehe Tabelle 4-51).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

## 4.3.1.3.1.2.8 Body-Mass-Index (z-Score)

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Body-Mass-Index (z-Score)

| Studie    | Operationalisierung   |
|-----------|---|
| VBP15-004 | <p>Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde das Körpergewicht erhoben. Der BMI beschreibt das Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße und wird anhand folgender Formel berechnet: <math>BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m)}^2}</math></p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening-Erhebung<sup>a</sup>, Woche 12 und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>b</sup>: Woche 34 und Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des BMI (z-Score) zwischen Baseline und Woche 24</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Der z-Score wurde anhand der folgenden Formeln berechnet.</p> <p>Wenn <math>L \neq 0</math>: <math>z = \frac{(\text{Rohwert:Median})^{L-1}}{L \times S}</math></p> <p>Wenn <math>L = 0</math>: <math>z = \frac{\ln(\text{Rohwert:Median})}{s}</math></p> <p>Für die Analyse der Veränderung des BMIs (z-Score) wurden REML-basierte MMRM verwendet. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppe, die Besuchswoche (Woche 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Woche, Baseline BMI (z-Score) und Altersgruppe aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft. Die LSM-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI werden dargestellt.</p> |
|           | <p>a: Der Baseline-Wert ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Studie. Dies entspricht der Screening-Erhebung.</p> <p>b: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ITT: Intention-to-Treat; L: Power der Box-Cox-Transformation; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für Messwiederholungen); REML: Restricted Maximum Likelihood; S: generalisierter Variationskoeffizient</p>   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Body-Mass-Index (z-Score) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Body-Mass-Index für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Body-Mass-Index (z-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population <sup>a</sup>

| VBP15-004   | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |                |                 | Präspezifizierter Komparator Placebo   |                 |                  | Prednison (0,75 mg/kg/Tag)             |                |                 |
|---|---------------------------|----------------|-----------------|--|-----------------|------------------|--|----------------|-----------------|
|   | n                         | MW (SD)        | LSM (SE)        | n                                      | MW (SD)         | LSM (SE)         | n                                      | MW (SD)        | LSM (SE)        |
| <b>Studienbeginn</b>  | 28                        | 0,671 (0,8244) | -               | 29 <sup>b</sup>                        | 0,532 (0,7872)  | -                | 31                                     | 0,875 (0,7656) | -               |
| <b>Woche 12</b>   | 25                        | 0,056 (0,6553) | 0,0770 (0,1125) | 27                                     | -0,169 (0,4630) | -0,1549 (0,1093) | 27                                     | 0,308 (0,4507) | 0,2954 (0,1077) |
| LSM Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert  | -                         |                |                 | 0,2319<br>[-0,0710; 0,5347]<br>0,1320  |                 |                  | -0,2184<br>[-0,5201; 0,0832]<br>0,1540 |                |                 |
| Hedges' g<br>[95 %-KI]  | -                         |                |                 | 0,41<br>[-0,14; 0,96]                  |                 |                  | -0,39<br>[-0,94; 0,16]                 |                |                 |
| <b>Woche 24</b>   | 26                        | 0,486 (0,6298) | 0,5096 (0,1055) | 28                                     | -0,176 (0,4917) | -0,1730 (0,1031) | 30                                     | 0,373 (0,5167) | 0,4024 (0,0996) |
| LSM Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert  | -                         |                |                 | 0,6826<br>[0,3985; 0,9666]<br>< 0,0001 |                 |                  | 0,1071<br>[-0,1723; 0,3866]<br>0,4489  |                |                 |
| Hedges' g<br>[95 %-KI]  | -                         |                |                 | 1,27<br>[0,69; 1,86]                   |                 |                  | 0,2<br>[-0,33; 0,72]                   |                |                 |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Change from Baseline-Analyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen (Ausnahme siehe Hinweis b).</p> <p>b: In der mITT-Population waren in der Placebo-Gruppe zu Studienbeginn 28 Patienten (MW: 0,539; SD: 0,8007).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)</p> |                           |                |                 |  |                 |                  |  |                |                 |

**Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo**

Für die Veränderung des BMI (z-Score) zu Woche 24 wurde in der Vamorolon-Gruppe (MW: +0,486; SD: 0,6298) eine Erhöhung des mittleren z-Scores gegenüber Baseline und in der Placebo-Gruppe eine Verringerung (MW: -0,176; SD: 0,4917) beobachtet. Der Unterschied zwischen der Vamorolon- und der Placebo-Gruppe war statistisch signifikant (Hedges' g: 1,27; 95 %-KI: [0,69; 1,86]) (siehe Tabelle 4-51).

**Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison**

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PODCI)

| Studie    | Operationalisierung  |
|-----------|--|
| VBP15-004 | <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde genauso wie die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des PODCI erfasst. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die Subskala Zufriedenheit herangezogen, welche sich aus fünf Items zusammensetzt.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten</li> <li>• <b>mITT-Population:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt nach Baseline in der ersten Behandlungsphase erhoben wurde.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Behandlungsphase: Screening-Erhebung<sup>a</sup> und Woche 24</li> <li>• Zweite Behandlungsphase<sup>b</sup>: Woche 48</li> </ul> <p><u>Variablen:</u></p> <p>Responder der PODCI-Subskala für Zufriedenheit in Woche 24 (MCID: 15 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um MCID</li> <li>• Verschlechterung um MCID</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Responderanalyse wurde der relative Anteil der Responder in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Gemäß den methodischen Vorgaben des IQWiG wurde für die Ermittlung der Responder eine MCID von 15 % festgelegt ([32]). Signifikante Gruppenunterschiede wurden anhand des exakten Fisher-Tests ermittelt. Die Ergebnisse werden mittels RR, OR und ARR sowie den jeweilig dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> |
|           | <p>a: Der Baseline-Wert ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Studie. Dies entspricht der Screening-Erhebung.</p> <p>b: Für die zweite Behandlungsphase liegen keine vergleichenden Daten vor, weshalb ausschließlich Daten der ersten Behandlungsphase dargestellt werden.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RR: Relatives Risiko</p>   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-57: Rücklaufquote der PODCI-Subskala für Zufriedenheit – ITT-Population

| VPB15-004 | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) |                             | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo |                             | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |                             |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|           | Patienten<br>N               | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                          | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) | Patienten<br>N                | Rücklauf-<br>quote<br>n (%) |
| Baseline  | 30                           | 24 (80,0)                   | 30                                      | 27 (90,0)                   | 31                            | 29 (93,5)                   |
| Woche 24  | 30                           | 26 (86,7)                   | 30                                      | 25 (83,3)                   | 31                            | 30 (96,8)                   |

ITT: Intention-to-Treat; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument

Die Rücklaufquoten in der ITT-Population lagen für die PODCI Subskala für Zufriedenheit durchgehend bei mindestens 80 %.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Responderanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI-Subskala Zufriedenheit; ITT-Population<sup>a</sup>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| VBP15-004  | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|--|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>PODCI-Subskala für Zufriedenheit – Verbesserung um 15 %</b>   |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 1/23 (4,3)                   | 4/23 (17,4)                             | 5/28 (17,9)                   |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,25 [0,03; 2,07]<br>0,1986             | 0,24 [0,03; 1,94]<br>0,1821   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,22 [0,02; 2,10]<br>0,1868             | 0,21 [0,02; 1,94]<br>0,1681   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,13 [-0,05; 0,31]<br>0,1461            | 0,14 [-0,03; 0,30]<br>0,1076  |
| <b>PODCI-Subskala für Zufriedenheit – Verschlechterung um 15 %</b>   |                              |   |                               |
| n/N (%)  | 6/23 (26,1)                  | 4/23 (17,4)                             | 8/28 (28,6)                   |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 1,50 [0,49; 4,62]<br>0,4801             | 0,91 [0,37; 2,25]<br>0,8435   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 1,68 [0,40; 6,97]<br>0,4771             | 0,88 [0,26; 3,05]<br>0,8432   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | -0,09 [-0,32; 0,15]<br>0,4722           | 0,02 [-0,22; 0,27]<br>0,8427  |
| <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalyse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p> |                              |   |                               |

### Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo

Eine klinisch relevante Verbesserung der PODCI-Subskala für Zufriedenheit wurde bei 4,3 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 17,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 0,25; 95 %-KI: [0,03; 2,07]; p = 0,1986) vor (siehe Tabelle 4-58).

Eine klinisch relevante Verschlechterung der PODCI-Subskala für Zufriedenheit wurde bei 26,1 % der Patienten in der Vamorolon-Gruppe und 17,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vamorolon- und Placebo-Gruppe (RR: 1,50; 95 %-KI: [0,49; 4,62]; p = 0,4801) vor (siehe Tabelle 4-58).

### Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison

Die Behandlungsarme wiesen hinsichtlich der Ergebnisse von Vamorolon und Prednison keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-59: Operationalisierung der Sicherheit

| Studie    | Operationalisierung  |
|-----------|--|
| VBP15-004 | <p>Bei allen UE handelt es sich um TEAE, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die UE wurden nach MedDRA, Version 21.1 codiert und der Schweregrad der UE wurde nach der 5-Punkte-Skala der CTCAE, Version 4.03 (siehe Tabelle 4-5) bewertet.</p> <p>Der Zusammenhang des UE mit dem Studienmedikament wurde auf einer 5-Punkte-Skala klassifiziert (siehe Tabelle 4-6).</p> <p>Basierend auf dem Sicherheitsprofil von GC wurden folgende UE <i>a priori</i> als AESI definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhaltensprobleme</li> <li>• Frakturen</li> <li>• Katarakt, Glaukom und Augeninnendruck</li> <li>• Cushingoide Merkmale</li> <li>• Gastrointestinale Symptome</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Adrenale Suppression</li> <li>• Verlangsamtes Wachstum</li> <li>• Haut- und Haarveränderungen</li> <li>• Gewichtszunahme</li> <li>• Diabetische Zustände</li> <li>• Infektionen (Immunsuppression)</li> </ul> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sicherheitspopulation:</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>Die UE wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung bis zum letzten Studienbesuch des Patienten (Studienabschluss oder vorzeitiger Studienabbruch) erhoben. Die SUE wurden bis 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments aufgezeichnet.</p> <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE nach SOC (jeder Schweregrad) <math>\geq 10</math> % in allen Behandlungsarmen</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE nach PT (jeder Schweregrad) <math>\geq 10</math> % in allen Behandlungsarmen</li> <li>• Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (Mild), <math>\geq 1</math> UE (Moderat) und <math>\geq 1</math> UE (Schwer)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem UE (Mild) nach SOC und PT mit je <math>\geq 10</math> % in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem UE (Moderat) nach SOC und PT mit je <math>\geq 10</math> % in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem UE (Schwer) nach SOC und PT mit je <math>\geq 5</math> % in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE</li> </ul> |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT mit je <math>\geq 5\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> AESI (jeglicher Schweregrad, mild, moderat, schwer, oder schwerwiegend)</li> <li>Anzahl der Patienten mit milden, moderaten, schweren oder schwerwiegenden AESI, für jedes einzelne AESI (übergeordneter Begriff und einzelne PT)</li> <li>Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE sowie nach SOC und PT</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden:</u><br/>                     RR, OR und ARR werden mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Wenn es in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis gab, erhielten dieser Teil des Vergleichs eine Häufigkeit von +0,5. Wenn in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse vorlagen, wurden keine Berechnungen durchgeführt. Analysen der Sicherheit wurden in der Sicherheitspopulation durchgeführt.</p> |
| AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen); GC: Glucocorticoid; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event (therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis |  |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| VBP15-004 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-61: Gesamtrate der Patienten mit  $\geq 1$  UE – Sicherheitspopulation

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Patienten mit <math>\geq 1</math> UE</b>   |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 25/28 (89,3)                 | 23/29 (79,3)                            | 26/31 (83,9)                  |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 1,13 [0,90; 1,41]<br>0,3039             | 1,06 [0,87; 1,30]<br>0,5413   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 2,17 [0,49; 9,72]<br>0,3093             | 1,60 [0,35; 7,42]<br>0,5465   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | -0,10 [-0,29; 0,09]<br>0,2950           | -0,05 [-0,23; 0,12]<br>0,5393 |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation;<br>n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis |                              |   |                               |

Insgesamt traten über alle drei Behandlungsarme hinweg ähnlich viele UE auf, dementsprechend erreichte keiner der durchgeführten Vergleiche statistische Signifikanz.

Tabelle 4-62: Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT (jeder Schweregrad) mit  $\geq 10$  % in mindestens einem Behandlungsarm – Sicherheitspopulation

| VBP15-004                         | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|-----------------------------------|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>SOC Endokrine Erkrankungen</b> |                              |   |                               |
| n/N (%)                           | 8/28 (28,6)                  | 1/29 (3,4)                              | 7/31 (22,6)                   |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                            | 8,29 [1,11; 62,02]<br>0,0395            | 1,27 [0,53; 3,04]<br>0,5987   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                            | 11,20 [1,30; 96,79]<br>0,0281           | 1,37 [0,42; 4,44]<br>0,5984   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert           | -                            | -0,25 [-0,43; -0,07]<br>0,0062          | -0,06 [-0,28; 0,16]<br>0,5983 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b><i>PT Cushingoid</i></b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 8/28 (28,6)                          | 0/29 (0)  | 7/31 (22,6)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 17,59 [1,06; 290,99]<br>0,0452                  | 1,27 [0,53; 3,04]<br>0,5987           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 24,46 [1,34; 447,89]<br>0,0311                  | 1,37 [0,42; 4,44]<br>0,5984           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,28 [-0,45; -0,10]<br>0,0016                  | -0,06 [-0,28; 0,16]<br>0,5983         |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 9/28 (32,1)                          | 8/29 (27,6)                                     | 8/31 (25,8)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,17 [0,52; 2,59]<br>0,7074                     | 1,25 [0,56; 2,78]<br>0,5923           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,24 [0,40; 3,88]<br>0,7072                     | 1,36 [0,44; 4,21]<br>0,5921           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,05 [-0,28; 0,19]<br>0,7068                   | -0,06 [-0,29; 0,17]<br>0,5918         |
| <b><i>PT Erbrechen</i></b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 4/28 (14,3)                          | 2/29 (6,9)                                      | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,07 [0,41; 10,43]<br>0,3771                    | 2,21 [0,44; 11,17]<br>0,3358          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,25 [0,38; 13,40]<br>0,3730                    | 2,42 [0,41; 14,35]<br>0,3316          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,07 [-0,23; 0,09]<br>0,3626                   | -0,08 [-0,23; 0,08]<br>0,3244         |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 1/28 (3,6)                           | 6/29 (20,7)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,17 [0,02; 1,34]<br>0,0934                     | 0,37 [0,04; 3,35]<br>0,3755           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,14 [0,02; 1,27]<br>0,0805                     | 0,35 [0,03; 3,53]<br>0,3704           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,17 [0,01; 0,33]<br>0,0392                     | 0,06 [-0,06; 0,19]<br>0,3373          |
| <b><i>PT Fieber</i></b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                             | 6/29 (20,7)                                     | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,08 [0,00; 1,35]<br>0,0797                     | 0,22 [0,01; 4,41]<br>0,3227           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,06 [0,00; 1,19]<br>0,0649                     | 0,21 [0,01; 4,50]<br>0,3162           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,20 [0,04; 0,35]<br>0,0116                     | 0,06 [-0,04; 0,17]<br>0,2528          |

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 9/28 (32,1)                          | 13/29 (44,8)                                    | 11/31 (35,5)                          |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,72 [0,37; 1,41]<br>0,3325                     | 0,91 [0,44; 1,86]<br>0,7871           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,58 [0,20; 1,72]<br>0,3271                     | 0,86 [0,29; 2,54]<br>0,7876           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,13 [-0,12; 0,38]<br>0,3207                    | 0,03 [-0,21; 0,27]<br>0,7862          |
| <b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>                                       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 2/28 (7,1)                           | 4/29 (13,8)                                     | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,52 [0,10; 2,61]<br>0,4248                     | 0,55 [0,11; 2,79]<br>0,4739           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,48 [0,08; 2,86]<br>0,4210                     | 0,52 [0,09; 3,08]<br>0,4707           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,07 [-0,09; 0,22]<br>0,4083                    | 0,06 [-0,09; 0,21]<br>0,4569          |
| <b>PT Nasopharyngitis</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 2/28 (7,1)                           | 3/29 (10,3)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,69 [0,12; 3,83]<br>0,6716                     | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,67 [0,10; 4,33]<br>0,6708                     | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,03 [-0,11; 0,18]<br>0,6678                    | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 7/28 (25,0)                          | 3/29 (10,3)                                     | 5/31 (16,1)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,42 [0,69; 8,43]<br>0,1661                     | 1,55 [0,55; 4,33]<br>0,4032           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,89 [0,66; 12,56]<br>0,1571                    | 1,73 [0,48; 6,26]<br>0,4010           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,15 [-0,34; 0,05]<br>0,1407                   | -0,09 [-0,29; 0,12]<br>0,3989         |
| <b>PT Sturz</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 3/28 (10,7)                          | 1/29 (3,4)                                      | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,11 [0,34; 28,12]<br>0,3131                    | 0,83 [0,20; 3,39]<br>0,7957           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,36 [0,33; 34,42]<br>0,3073                    | 0,81 [0,16; 3,98]<br>0,7954           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2822                   | 0,02 [-0,14; 0,19]<br>0,7942          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                             | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>SOC Untersuchungen</b>                    |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 3/28 (10,7)                          | 3/29 (10,3)                                     | 9/31 (29,0)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 1,04 [0,23; 4,71]<br>0,9638                     | 0,37 [0,11; 1,23]<br>0,1042           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 1,04 [0,19; 5,65]<br>0,9638                     | 0,29 [0,07; 1,22]<br>0,0920           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,00 [-0,16; 0,16]<br>0,9638                    | 0,18 [-0,01; 0,38]<br>0,0678          |
| <b>PT Gewicht erhöht</b>                     |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 3/28 (10,7)                          | 1/29 (3,4)                                      | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 3,11 [0,34; 28,12]<br>0,3131                    | 1,66 [0,30; 9,23]<br>0,5620           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 3,36 [0,33; 34,42]<br>0,3073                    | 1,74 [0,27; 11,26]<br>0,5610          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2822                   | -0,04 [-0,19; 0,10]<br>0,5605         |
| <b>PT Protein im Urin nachweisbar</b>        |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,12 [0,01; 2,18]<br>0,1529           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,11 [0,01; 2,09]<br>0,1404           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,12 [-0,01; 0,25]<br>0,0617          |
| <b>SOC Stoffwechsel- Ernährungsstörungen</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 5/28 (17,9)                          | 1/29 (3,4)                                      | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 5,18 [0,64; 41,59]<br>0,1218                    | 1,38 [0,41; 4,65]<br>0,5991           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 6,09 [0,66; 55,86]<br>0,1103                    | 1,47 [0,35; 6,12]<br>0,5985           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | -0,14 [-0,30; 0,01]<br>0,0714                   | -0,05 [-0,23; 0,13]<br>0,5988         |
| <b>PT Vitamin D-Mangel</b>                   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 3/28 (10,7)                          | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 7,24 [0,39; 134,12]<br>0,1837                   | 3,32 [0,37; 30,12]<br>0,2859          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 8,10 [0,40; 164,33]<br>0,1732                   | 3,60 [0,35; 36,80]<br>0,2801          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | -0,10 [-0,23; 0,02]<br>0,1087                   | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2602         |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 3/28 (10,7)                          | 4/29 (13,8)                                     | 5/31 (16,1)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,78 [0,19; 3,16]<br>0,7244                     | 0,66 [0,17; 2,53]<br>0,5488           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,75 [0,15; 3,70]<br>0,7239                     | 0,62 [0,13; 2,89]<br>0,5465           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,03 [-0,14; 0,20]<br>0,7225                    | 0,05 [-0,12; 0,23]<br>0,5393          |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                         |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 2/28 (7,1)                           | 1/29 (3,4)                                      | 5/31 (16,1)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,07 [0,20; 21,58]<br>0,5425                    | 0,44 [0,09; 2,10]<br>0,3056           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,15 [0,18; 25,19]<br>0,5409                    | 0,40 [0,07; 2,25]<br>0,2986           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,04 [-0,15; 0,08]<br>0,5333                   | 0,09 [-0,07; 0,25]<br>0,2734          |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>                            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 6/28 (21,4)                          | 4/29 (13,8)                                     | 10/31 (32,3)                          |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,55 [0,49; 4,92]<br>0,4542                     | 0,66 [0,28; 1,59]<br>0,3588           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,70 [0,43; 6,84]<br>0,4517                     | 0,57 [0,18; 1,86]<br>0,3528           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,08 [-0,27; 0,12]<br>0,4477                   | 0,11 [-0,12; 0,33]<br>0,3434          |
| <b>PT Reizbarkeit</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 3/28 (10,7)                          | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 7,24 [0,39; 134,12]<br>0,1837                   | 3,32 [0,37; 30,12]<br>0,2859          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 8,10 [0,40; 164,33]<br>0,1732                   | 3,60 [0,35; 36,80]<br>0,2801          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,10 [-0,23; 0,02]<br>0,1087                   | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2602         |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 3/28 (10,7)                          | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 7,24 [0,39; 134,12]<br>0,1837                   | 7,72 [0,42; 143,26]<br>0,1700         |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 8,10 [0,40; 164,33]<br>0,1732                   | 8,65 [0,43; 175,23]<br>0,1600         |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,10 [-0,23; 0,02]<br>0,1087                   | -0,11 [-0,23; 0,02]<br>0,1025         |

| <b>VBP15-004</b>   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 5/28 (17,9)                          | 3/29 (10,3)                                     | 5/31 (16,1)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 1,73 [0,45; 6,55]<br>0,4224                     | 1,11 [0,36; 3,43]<br>0,8598           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 1,88 [0,40; 8,77]<br>0,4194                     | 1,13 [0,29; 4,41]<br>0,8598           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | -0,08 [-0,26; 0,10]<br>0,4134                   | -0,02 [-0,21; 0,17]<br>0,8600         |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 4/28 (14,3)                          | 6/29 (20,7)                                     | 9/31 (29,0)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,69 [0,22; 2,19]<br>0,5292                     | 0,49 [0,17; 1,42]<br>0,1903           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,64 [0,16; 2,56]<br>0,5271                     | 0,41 [0,11; 1,51]<br>0,1799           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,06 [-0,13; 0,26]<br>0,5226                    | 0,15 [-0,06; 0,35]<br>0,1601          |
| <b>PT Ausschlag</b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 2/28 (7,1)                           | 3/29 (10,3)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,69 [0,12; 3,83]<br>0,6716                     | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,67 [0,10; 4,33]<br>0,6708                     | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,03 [-0,11; 0,18]<br>0,6678                    | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation;<br>n: Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term;<br>RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis |                                      |   |                                       |

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

Tabelle 4-63: Gesamtrate der Patienten mit  $\geq 1$  UE (mild),  $\geq 1$  UE (moderat) und  $\geq 1$  UE (schwer) – Sicherheitspopulation

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (mild)</b>  |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 25/28 (89,3)                 | 21/29 (72,4)                            | 25/31 (80,6)                  |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 1,23 [0,95; 1,60]<br>0,1126             | 1,11 [0,89; 1,37]<br>0,3434   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 3,17 [0,75; 13,51]<br>0,1180            | 2,00 [0,45; 8,90]<br>0,3627   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | -0,17 [-0,37; 0,03]<br>0,0965           | -0,09 [-0,27; 0,09]<br>0,3473 |
| <b>Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (moderat)</b>   |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 4/28 (14,3)                  | 9/29 (31,0)                             | 13/31 (41,9)                  |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,46 [0,16; 1,32]<br>0,1503             | 0,34 [0,13; 0,92]<br>0,0343   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | 0,37 [0,10; 1,38]<br>0,1399             | 0,23 [0,06; 0,83]<br>0,0244   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | 0,17 [-0,05; 0,38]<br>0,1224            | 0,28 [0,06; 0,49]<br>0,0124   |
| <b>Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (schwer)</b>  |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                     | 0/29 (0)                                | 1/31 (3,2)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055  |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation;<br>n: Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;<br>UE: Unerwünschtes Ereignis |                              |   |                               |

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

Tabelle 4-64: Anzahl der Patienten mit UE (mild) nach SOC und PT mit  $\geq 10\%$  in mindestens einem Behandlungsarm – Sicherheitspopulation

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>                                       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 7/28 (25,0)                          | 1/29 (3,4)                                      | 7/31 (22,6)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 7,25 [0,95; 55,20]<br>0,0558                    | 1,11 [0,44; 2,76]<br>0,8273           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 9,33 [1,07; 81,77]<br>0,0437                    | 1,14 [0,34; 3,80]<br>0,8274           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,22 [-0,39; -0,04]<br>0,0150                  | -0,02 [-0,24; 0,19]<br>0,8276         |
| <b>PT Cushingoid</b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 7/28 (25,0)                          | 0/29 (0)  | 7/31 (22,6)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 15,52 [0,93; 259,52]<br>0,0564                  | 1,11 [0,44; 2,76]<br>0,8273           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 20,58 [1,11; 380,16]<br>0,0421                  | 1,14 [0,34; 3,80]<br>0,8274           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,24 [-0,41; -0,08]<br>0,0042                  | -0,02 [-0,24; 0,19]<br>0,8276         |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 9/28 (32,1)                          | 7/29 (24,1)                                     | 8/31 (25,8)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,33 [0,57; 3,09]<br>0,5041                     | 1,25 [0,56; 2,78]<br>0,5923           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,49 [0,47; 4,76]<br>0,5025                     | 1,36 [0,44; 4,21]<br>0,5921           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,08 [-0,31; 0,15]<br>0,5003                   | -0,06 [-0,29; 0,17]<br>0,5918         |
| <b>PT Erbrechen</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 4/28 (14,3)                          | 2/29 (6,9)                                      | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,07 [0,41; 10,43]<br>0,3771                    | 2,21 [0,44; 11,17]<br>0,3358          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,25 [0,38; 13,40]<br>0,3730                    | 2,42 [0,41; 14,35]<br>0,3316          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,07 [-0,23; 0,09]<br>0,3626                   | -0,08 [-0,23; 0,08]<br>0,3244         |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 1/28 (3,6)                           | 5/29 (17,2)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,21 [0,03; 1,66]<br>0,1386                     | 0,37 [0,04; 3,35]<br>0,3755           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,18 [0,02; 1,63]<br>0,1267                     | 0,35 [0,03; 3,53]<br>0,3704           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,14 [-0,02; 0,29]<br>0,0813                    | 0,06 [-0,06; 0,19]<br>0,3373          |
| <b><i>PT Fieber</i></b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                             | 5/29 (17,2)                                     | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,09 [0,01; 1,63]<br>0,1040                     | 0,22 [0,01; 4,41]<br>0,3227           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,08 [0,00; 1,49]<br>0,0898                     | 0,21 [0,01; 4,50]<br>0,3162           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,17 [0,02; 0,31]<br>0,0261                     | 0,06 [-0,04; 0,17]<br>0,2528          |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 9/28 (32,1)                          | 11/29 (37,9)                                    | 9/31 (29,0)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,85 [0,42; 1,73]<br>0,6484                     | 1,11 [0,51; 2,39]<br>0,7955           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,78 [0,26; 2,31]<br>0,6474                     | 1,16 [0,38; 3,51]<br>0,7956           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,06 [-0,19; 0,31]<br>0,6463                    | -0,03 [-0,27; 0,20]<br>0,7957         |
| <b><i>PT Infektion der oberen Atemwege</i></b>                                |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 2/28 (7,1)                           | 4/29 (13,8)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,52 [0,10; 2,61]<br>0,4248                     | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,48 [0,08; 2,86]<br>0,4210                     | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,07 [-0,09; 0,22]<br>0,4083                    | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| <b><i>PT Nasopharyngitis</i></b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 2/28 (7,1)                           | 3/29 (10,3)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,69 [0,12; 3,83]<br>0,6716                     | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,67 [0,10; 4,33]<br>0,6708                     | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,03 [-0,11; 0,18]<br>0,6678                    | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 6/28 (21,4)                          | 2/29 (6,9)                                      | 5/31 (16,1)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,11 [0,68; 14,12]<br>0,1421                    | 1,33 [0,46; 3,88]<br>0,6032           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,68 [0,67; 20,08]<br>0,1321                    | 1,42 [0,38; 5,29]<br>0,6027           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,15 [-0,32; 0,03]<br>0,1091                   | -0,05 [-0,25; 0,15]<br>0,6029         |
| <b><i>PT Sturz</i></b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 3/28 (10,7)                          | 1/29 (3,4)                                      | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,11 [0,34; 28,12]<br>0,3131                    | 0,83 [0,20; 3,39]<br>0,7957           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,36 [0,33; 34,42]<br>0,3073                    | 0,81 [0,16; 3,98]<br>0,7954           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2822                   | 0,02 [-0,14; 0,19]<br>0,7942          |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 3/28 (10,7)                          | 3/29 (10,3)                                     | 7/31 (22,6)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,04 [0,23; 4,71]<br>0,9638                     | 0,47 [0,14; 1,66]<br>0,2433           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,04 [0,19; 5,65]<br>0,9638                     | 0,41 [0,10; 1,78]<br>0,2344           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,00 [-0,16; 0,16]<br>0,9638                    | 0,12 [-0,07; 0,31]<br>0,2124          |
| <b><i>PT Gewicht erhöht</i></b>                                     |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 3/28 (10,7)                          | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,11 [0,34; 28,12]<br>0,3131                    | 3,32 [0,37; 30,12]<br>0,2859          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,36 [0,33; 34,42]<br>0,3073                    | 3,60 [0,35; 36,80]<br>0,2801          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2822                   | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2602         |
| <b>SOC Stoffwechsel- Ernährungsstörungen</b>                        |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 5/28 (17,9)                          | 1/29 (3,4)                                      | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 5,18 [0,64; 41,59]<br>0,1218                    | 1,85 [0,48; 7,03]<br>0,3692           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 6,09 [0,66; 55,86]<br>0,1103                    | 2,03 [0,44; 9,41]<br>0,3660           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,14 [-0,30; 0,01]<br>0,0714                   | -0,08 [-0,26; 0,09]<br>0,3622         |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 2/28 (7,1)                           | 4/29 (13,8)                                     | 5/31 (16,1)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,52 [0,10; 2,61]<br>0,4248                     | 0,44 [0,09; 2,10]<br>0,3056           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,48 [0,08; 2,86]<br>0,4210                     | 0,40 [0,07; 2,25]<br>0,2986           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,07 [-0,09; 0,22]<br>0,4083                    | 0,09 [-0,07; 0,25]<br>0,2734          |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 2/28 (7,1)                           | 0/29 (0)  | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 5,17 [0,26; 103,19]<br>0,2819                   | 0,55 [0,11; 2,79]<br>0,4739           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 5,57 [0,26; 121,28]<br>0,2749                   | 0,52 [0,09; 3,08]<br>0,4707           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,07 [-0,18; 0,04]<br>0,2234                   | 0,06 [-0,09; 0,21]<br>0,4569          |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 6/28 (21,4)                          | 3/29 (10,3)                                     | 6/31 (19,4)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,07 [0,57; 7,49]<br>0,2667                     | 1,11 [0,40; 3,04]<br>0,8434           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 2,36 [0,53; 10,57]<br>0,2603                    | 1,14 [0,32; 4,04]<br>0,8434           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,11 [-0,30; 0,09]<br>0,2482                   | -0,02 [-0,23; 0,19]<br>0,8436         |
| <b>PT Reizbarkeit</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 3/28 (10,7)                          | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 7,24 [0,39; 134,12]<br>0,1837                   | 3,32 [0,37; 30,12]<br>0,2859          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 8,10 [0,40; 164,33]<br>0,1732                   | 3,60 [0,35; 36,80]<br>0,2801          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,10 [-0,23; 0,02]<br>0,1087                   | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2602         |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 5/28 (17,9)                          | 3/29 (10,3)                                     | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,73 [0,45; 6,55]<br>0,4224                     | 1,38 [0,41; 4,65]<br>0,5991           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,88 [0,40; 8,77]<br>0,4194                     | 1,47 [0,35; 6,12]<br>0,5985           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,08 [-0,26; 0,10]<br>0,4134                   | -0,05 [-0,23; 0,13]<br>0,5988         |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>             |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 4/28 (14,3)                          | 6/29 (20,7)                                     | 9/31 (29,0)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,69 [0,22; 2,19]<br>0,5292                     | 0,49 [0,17; 1,42]<br>0,1903           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,64 [0,16; 2,56]<br>0,5271                     | 0,41 [0,11; 1,51]<br>0,1799           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,06 [-0,13; 0,26]<br>0,5226                    | 0,15 [-0,06; 0,35]<br>0,1601          |
| <b>PT Ausschlag</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 2/28 (7,1)                           | 3/29 (10,3)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,69 [0,12; 3,83]<br>0,6716                     | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,67 [0,10; 4,33]<br>0,6708                     | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,03 [-0,11; 0,18]<br>0,6678                    | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation;<br>n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ<br>Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis |                                      |   |                                       |

Es gab in keinem Vergleich einen statistisch signifikanten Unterschied bei den milden UE nach SOC und PT, die mindestens zu 10 % in einem der Behandlungsarme auftraten.

Tabelle 4-65: Anzahl der Patienten mit UE (moderat) nach SOC und PT mit  $\geq 10$  % in mindestens einem Behandlungsarm – Sicherheitspopulation

| <b>VBP15-004</b>                                   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 3/29 (10,3)                                     | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                             | -                                    | 0,15 [0,01; 2,74]<br>0,1992                     | 0,12 [0,01; 2,18]<br>0,1529           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                             | -                                    | 0,13 [0,01; 2,70]<br>0,1887                     | 0,11 [0,01; 2,09]<br>0,1404           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | 0,10 [-0,02; 0,22]<br>0,1168                    | 0,12 [-0,01; 0,25]<br>0,0617          |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>             |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 5/31 (16,1)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                             | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | 0,10 [0,01; 1,74]<br>0,1139           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                             | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | 0,08 [0,00; 1,60]<br>0,0999           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | 0,15 [0,02; 0,29]<br>0,0293           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation;<br>n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ<br>Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis |                                      |   |                                       |

Es gab in keinem Vergleich einen statistisch signifikanten Unterschied bei den moderaten UE nach SOC und PT, die mindestens zu 10 % in einem der Behandlungsarme auftraten.

Schwere UE traten in keinem Behandlungsarm zu mehr als 5 % auf, es wurde lediglich ein Ereignis als schweres UE im Prednison-Arm berichtet; hierbei handelte es sich um einen schweren Fall von Aggression.

Es trat außerdem in keinem der Behandlungsarme ein SUE auf.

Tabelle 4-66: Gesamtrate der Patienten mit  $\geq 1$  AESI (jeglicher Schweregrad, mild, moderat, schwer) – Sicherheitspopulation

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>Patienten mit <math>\geq 1</math> AESI (jeglicher Schweregrad)</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 22/28 (78,6)                         | 20/29 (69,0)                                    | 24/31 (77,4)                          |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,14 [0,83; 1,56]<br>0,4119                     | 1,01 [0,77; 1,33]<br>0,9150           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,65 [0,50; 5,46]<br>0,4124                     | 1,07 [0,31; 3,67]<br>0,9151           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,10 [-0,32; 0,13]<br>0,4065                   | -0,01 [-0,22; 0,20]<br>0,9150         |
| <b>Patienten mit <math>\geq 1</math> AESI (mild)</b>                  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 22/28 (78,6)                         | 19/29 (65,5)                                    | 23/31 (74,2)                          |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,20 [0,86; 1,66]<br>0,2766                     | 1,06 [0,80; 1,41]<br>0,6921           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 1,93 [0,59; 6,30]<br>0,2764                     | 1,28 [0,38; 4,27]<br>0,6934           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,13 [-0,36; 0,10]<br>0,2665                   | -0,04 [-0,26; 0,17]<br>0,6917         |
| <b>Patienten mit <math>\geq 1</math> AESI (moderat)</b>               |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 1/28 (3,6)                           | 5/29 (17,2)                                     | 11/31 (35,5)                          |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,21 [0,03; 1,66]<br>0,1386                     | 0,10 [0,01; 0,73]<br>0,0232           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 0,18 [0,02; 1,63]<br>0,1267                     | 0,07 [0,01; 0,57]<br>0,0129           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | 0,14 [-0,02; 0,29]<br>0,0813                    | 0,32 [0,14; 0,50]<br>0,0006           |

| <b>VBP15-004</b>   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>Patienten mit <math>\geq 1</math> AESI (schwer)</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko |                                      |   |                                       |

Das Auftreten von AESI von jeglichem Schweregrad sowie von milden AESI war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Hinsichtlich der moderaten AESI zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vamorolon für den Vergleich gegenüber Prednison (RR: 0,10; 95 %-KI: [0,01; 0,73];  $p = 0,0232$ ). Ein schweres AESI trat nur bei einem einzigen Patienten im Prednison-Arm auf; in den beiden weiteren Behandlungsarmen wurden keine schweren AESI beobachtet.

Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Glucocorticoiden wurden Verhaltensprobleme, Frakturen, Katarakte, Glaukome und erhöhter Augeninnendruck, Cushingoide Merkmale, gastrointestinale Symptome, Hypertonie, verlangsamtes Wachstum, Haut- und Haarveränderungen, Gewichtszunahme, diabetische Zustände und Infektionen (Immunsuppression) als eigenständige Kategorien *a priori* als AESI definiert.

Frakturen wurden in keinem Behandlungsarm beobachtet. Kein Patient entwickelte ein Katarakt, ein Glaukom oder hatte einen erhöhten Augeninnendruck. Eine adrenale Suppression, welche auf eine Addison-Krise hindeuten könnte, trat in keinem der Behandlungsarme auf.

Weitere Angaben zu spezifischen AESI werden in den folgenden Tabellen nach Schweregrad geordnet dargestellt:

Tabelle 4-67: Anzahl der Patienten mit AESI (mild) nach SOC und PT – Sicherheitspopulation

| <b>VBP15-004</b>                    | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>Kategorie Verhaltensprobleme</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 6/28 (21,4)                          | 3/29 (10,3)                                     | 7/31 (22,6)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 2,07 [0,57; 7,49]<br>0,2667                     | 0,95 [0,36; 2,49]<br>0,9151           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                    | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 2,36 [0,53; 10,57]<br>0,2603                    | 0,94 [0,27; 3,21]<br>0,9151           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | -0,11 [-0,30; 0,08]<br>0,2482                   | 0,01 [-0,20; 0,22]<br>0,9150          |
| <b><i>PT Anomales Verhalten</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 1,11 [0,07; 16,88]<br>0,9416          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 1,11 [0,07; 18,64]<br>0,9416          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9417          |
| <b><i>PT Aggression</i></b>         |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 1/28 (3,6)                           | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 1,04 [0,07; 15,77]<br>0,9798                    | 1,11 [0,07; 16,88]<br>0,9416          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 1,04 [0,06; 17,43]<br>0,9798                    | 1,11 [0,07; 18,64]<br>0,9416          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9799                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9417          |
| <b><i>PT Agitiertheit</i></b>       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b><i>PT Ärger</i></b>              |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Angst</i></b>              |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                       | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b><i>PT Einschlafstörung</i></b>      |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Schlaflosigkeit</i></b>       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b><i>PT Reizbarkeit</i></b>           |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 3/28 (10,7)                          | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 7,24 [0,39; 134,12]<br>0,1837                   | 3,32 [0,37; 30,12]<br>0,2859          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 8,10 [0,40; 164,33]<br>0,1732                   | 3,60 [0,35; 36,80]<br>0,2801          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | -0,10 [-0,23; 0,02]<br>0,1087                   | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2602         |
| <b><i>PT Stimmungsänderung</i></b>     |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b><i>PT Stimmungsschwankungen</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                                 | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Psychomotorische Hyperaktivität</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,22 [0,01; 4,41]<br>0,3227           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,21 [0,01; 4,50]<br>0,3162           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,06 [-0,04; 0,17]<br>0,2528          |
| <b><i>PT Schlafstörung</i></b>                   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 1/28 (3,6)                           | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 1,04 [0,07; 15,77]<br>0,9798                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 1,04 [0,06; 17,43]<br>0,9798                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9799                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b>Kategorie Cushingoide Merkmale</b>            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 7/28 (25,0)                          | 0/29 (0)  | 7/31 (22,6)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 15,52 [0,93; 259,52]<br>0,0564                  | 1,11 [0,44; 2,76]<br>0,8273           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 20,58 [1,11; 380,16]<br>0,0421                  | 1,14 [0,34; 3,80]<br>0,8274           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | -0,24 [-0,41; -0,08]<br>0,0042                  | -0,02 [-0,24; 0,19]<br>0,8276         |
| <b><i>PT Cushingoid</i></b>                      |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 7/28 (25,0)                          | 0/29 (0)  | 7/31 (22,6)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 15,52 [0,93; 259,52]<br>0,0564                  | 1,11 [0,44; 2,76]<br>0,8273           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 20,58 [1,11; 380,16]<br>0,0421                  | 1,14 [0,34; 3,80]<br>0,8274           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | -0,24 [-0,41; -0,08]<br>0,0042                  | -0,02 [-0,24; 0,19]<br>0,8276         |
| <b>Kategorie Diabetische Zustände</b>            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 1/28 (3,6)                           | 1/29 (3,4)                                      | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 1,04 [0,07; 15,77]<br>0,9798                    | 0,37 [0,04; 3,35]<br>0,3755           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                                  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | 1,04 [0,06; 17,43]<br>0,9798                    | 0,35 [0,03; 3,53]<br>0,3704           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9799                    | 0,06 [-0,06; 0,19]<br>0,3373          |
| <b><i>PT Dehydratation</i></b>                    |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b><i>PT Glykolisiertes Hämoglobin erhöht</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Hypertriglyceridämie</i></b>             |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Durst</i></b>                            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Gewicht erniedrigt</i></b>               |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                            | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                            | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b>Kategorie Gastrointestinale Symptome</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 8/28 (28,6)                          | 7/29 (24,1)                                     | 8/31 (25,8)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 1,18 [0,50; 2,83]<br>0,7045                     | 1,11 [0,48; 2,55]<br>0,8114           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 1,26 [0,39; 4,10]<br>0,7042                     | 1,15 [0,36; 3,63]<br>0,8115           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | -0,04 [-0,27; 0,18]<br>0,7039                   | -0,03 [-0,26; 0,20]<br>0,8117         |
| <b>PT Bauch aufgetrieben</b>                |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b>PT Abdominalschmerz</b>                  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 2/28 (7,1)                           | 2/29 (6,9)                                      | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 1,04 [0,16; 6,86]<br>0,9710                     | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 1,04 [0,14; 7,93]<br>0,9710                     | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | 0,00 [-0,14; 0,13]<br>0,9710                    | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| <b>PT Schmerzen Oberbauch</b>               |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 2/28 (7,1)                           | 1/29 (3,4)                                      | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 2,07 [0,20; 21,58]<br>0,5425                    | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 2,15 [0,18; 25,19]<br>0,5409                    | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | -0,04 [-0,15; 0,08]<br>0,5333                   | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| <b>PT Obstipation</b>                       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 1/28 (3,6)                           | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 1,04 [0,07; 15,77]<br>0,9798                    | 1,11 [0,07; 16,88]<br>0,9416          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                       | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 1,04 [0,06; 17,43]<br>0,9798                    | 1,11 [0,07; 18,64]<br>0,9416          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9799                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9417          |
| <b><i>PT Diarrhö</i></b>               |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 2/28 (7,1)                           | 1/29 (3,4)                                      | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 2,07 [0,20; 21,58]<br>0,5425                    | 1,11 [0,17; 7,34]<br>0,9160           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 2,15 [0,18; 25,19]<br>0,5409                    | 1,12 [0,15; 8,49]<br>0,9160           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | -0,04 [-0,15; 0,08]<br>0,5333                   | -0,01 [-0,14; 0,12]<br>0,9162         |
| <b><i>PT Diarrhö hämorrhagisch</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b><i>PT Erbrechen</i></b>             |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 4/28 (14,3)                          | 2/29 (6,9)                                      | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 2,07 [0,41; 10,43]<br>0,3771                    | 2,21 [0,44; 11,17]<br>0,3358          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | 2,25 [0,38; 13,40]<br>0,3730                    | 2,42 [0,41; 14,35]<br>0,3316          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | -0,07 [-0,23; 0,09]<br>0,3626                   | -0,08 [-0,23; 0,08]<br>0,3244         |
| <b>Kategorie Hypertonie</b>            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Blutdruck erhöht</i></b>      |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                 | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b>Kategorie Immunsuppression</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                           | 9/28 (32,1)                          | 11/29 (37,9)                                    | 10/31 (32,3)                          |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 0,85 [0,42; 1,73]<br>0,6484                     | 1,00 [0,47; 2,09]<br>0,9925           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 0,78 [0,26; 2,31]<br>0,6474                     | 0,99 [0,33; 2,97]<br>0,9925           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert           | -                                    | 0,06 [-0,19; 0,31]<br>0,6463                    | 0,00 [-0,24; 0,24]<br>0,9925          |
| <b>PT COVID-19</b>                |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                           | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert           | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b>PT Konjunktivitis</b>          |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                           | 1/28 (3,6)                           | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 1,04 [0,07; 15,77]<br>0,9798                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 1,04 [0,06; 17,43]<br>0,9798                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert           | -                                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9799                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b>PT Ohreninfektion</b>          |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                           | 1/28 (3,6)                           | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 1,04 [0,07; 15,77]<br>0,9798                    | 1,11 [0,07; 16,88]<br>0,9416          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 1,04 [0,06; 17,43]<br>0,9798                    | 1,11 [0,07; 18,64]<br>0,9416          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert           | -                                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9799                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9417          |
| <b>PT Enterobiasis</b>            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                           | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                          | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                   | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b><i>PT Gastroenteritis</i></b>          |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                   | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                   | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Verzögerte Heilung</i></b>       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                   | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                   | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Grippe</i></b>                   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                   | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                   | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Blutdruck erhöht</i></b>         |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                   | 2/28 (7,1)                           | 3/29 (10,3)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | 0,69 [0,12; 3,83]<br>0,6716                     | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                    | -                                    | 0,67 [0,10; 4,33]<br>0,6708                     | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                   | -                                    | 0,03 [-0,11; 0,18]<br>0,6678                    | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| <b><i>PT Bakterielle Otitis media</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                   | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| n/N (%)                                   | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                                 | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b><i>PT Pharyngitis</i></b>                     |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b><i>PT Pharyngitis durch Streptokokken</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b><i>PT Rhinitis</i></b>                        |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 2/28 (7,1)                           | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 2,07 [0,20; 21,58]<br>0,5425                    | 5,52 [0,28; 110,21]<br>0,2636         |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 2,15 [0,18; 25,19]<br>0,5409                    | 5,94 [0,27; 129,33]<br>0,2567         |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | -0,04 [-0,15; 0,08]<br>0,5333                   | -0,07 [-0,18; 0,04]<br>0,2119         |
| <b><i>PT Tonsillitis</i></b>                     |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b><i>PT Infektion der oberen Atemwege</i></b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 2/28 (7,1)                           | 4/29 (13,8)                                     | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | 0,52 [0,10; 2,61]<br>0,4248                     | 0,74 [0,13; 4,10]<br>0,7285           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                                      | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | 0,48 [0,08; 2,86]<br>0,4210                     | 0,72 [0,11; 4,65]<br>0,7280           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                               | -                                    | 0,07 [-0,09; 0,22]<br>0,4083                    | 0,03 [-0,12; 0,17]<br>0,7249          |
| <b><i>PT Virusinfektion</i></b>                       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                               | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b><i>PT Virale Infektion der oberen Atemwege</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                               | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>Kategorie Haut-/Haarveränderungen</i></b>       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 1/28 (3,6)                           | 2/29 (6,9)                                      | 3/31 (9,7)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | 0,52 [0,05; 5,40]<br>0,5821                     | 0,37 [0,04; 3,35]<br>0,3755           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | 0,50 [0,04; 5,85]<br>0,5806                     | 0,35 [0,03; 3,53]<br>0,3704           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                               | -                                    | 0,03 [-0,08; 0,15]<br>0,5710                    | 0,06 [-0,06; 0,19]<br>0,3373          |
| <b><i>PT Erythem</i></b>                              |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                               | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b><i>PT Hypertrichose</i></b>                        |                                      |   |                                       |
| n/N (%)   | 1/28 (3,6)                           | 1/29 (3,4)                                      | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                                | -                                    | 1,04 [0,07; 15,77]<br>0,9798                    | 0,55 [0,05; 5,78]<br>0,6212           |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                   | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 1,04 [0,06; 17,43]<br>0,9798                    | 0,54 [0,05; 6,27]<br>0,6199           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | 0,00 [-0,10; 0,09]<br>0,9799                    | 0,03 [-0,08; 0,14]<br>0,6094          |
| <b><i>PT Pruritus</i></b>          |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                            | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Trichotillomanie</i></b>  |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                            | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b>Kategorie Gewichtszunahme</b>   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                            | 5/28 (17,9)                          | 2/29 (6,9)                                      | 2/31 (6,5)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 2,59 [0,55; 12,27]<br>0,2306                    | 2,77 [0,58; 13,15]<br>0,2003          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 2,93 [0,52; 16,58]<br>0,2230                    | 3,15 [0,56; 17,76]<br>0,1930          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | -0,11 [-0,28; 0,06]<br>0,2042                   | -0,11 [-0,28; 0,05]<br>0,1785         |
| <b><i>PT Appetitsteigerung</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                            | 2/28 (7,1)                           | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 2,07 [0,20; 21,58]<br>0,5425                    | 2,21 [0,21; 23,11]<br>0,5065          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 2,15 [0,18; 25,19]<br>0,5409                    | 2,31 [0,20; 26,94]<br>0,5048          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert            | -                                    | -0,04 [-0,15; 0,08]<br>0,5333                   | -0,11 [-0,28; 0,05]<br>0,1785         |
| <b><i>PT Gewicht erhöht</i></b>    |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                            | 3/28 (10,7)                          | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 3,11 [0,34; 28,12]<br>0,3131                    | 3,32 [0,37; 30,12]<br>0,2859          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>  | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                                    | 3,36 [0,33; 34,42]<br>0,3073                    | 3,60 [0,35; 36,80]<br>0,2801          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                                    | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2822                   | -0,07 [-0,21; 0,06]<br>0,2602         |
| AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) |                                      |   |                                       |

Es traten zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von milden AESI auf.

Tabelle 4-68: Anzahl der Patienten mit AESI (moderat) nach SOC und PT – Sicherheitspopulation

| <b>VBP15-004</b>                    | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>Kategorie Verhaltensprobleme</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 6/31 (19,4)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | 0,08 [0,00; 1,44]<br>0,0878           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | 0,07 [0,00; 1,28]<br>0,0730           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | 0,19 [0,04; 0,33]<br>0,0133           |
| <b>PT Anomales Verhalten</b>        |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b>PT Aggression</b>                |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                             | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert              | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert             | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                                 | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b><i>PT Emotionale Erkrankung</i></b>           |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Stimmungsschwankungen</i></b>           |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Persönlichkeitsveränderung</i></b>      |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Psychomotorische Hyperaktivität</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Schlafstörung</i></b>                   |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                           | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                          | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |

| <b>VBP15-004</b>                            | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>Kategorie Cushingoide Merkmale</b>       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b>PT Cushingoid</b>                        |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 1/28 (3,6)                           | 0/29 (0)  | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 3,10 [0,13; 73,13]<br>0,4824                    | 3,31 [0,14; 78,10]<br>0,4579          |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 3,22 [0,13; 82,38]<br>0,4799                    | 3,44 [0,13; 87,86]<br>0,4554          |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4586                   | -0,04 [-0,13; 0,06]<br>0,4386         |
| <b>Kategorie Gastrointestinale Symptome</b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b>PT Obstipation</b>                       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b>PT Diarrhö</b>                           |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                     | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                     | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                             | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>Kategorie Immunsuppression</b>            |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 0/28 (0)                             | 3/29 (10,3)                                     | 4/31 (12,9)                           |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 0,15 [0,01; 2,74]<br>0,1992                     | 0,12 [0,01; 2,18]<br>0,1529           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 0,13 [0,01; 2,70]<br>0,1887                     | 0,11 [0,01; 2,09]<br>0,1404           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,10 [-0,02; 0,22]<br>0,1168                    | 0,12 [-0,01; 0,25]<br>0,0617          |
| <b><i>PT Gastroenteritis</i></b>             |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Grippe</i></b>                      |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 0/31 (0)                              |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | NA [NA; NA]<br>NA                     |
| <b><i>PT Nasopharyngitis</i></b>             |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Virusinfektion der Atemwege</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)                                      | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                       | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                      | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>VBP15-004</b>                               | <b>Vamorolon<br/>(6,0 mg/kg/Tag)</b> | <b>Präspezifizierter<br/>Komparator Placebo</b> | <b>Prednison<br/>(0,75 mg/kg/Tag)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b><i>PT Infektion der oberen Atemwege</i></b> |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 1/29 (3,4)                                      | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | 0,34 [0,01; 8,13]<br>0,5090                     | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | 0,33 [0,01; 8,53]<br>0,5066                     | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                        | -                                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,4817                    | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b>Kategorie Haut-/Haarveränderungen</b>       |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                        | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Trichotillomanie</i></b>              |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                        | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b>Kategorie Gewichtszunahme</b>               |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                        | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |
| <b><i>PT Gewicht erhöht</i></b>                |                                      |   |                                       |
| n/N (%)  | 0/28 (0)                             | 0/29 (0)  | 1/31 (3,2)                            |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351           |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert                         | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331           |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert                        | -                                    | NA [NA; NA]<br>NA                               | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055          |

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) |                              |   |                               |

Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den moderaten AESI auf.

Tabelle 4-69: Anzahl der Patienten mit AESI (schwer) nach SOC und PT – Sicherheitspopulation

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Kategorie Verhaltensprobleme</b>   |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                     | 0/29 (0)                                | 1/31 (3,2)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055  |
| <b>PT Aggression</b>  |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                     | 0/29 (0)                                | 1/31 (3,2)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055  |
| AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) |                              |   |                               |

Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den schweren AESI auf. Über alle Behandlungsarme hinweg wurde insgesamt nur ein schweres AESI beobachtet: Ein Patient im Prednison-Arm wies eine schwere Aggression auf.

Tabelle 4-70: Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE – Sicherheitspopulation

| VBP15-004   | Vamorolon<br>(6,0 mg/kg/Tag) | Präspezifizierter<br>Komparator Placebo | Prednison<br>(0,75 mg/kg/Tag) |
|---|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE</b>  |                              |   |                               |
| n/N (%)   | 0/28 (0)                     | 0/29 (0)                                | 1/31 (3,2)                    |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,37 [0,02; 8,68]<br>0,5351   |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,36 [0,01; 9,12]<br>0,5331   |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   | -                            | NA [NA; NA]<br>NA                       | 0,03 [-0,06; 0,12]<br>0,5055  |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation;<br>n: Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;<br>UE: Unerwünschtes Ereignis |                              |   |                               |

Es trat nur ein Therapieabbruch aufgrund von UE auf: Ein Patient im Prednison-Arm brach aufgrund einer Persönlichkeitsveränderung (SOC Psychiatrische Erkrankungen) die Therapie ab. Der Vergleich von Vamorolon vs. Prednison war hierbei nicht statistisch signifikant (RR: 0,37; 95 %-KI: [0,02; 8,68]; p = 0,5351).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen der Studie VBP15-004 dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden nur für jene Merkmale dargestellt, bei denen die resultierende Subgruppe jeweils mindestens 10 Patienten umfasste. Es wurden daher für die folgenden Merkmale keine Subgruppenanalyse durchgeführt:

- Abstammung (Kaukasisch vs. Andere)
- Alter zu Baseline ( $\leq 5$  Jahre vs.  $> 5$  Jahre)
- Alter zu Baseline ( $\leq 6$  Jahre vs.  $> 6$  Jahre)

Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse nur dann dargestellt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auftraten. Binäre Ereignisse bei denen weniger als 10 Ereignisse in einer Subgruppe auftraten waren:

- Sicherheit (allgemein)
  - Patienten mit  $\geq 1$  UE (schwer)
  - SUE
  - Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE
- Sicherheit (einzelne UE basieren auf statistischer Signifikanz der Hauptanalyse)
  - Endokrine Erkrankungen (jeglicher Schweregrad)
  - Cushingoid (jeglicher Schweregrad)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie VBP15-004

| <b>Dimension<br/>Endpunkt<br/>VBP15-004</b>                      | <b>Abstammung<br/>(kaukasisch vs.<br/>nicht-kaukasisch)</b> | <b>Geographische<br/>Region<br/>(USA vs. Europa) <sup>a</sup></b> | <b>Alter <sup>b</sup><br/>(≤ 5 Jahre vs.<br/>&gt; 5 Jahre)</b> | <b>Alter <sup>b</sup><br/>(≤ 6 Jahre vs.<br/>&gt; 6 Jahre)</b> | <b>TTSTAND <sup>b</sup><br/>(≤ 5 s vs. &gt; 5 s)</b> |
|--|---|---|--|--|--|
| <b>Mortalität</b>  |   |   |  |  |  |
| Gesamtmortalität   | n.d. <sup>c</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>                                    |
| <b>Morbidität</b>  |   |   |  |  |  |
| Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity)                        | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| Gehdistanz über 6 min (6MWT)                                     | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW)                        | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB)                | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)                           | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| PODCI-Subskala obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| PODCI-Subskala Transfer/Basismobilität                           | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| PODCI-Subskala Sport/körperliche Funktionsfähigkeit              | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| PODCI-Subskala Schmerzen/Wohlbefinden                            | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| PODCI globale Funktionsskala                                     | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| Körpergröße (z-Score)  | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| BMI (z-Score)  | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                        |   |   |  |  |  |
| PODCI-Subskala Zufriedenheit                                     | n.d. <sup>c</sup>   | ○   | n.d. <sup>c</sup>  | n.d. <sup>c</sup>  | ○  |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Dimension<br>Endpunkt<br>VBP15-004  | Abstammung<br>(kaukasisch vs.<br>nicht-kaukasisch) | Geographische<br>Region<br>(USA vs. Europa) <sup>a</sup> | Alter <sup>b</sup><br>(≤ 5 Jahre vs.<br>> 5 Jahre) | Alter <sup>b</sup><br>(≤ 6 Jahre vs.<br>> 6 Jahre) | TTSTAND <sup>b</sup><br>(≤ 5 s vs. > 5 s) |
|---|--|--|--|--|---|
| <b>Sicherheit</b>   |  |  |  |  |   |
| Patienten mit ≥ 1 UE  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○   |
| Patienten mit ≥ 1 UE (Mild)   | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○   |
| Patienten mit ≥ 1 UE (Moderat)  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○   |
| Patienten mit ≥ 1 UE (Schwer)   | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>e</sup>  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>e</sup>                         |
| Patienten mit ≥ 1 SUE   | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>d</sup>                         |
| Patienten mit ≥ 1 AESI (jeglicher Schweregrad)  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○   |
| Patienten mit ≥ 1 AESI (moderat)  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>c</sup>                                  | ○   |
| Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE   | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>e</sup>  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>c</sup>                                  | n.d. <sup>e</sup>                         |
| n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt<br>a: USA inklusive Kanada und Australien; Europa inklusive Israel<br>b: Wert bei Baseline<br>c: Diese Subgruppen wiesen nicht jeweils mindestens 10 Patienten pro Subgruppenmerkmal auf.<br>d: Es trat kein Ereignis auf.<br>e: Es trat insgesamt nur ein Ereignis auf.<br>6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BMI: Body-Mass-Index; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis |  |  |  |  |   |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-72 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für VBP15-004 – ITT-Population <sup>a</sup>

| <b>Dimension<br/>Endpunkt<br/>VBP15-004</b>              | <b>Abstammung<br/>(kaukasisch vs.<br/>nicht-kaukasisch)<br/>p-Wert</b> | <b>Geographische<br/>Region<br/>(USA vs. Europa) <sup>b</sup><br/>p-Wert</b> | <b>Alter <sup>c</sup><br/>(≤ 5 Jahre vs.<br/>&gt; 5 Jahre)<br/>p-Wert</b> | <b>Alter <sup>c</sup><br/>(≤ 6 Jahre vs.<br/>&gt; 6 Jahre)<br/>p-Wert</b> | <b>TTSTAND <sup>c</sup><br/>(≤ 5 s vs. &gt; 5 s)<br/>p-Wert</b> |
|--|--|--|---|---|---|
| <b>Mortalität</b>  |  |  |   |   |   |
| Gesamtmortalität   | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>e</sup>  | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>e</sup>   |
| <b>Morbidität</b>  |  |  |   |   |   |
| <i>Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity)</i>         |  |  |   |   |   |
| Verbesserung um MCID                                     | n.d. <sup>d</sup>  | 0,8598   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,6964  |
| Verschlechterung um MCID                                 | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9945   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,9514  |
| <i>Gehdistanz über 6 min (6MWT)</i>                      |  |  |   |   |   |
| Verbesserung um MCID                                     | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9845   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,8459  |
| Verschlechterung um MCID                                 | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9960   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,9980  |
| <i>Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m (TTRW)</i>         |  |  |   |   |   |
| Verbesserung um MCID                                     | n.d. <sup>d</sup>  | 0,6309   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,5941  |
| Verschlechterung um MCID                                 | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9995   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,9998  |
| <i>Geschwindigkeit über vier Treppenstufen (TTCLIMB)</i> |  |  |   |   |   |
| Verbesserung um MCID                                     | n.d. <sup>d</sup>  | 0,0939   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,8470  |
| Verschlechterung um MCID                                 | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9999   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,999   |
| <i>Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)</i>            |  |  |   |   |   |
| Verbesserung um MCID                                     | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9999   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,5365  |
| Verschlechterung um MCID                                 | n.d. <sup>d</sup>  | 0,8186   | n.d. <sup>d</sup>   | n.d. <sup>d</sup>   | 0,9999  |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>Dimension<br/>Endpunkt<br/>VBP15-004</b>                             | <b>Abstammung<br/>(kaukasisch vs.<br/>nicht-kaukasisch)<br/>p-Wert</b> | <b>Geographische<br/>Region<br/>(USA vs. Europa)<sup>b</sup><br/>p-Wert</b> | <b>Alter<sup>c</sup><br/>(≤ 5 Jahre vs.<br/>&gt; 5 Jahre)<br/>p-Wert</b> | <b>Alter<sup>c</sup><br/>(≤ 6 Jahre vs.<br/>&gt; 6 Jahre)<br/>p-Wert</b> | <b>TTSTAND<sup>c</sup><br/>(≤ 5 s vs. &gt; 5 s)<br/>p-Wert</b> |
|---|--|---|--|--|--|
| <i>PODCI-Subskala obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit</i> |  |   |  |  |  |
| Verbesserung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9072  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,8251   |
| Verschlechterung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,7463  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9974   |
| <i>PODCI-Subskala Transfer/Basismobilität</i>                           |  |   |  |  |  |
| Verbesserung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,2885  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9796   |
| Verschlechterung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9994  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9997   |
| <i>PODCI-Subskala Sport/körperliche Funktionsfähigkeit</i>              |  |   |  |  |  |
| Verbesserung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,1846  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,2105   |
| Verschlechterung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,7791  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,7911   |
| <i>PODCI-Subskala Schmerzen/Wohlbefinden</i>                            |  |   |  |  |  |
| Verbesserung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,3088  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,8921   |
| Verschlechterung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,4501  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,2211   |
| <i>PODCI globale Funktionsskala</i>                                     |  |   |  |  |  |
| Verbesserung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9995  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9995   |
| Verschlechterung um MCID  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,5828  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9188   |
| <i>Körpergröße (z-Score)</i>  |  |   |  |  |  |
| Veränderung von Baseline  | n.d. <sup>d</sup>  | <b>0,0290</b>   | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,3809   |
| <i>BMI (z-Score)</i>  |  |   |  |  |  |
| Veränderung von Baseline  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,8084  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,8778   |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Dimension<br>Endpunkt<br>VBP15-004   | Abstammung<br>(kaukasisch vs.<br>nicht-kaukasisch)<br>p-Wert | Geographische<br>Region<br>(USA vs. Europa) <sup>b</sup><br>p-Wert | Alter <sup>c</sup><br>(≤ 5 Jahre vs.<br>> 5 Jahre)<br>p-Wert | Alter <sup>c</sup><br>(≤ 6 Jahre vs.<br>> 6 Jahre)<br>p-Wert | TTSTAND <sup>c</sup><br>(≤ 5 s vs. > 5 s)<br>p-Wert |
|--|--|--|--|--|---|
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |  |  |  |  |   |
| <i>PODCI-Subskala Zufriedenheit</i>  |  |  |  |  |   |
| Verbesserung um MCID   | n.d. <sup>d</sup>  | 0,4502   | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,9890  |
| Verschlechterung um MCID   | n.d. <sup>d</sup>  | 0,3450   | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,7876  |
| <b>Sicherheit</b>  |  |  |  |  |   |
| Patienten mit ≥ 1 UE   | n.d. <sup>d</sup>  | < <b>0,0001</b>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,3194  |
| Patienten mit ≥ 1 UE (Mild)  | n.d. <sup>d</sup>  | < <b>0,0001</b>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | <b>0,0037</b>                                       |
| Patienten mit ≥ 1 UE (Moderat)   | n.d. <sup>d</sup>  | 0,0992   | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,0359  |
| Patienten mit ≥ 1 UE (Schwer)  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>f</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>f</sup>                                   |
| Patienten mit ≥ 1 SUE  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>e</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>e</sup>                                   |
| Patienten mit ≥ 1 AESI<br>(jeglicher Schweregrad)  | n.d. <sup>d</sup>  | < <b>0,0001</b>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | < <b>0,0001</b>                                     |
| Patienten mit ≥ 1 AESI (moderat)   | n.d. <sup>d</sup>  | 0,3631   | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | 0,1253  |
| Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>f</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>d</sup>  | n.d. <sup>f</sup>                                   |
| <p>n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>a: Es werden ausschließlich die Ergebnisse für die ITT-Population dargestellt, da die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen der ITT- und mITT-Population aufweisen.</p> <p>b: USA inklusive Kanada und Australien; Europa inklusive Israel</p> <p>c: Wert bei Baseline</p> <p>d: Diese Subgruppen wiesen nicht jeweils mindestens 10 Patienten pro Subgruppenmerkmal auf.</p> <p>e: Es trat kein Ereignis auf.</p> <p>f: Es trat insgesamt nur ein Ereignis auf.</p> <p>6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BMI: Body-Mass-Index; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PODCI: Pediatric</p> |  |  |  |  |   |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>Dimension</b>  | <b>Abstammung<br/>(kaukasisch vs.<br/>nicht-kaukasisch)</b> | <b>Geographische<br/>Region<br/>(USA vs. Europa)<sup>b</sup></b> | <b>Alter<sup>c</sup><br/>(≤ 5 Jahre vs.<br/>&gt; 5 Jahre)</b> | <b>Alter<sup>c</sup><br/>(≤ 6 Jahre vs.<br/>&gt; 6 Jahre)</b> | <b>TTSTAND<sup>c</sup><br/>(≤ 5 s vs. &gt; 5 s)</b> |
|---|---|--|---|---|---|
| <b>Endpunkt</b>   | <b>p-Wert</b>   | <b>p-Wert</b>  | <b>p-Wert</b>   | <b>p-Wert</b>   | <b>p-Wert</b>                                       |
| <b>VBP15-004</b>  |   |  |   |   |   |
| Outcomes Data Collection Instrument; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis |   |  |   |   |   |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Körpergröße aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe geographische Region, Subgruppenmerkmal: Europa (inkl. Israel); ITT-Population

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |                 |                 | Präspezifizierter Komparator Placebo |                                      |                 | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |                                      |                  |
|--|---------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------|
|  | n                         | MW (SD)         | LSM (SE)        | n                                    | MW (SD)                              | LSM (SE)        | n                          | MW (SD)                              | LSM (SE)         |
| <b>Studienbeginn</b>   | 18                        | -1,137 (1,1479) | -               | 18                                   | -0,574 (1,3140)                      | -               | 19                         | -0,290 (0,9371)                      | -                |
| <b>Woche 12</b>  | 17                        | 0,359 (0,8366)  | 0,3132 (0,1223) | 17                                   | 0,075 (0,2547)                       | 0,0274 (0,1213) | 17                         | -0,061 (0,3288)                      | -0,0443 (0,1217) |
| LSM Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -               |                 |                                      | 0,2858 (0,1689)<br>[-0,0524; 0,6240] |                 |                            | 0,3575 (0,1705)<br>[0,0163; 0,6988]  |                  |
| Hedges' g<br>[95 %-KI]   |                           | -               |                 |                                      | 0,58<br>[-0,11; 1,27]                |                 |                            | 0,72<br>[0,03; 1,41]                 |                  |
| <b>Woche 24</b>  | 16                        | 0,240 (0,3109)  | 0,1713 (0,0853) | 18                                   | 0,157 (0,3192)                       | 0,1193 (0,0796) | 18                         | 0,036 (0,3826)                       | 0,0119 (0,0803)  |
| LSM Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -               |                 |                                      | 0,0520 (0,1118)<br>[-0,1718; 0,2758] |                 |                            | 0,1594 (0,1142)<br>[-0,0691; 0,3879] |                  |
| Hedges' g<br>[95 %-KI]   |                           | -               |                 |                                      | 0,16<br>[-0,52; 0,83]                |                 |                            | 0,47<br>[-0,22; 1,15]                |                  |
| KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) |                           |                 |                 |                                      |                                      |                 |                            |                                      |                  |

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Körpergröße aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe geographische Region, Subgruppenmerkmal: USA (inklusive Kanada und Australien); ITT-Population

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |                 |                 | Präspezifizierter Komparator Placebo |  |                  | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |  |                  |
|--|---------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|--|------------------|----------------------------|--|------------------|
|  | n                         | MW (SD)         | LSM (SE)        | n                                    | MW (SD)  | LSM (SE)         | n                          | MW (SD)  | LSM (SE)         |
| <b>Studienbeginn</b>   | 10                        | -0,875 (0,8758) | -               | 11                                   | -0,584 (1,0649)                                | -                | 12                         | -0,673 (1,1545)                                | -                |
| <b>Woche 12</b>  | 8                         | 0,126 (0,1641)  | 0,1022 (0,1656) | 10                                   | -0,073 (0,1924)                                | -0,0786 (0,1485) | 10                         | -0,134 (0,4459)                                | -0,1027 (0,1476) |
| LSM Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -               |                 |                                      | 0,1808 (0,2208)<br>[-0,2663; 0,6279]<br>0,4180 |                  |                            | 0,2049 (0,2208)<br>[-0,2418; 0,6516]<br>0,3591 |                  |
| Hedges' g<br>[95 %-KI]   |                           | -               |                 |                                      | 0,37<br>[-0,57; 1,3]                           |                  |                            | 0,42<br>[-0,52; 1,35]                          |                  |
| <b>Woche 24</b>  | 10                        | 0,089 (0,0814)  | 0,0673 (0,0946) | 10                                   | -0,009 (0,1441)                                | -0,0147 (0,0945) | 12                         | -0,255 (0,3489)                                | -0,2525 (0,0861) |
| LSM Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -               |                 |                                      | 0,0819 (0,1314)<br>[-0,1830; 0,3469]<br>0,5362 |                  |                            | 0,3198 (0,1260)<br>[0,0657; 0,5739]<br>0,0148  |                  |
| Hedges' g<br>[95 %-KI]   |                           | -               |                 |                                      | 0,28<br>[-0,6; 1,16]                           |                  |                            | 1,04<br>[0,14; 1,93]                           |                  |
| KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Mean; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler) |                           |                 |                 |                                      |  |                  |                            |  |                  |

Zu Woche 24 trat für das Subgruppenmerkmal „Europa“ keine statistische Signifikanz auf. Für das Subgruppenmerkmal „USA“ zeigte sich zwar eine statistisch signifikante Interaktion, diese war jedoch basierend auf dem Hedges' g nicht klinisch relevant.

Tabelle 4-75: Gesamtrate der Patienten mit  $\geq 1$  UE (jeglicher Schweregrad; Subgruppe: geographische Region); Sicherheitspopulation

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |    |      | Präspezifizierter Komparator Placebo |                               |      | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |                               |      |
|--|---------------------------|----|------|--------------------------------------|-------------------------------|------|----------------------------|-------------------------------|------|
|  | N                         | n  | %    | N                                    | n                             | %    | N                          | n                             | %    |
| <b>USA</b>   | 10                        | 9  | 90,0 | 11                                   | 8                             | 72,7 | 12                         | 11                            | 91,7 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 1,24 [0,82; 1,88]<br>0,3162   |      |                            | 0,98 [0,75; 1,28]<br>0,8932   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 3,38 [0,29; 39,32]<br>0,3316  |      |                            | 0,82 [0,04; 15,00]<br>0,8924  |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | -0,17 [-0,49; 0,15]<br>0,2935 |      |                            | 0,02 [-0,23; 0,26]<br>0,8930  |      |
| <b>Europa</b>  | 18                        | 16 | 88,9 | 18                                   | 15                            | 83,3 | 19                         | 15                            | 78,9 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 1,07 [0,82; 1,39]<br>0,6310   |      |                            | 1,13 [0,85; 1,50]<br>0,4129   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 1,60 [0,23; 10,95]<br>0,6319  |      |                            | 2,13 [0,34; 13,40]<br>0,4190  |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | -0,06 [-0,28; 0,17]<br>0,6287 |      |                            | -0,10 [-0,33; 0,13]<br>0,4047 |      |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis |                           |    |      |                                      |                               |      |                            |                               |      |

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von mindestens einem UE zwischen den Behandlungsarmen für die beiden Subgruppenmerkmale „USA“ und „Europa“ der Subgruppe geographische Region.

Tabelle 4-76: Gesamtrate der Patienten mit  $\geq 1$  UE (mild; Subgruppe: geographische Region); Sicherheitspopulation

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |    |      | Präspezifizierter Komparator Placebo |                               |      | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |                               |      |
|--|---------------------------|----|------|--------------------------------------|-------------------------------|------|----------------------------|-------------------------------|------|
|  | N                         | n  | %    | N                                    | n                             | %    | N                          | n                             | %    |
| <b>USA</b>   | 10                        | 9  | 90,0 | 11                                   | 7                             | 63,6 | 12                         | 11                            | 91,7 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 1,41 [0,86; 2,31]<br>0,1675   |      |                            | 0,98 [0,75; 1,28]<br>0,8932   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 5,14 [0,46; 56,90]<br>0,1818  |      |                            | 0,82 [0,04; 15,00]<br>0,8924  |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | -0,26 [-0,60; 0,08]<br>0,1282 |      |                            | 0,02 [-0,23; 0,26]<br>0,8930  |      |
| <b>Europa</b>  | 18                        | 16 | 88,9 | 18                                   | 14                            | 77,8 | 19                         | 14                            | 73,7 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 1,14 [0,85; 1,54]<br>0,3767   |      |                            | 1,21 [0,88; 1,65]<br>0,2423   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 2,29 [0,36; 14,43]<br>0,3792  |      |                            | 2,86 [0,48; 17,11]<br>0,2503  |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | -0,11 [-0,35; 0,13]<br>0,3657 |      |                            | -0,15 [-0,40; 0,09]<br>0,2248 |      |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis |                           |    |      |                                      |                               |      |                            |                               |      |

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von mindestens einem milden UE zwischen den Behandlungsarmen für die beiden Subgruppenmerkmale „USA“ und „Europa“ der Subgruppe geographische Region.

Tabelle 4-77: Gesamtrate der Patienten mit  $\geq 1$  UE (mild; Subgruppe: TTSTAND); Sicherheitspopulation

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |    |       | Präspezifizierter Komparator Placebo |                               |      | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |                               |      |
|--|---------------------------|----|-------|--------------------------------------|-------------------------------|------|----------------------------|-------------------------------|------|
|  | N                         | n  | %     | N                                    | n                             | %    | N                          | n                             | %    |
| $\leq 5$ s   | 13                        | 10 | 76,9  | 13                                   | 8                             | 61,5 | 21                         | 16                            | 76,2 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |       |                                      | 1,25 [0,74; 2,11]<br>0,4029   |      |                            | 1,01 [0,69; 1,48]<br>0,9608   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |       |                                      | 2,08 [0,38; 11,48]<br>0,3993  |      |                            | 1,04 [0,20; 5,34]<br>0,9610   |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |       |                                      | -0,15 [-0,50; 0,20]<br>0,3887 |      |                            | -0,01 [-0,30; 0,29]<br>0,9609 |      |
| $> 5$ s  | 15                        | 15 | 100,0 | 16                                   | 13                            | 81,3 | 10                         | 9                             | 90,0 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |       |                                      | 1,23 [0,97; 1,56]<br>0,0838   |      |                            | 1,11 [0,90; 1,37]<br>0,3175   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |       |                                      | NA [NA; NA]<br>NA             |      |                            | NA [NA; NA]<br>NA             |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |       |                                      | -0,19 [-0,38; 0,00]<br>0,0547 |      |                            | -0,10 [-0,29; 0,09]<br>0,2918 |      |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis |                           |    |       |                                      |                               |      |                            |                               |      |

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von mindestens einem milden UE zwischen den Behandlungsarmen für die beiden Subgruppenmerkmale „ $\geq 5$  s“ und „5 s“ der Subgruppe TTSTAND.

Tabelle 4-78: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 AESI (jeglicher Schweregrad; Subgruppe: geographische Region); Sicherheitspopulation

| VBP15-004   | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |    |      | Präspezifizierter Komparator Placebo |                               |      | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |                               |      |
|---|---------------------------|----|------|--------------------------------------|-------------------------------|------|----------------------------|-------------------------------|------|
|   | N                         | n  | %    | N                                    | n                             | %    | N                          | n                             | %    |
| <b>USA</b>  | 10                        | 7  | 70,0 | 11                                   | 7                             | 63,6 | 12                         | 11                            | 91,7 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | 1,10 [0,60; 2,01]<br>0,7569   |      |                            | 0,84 [0,52; 1,36]<br>0,4748   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | 1,33 [0,21; 8,29]<br>0,7576   |      |                            | 0,47 [0,06; 3,56]<br>0,4625   |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | -0,06 [-0,47; 0,34]<br>0,7563 |      |                            | 0,13 [-0,22; 0,49]<br>0,4601  |      |
| <b>Europa</b>   | 18                        | 15 | 83,3 | 18                                   | 13                            | 72,2 | 19                         | 14                            | 73,7 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | 1,15 [0,81; 1,64]<br>0,4272   |      |                            | 1,13 [0,81; 1,59]<br>0,4767   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | 1,92 [0,38; 9,65]<br>0,4267   |      |                            | 1,79 [0,36; 8,90]<br>0,4792   |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | -0,11 [-0,38; 0,16]<br>0,4185 |      |                            | -0,10 [-0,36; 0,17]<br>0,4710 |      |
| AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko |                           |    |      |                                      |                               |      |                            |                               |      |

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von mindestens einem AESI zwischen den Behandlungsarmen für die beiden Subgruppenmerkmale „USA“ und „Europa“ der Subgruppe geographische Region.

Tabelle 4-79: Gesamtrate der Patienten mit  $\geq 1$  AESI (mild; Subgruppe: TTSTAND); Sicherheitspopulation

| VBP15-004  | Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) |    |      | Präspezifizierter Komparator Placebo |                               |      | Prednison (0,75 mg/kg/Tag) |                               |      |
|--|---------------------------|----|------|--------------------------------------|-------------------------------|------|----------------------------|-------------------------------|------|
|  | N                         | n  | %    | N                                    | n                             | %    | N                          | n                             | %    |
| $\leq 5$ s   | 13                        | 9  | 69,2 | 13                                   | 8                             | 61,5 | 21                         | 16                            | 76,2 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 1,13 [0,64; 1,97]<br>0,6813   |      |                            | 0,91 [0,59; 1,40]<br>0,6654   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 1,41 [0,28; 7,13]<br>0,6806   |      |                            | 0,70 [0,15; 3,31]<br>0,6556   |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | -0,08 [-0,44; 0,29]<br>0,6792 |      |                            | 0,07 [-0,24; 0,38]<br>0,6600  |      |
| $> 5$ s  | 15                        | 13 | 86,7 | 16                                   | 12                            | 75,0 | 10                         | 8                             | 80,0 |
| RR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 1,16 [0,82; 1,63]<br>0,4122   |      |                            | 1,08 [0,75; 1,57]<br>0,6699   |      |
| OR [95 %-KI]<br>p-Wert   |                           | -  |      |                                      | 2,17 [0,33; 14,06]<br>0,4177  |      |                            | 1,63 [0,19; 13,93]<br>0,6579  |      |
| ARR [95 %-KI]<br>p-Wert  |                           | -  |      |                                      | -0,12 [-0,39; 0,16]<br>0,4025 |      |                            | -0,07 [-0,37; 0,24]<br>0,6650 |      |
| AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis |                           |    |      |                                      |                               |      |                            |                               |      |

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von mindestens einem milden AESI zwischen den Behandlungsarmen für die beiden Subgruppenmerkmale „ $\geq 5$  s“ und „ $> 5$  s“ der Subgruppe TTSTAND.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Für die Bewertung von Vamorolon liegt nur die Studie VBP15-004 vor, es konnte dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-80: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

| Studie    | verfügbare Quellen <sup>a</sup> |                  |                                  |
|-----------|---------------------------------|------------------|----------------------------------|
|           | Studienberichte                 | Registereinträge | Publikation und sonstige Quellen |
| VBP15-004 | ja [27]                         | ja [24-26]       | ja [23; 33]                      |

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. |              |  |            |            |            |

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien    | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|-------------------|--------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nicht zutreffend. |        |              |                         |                         |                         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie            | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. |                     |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie            | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-85: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie            | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.4) |
|-------------------|--|
| Nicht zutreffend. |  |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie            | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|-------------------|------------------------------------|--|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                   |                                    |  | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| Nicht zutreffend. |                                    |  |             |                      |                                       |                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. |              |                                       |            |            |            |

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie            | Operationalisierung |
|-------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend. |                     |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie            | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|-------------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| Nicht zutreffend. |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Die Angaben des Vergleichs zwischen der Studie VBP15-004 und der Studie FOR-DMD werden ergänzend basierend auf der Relevanz dieses Vergleichs für die Zulassung von Vamorolon nachfolgend dargestellt. Da es sich hierbei um zulassungsrelevante Studiendaten handelt, ist diese Evidenz für Orphan Drugs regelhaft im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Im Rahmen des Zulassungsantrags von Vamorolon wurden Daten eines Vergleichs der zweiten Behandlungsphase mit der Studie FOR-DMD als externer Kontrolle eingereicht, welche durch die EMA im Zulassungsprozess als relevant berücksichtigt wurden [34].

Bei der Studie FOR-DMD handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, prospektive doppelblinde Studie, welche drei Corticosteroid-Regime (Prednison 0,75 mg/kg/Tag, tägliche Gabe; Prednison 0,75 mg/kg/Tag, alternierend tägliche Gabe für 10 Tage, gefolgt von 10 Tagen Einnahmepause; Deflazacort 0,9 mg/kg/Tag, tägliche Gabe) über einen Zeitraum von 36 bis 60 Monaten miteinander verglich. In die Studie FOR-DMD wurden Corticosteroid-naive Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses selbstständig vom Boden aufstehen konnten und bei denen Messungen der forcierten Vitalkapazität (forced vital capacity, FVC) möglich waren. Der primäre Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit der verschiedenen Regime war der Komposit aus dem TTSTAND, der FVC (%) sowie der allgemeinen Zufriedenheit des Patienten/der Eltern mit der Behandlung. Die Studie wurde in 40 akademischen medizinischen Zentren in den USA (14 Zentren), Kanada (3 Zentren), UK (7 Zentren), Deutschland (4 Zentren) sowie Italien (4 Zentren) durchgeführt.

### **Methodik des Vergleichs der Studien VBP15-004 und FOR-DMD**

Um die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen sicherzustellen, wurde vor der Durchführung des Vergleichs ein Matching der Patienten durchgeführt. Aus der Studie VBP15-004 kamen für den Vergleich der Wirksamkeit prinzipiell alle Patienten in Betracht, welche in der zweiten Behandlungsphase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. In einem 2-stufigen Verfahren wurden anschließend die Patienten der Studie FOR-DMD identifiziert, welche für den Vergleich herangezogen werden konnten: Zuerst wurden die Patienten der Studie FOR-DMD im Hinblick auf die Haupteinschlusskriterien der Studie VBP15-004 gematcht; diese beinhalteten eine bestätigte DMD-Diagnose, ein Alter von 4 bis < 7 Jahren zu Baseline, die Fähigkeit, unabhängig zu gehen, sowie die Fähigkeit, den TTSTAND ohne Unterstützung zu absolvieren. In einem zweiten Schritt wurden mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells Propensity-Scores berechnet, für welches die folgenden Faktoren berücksichtigt wurden: Alter zu Baseline, TTSTAND Geschwindigkeit zu Baseline (Patienten mit einer TTSTAND > 10 Sekunden wurden ausgeschlossen), NSAA-Score zu Baseline, Gewicht zu Baseline (z-Score) sowie Größe zu Baseline (z-Score). Für diese Parameter ist bekannt, dass sie prädiktiv für die Krankheitsprogression bzw. -schwere von DMD sind. Insgesamt konnten für den Vergleich der Wirksamkeit folgende Patienten berücksichtigt werden: 27 Patienten für Vamorolon 6 mg/kg/Tag (aus VBP15-004), 39 Patienten für Prednison 0,75 mg/kg/Tag (aus FOR-DMD) sowie 47 Patienten für Deflazacort 0,9 mg/kg/Tag (aus FOR-DMD).

Der Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte zwischen Vamorolon und den Daten der FOR-DMD zu Woche 48 fokussierte sich auf die globale Bewertung der Wirksamkeit ohne Festlegung formaler statistischer Hypothesen, da das zugrundeliegende Ziel war, die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen zu zeigen. Dementsprechend wurde auch keine Hierarchie für die Endpunkte festgelegt. Die Analysen sollten die Behandlungsunterschiede sowie die 95 %-KI für die Endpunkte umfassen.

Ergebnisse liegen für die Analyse der folgenden Wirksamkeitsendpunkte vor: Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity), Gehdistanz über 6 min (6MWT) sowie Größe (z-Score).

Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde Vamorolon mit den gematchten Kontrollen der Studie FOR-DMD mit Hilfe eines MMRM basierend auf den beobachteten Daten (d. h. ohne Imputation, da es keine Kontrollgruppe zu Woche 48 gab) und der mITT der Studie VBP15-004 verglichen. Das Modell beinhaltet die berichteten Werte (als Veränderungen von Baseline) der Wochen 24 und 48 als abhängige Variablen. Als fixe Effekte wurden das Alter zu Baseline (wie bei Randomisierung stratifiziert), Behandlungsgruppe (Vamorolon 6 mg/kg, Prednison 0,75 mg/kg), Woche (Woche 24 oder 48) sowie Interaktion Behandlung-zu-Woche im Modell verwendet. Der Wert zu Baseline wurde als Co-Variate berücksichtigt. Innerhalb dieses Modells wurden paarweise Vergleiche unter Verwendung von LSM-Unterschieden durchgeführt, um Vamorolon 6 mg/kg mit den Prednison- bzw. Deflazacort-Gruppen aus der Studie FOR-DMD zu vergleichen. Für das MMRM wurde eine unstrukturierte Co-Varianz-Struktur verwendet. Falls diese Analyse nicht konvergierte, wurde das Aikake-Informations-Kriterium verwendet, um die beste Co-Varianz-Struktur zu ermitteln. Die Beobachtungen wurden mit Hilfe der verwendeten Propensity-Scores gewichtet. Zur Überprüfung der Validität des externen Vergleichs wurden die Daten zu Monat 6 für alle auf Prednison randomisierten Patienten der FOR-DMD, welche die oben genannten Haupteinschlusskriterien erfüllten, mit allen Patienten der Studie VBP15-004 verglichen, die sich während der ersten Behandlungsphase im Prednison-Arm befanden (insgesamt 37 vs. 31 Patienten). Es konnte gezeigt werden, dass die Daten dieser beiden Prednison-Gruppen keine klinisch relevanten Unterschiede aufwiesen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Endpunkt                                    | Endpunkt untersucht im Vergleich VBP15-004 vs. FOR-DMD |
|---|--|
| <b>Morbidität</b>                           |  |
| • Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity) | ja   |
| • Gehdistanz über 6 min (6MWT)              | ja   |
| • Körpergröße (z-Score)                     | ja   |

| Endpunkt  | Endpunkt<br>untersucht<br>im<br>Vergleich<br>VPB15-004<br>vs.<br>FOR-DMD |
|---|--|
| 6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); NSAA: North Star Ambulatory Assessment;<br>TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test |  |

#### 4.3.2.3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Vergleich VBP15-004 vs. FOR-DMD – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-91: Operationalisierung der Endpunkte – weitere Untersuchungen

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| <b>Vergleich<br/>VBP15-<br/>004 vs.<br/>FOR-<br/>DMD</b>  | <p>Die Operationalisierung der Endpunkte ist vergleichbar mit denjenigen der Studie VBP15-004. Daher wird auf die folgenden Tabellen in Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity): Tabelle 4-22</li> <li>• Gehdistanz über 6 min (6MWT): Tabelle 4-25</li> <li>• Körpergröße (z-Score): Tabelle 4-49</li> </ul> |
| 6MWT: 6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest); NSAA: North Star Ambulatory Assessment;<br>TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test |   |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Für den Vergleich der Studien VBP15-004 und FOR-DMD wird das Verzerrungspotenzial durch Verwendung eines Matching-Verfahrens (Propensity-Score-Matching) sowie der Tatsache, dass es sich bei beiden Studien um prospektive Erhebungen handelt, als für einen derartigen Vergleich so gering wie möglich eingeschätzt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Aufstehgeschwindigkeit (TTSTAND Velocity)**

Die Aufstehgeschwindigkeit erhöhte sich in allen drei Behandlungsgruppen zu Monat 6 und 12. Die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen waren vergleichbar: So zeigte sich unter Vamorolon sowie unter Deflazacort eine LSM-Veränderung von 0,05 bzw. 0,04 (Monat 6 bzw. 12) und für Prednison eine LSM-Veränderung von 0,04 bzw. 0,04 (Monat 6 bzw. 12). Bei Betrachtung der LSM-Differenz zwischen Vamorolon und Prednison bzw. Deflazacort kein statistisch signifikanter Unterschied:

- Vergleich Vamorolon vs. Prednison: LSM-Differenz 0,0023 (95 %-KI: 0,0162;  $p = 0,8855$ ) zu Monat 6; LSM-Differenz -0,0016 (95 %-KI: 0,0176;  $p = 0,9287$ ) zu Monat 12
- Vergleich Vamorolon vs. Deflazacort: LSM-Differenz -0,0044 (95 %-KI: 0,0143;  $p = 0,7583$ ) zu Monat 6; LSM-Differenz -0,0015 (95 %-KI: 0,0156;  $p = 0,9225$ ) zu Monat 12

Zusammenfassend zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Aufstehgeschwindigkeit für alle drei Behandlungsgruppen. Gleichzeitig wird hiermit die anhaltende Wirksamkeit von Vamorolon auch über einen längeren Behandlungszeitraum belegt.

### **Gehdistanz über 6 min (6MWT)**

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

### **Körpergröße (z-Score)**

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für die Nutzenbewertung von Vamorolon liegt Evidenz aus der pivotalen Studie VBP15-004 vor. Bei der Studie VBP15-004 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerFO des G-BA entspricht die RCT VPB15-004 der Evidenzstufe Ib [3]. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3). In der RCT VBP15-004 wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studien als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Weitere zulassungsrelevante Evidenz für Vamorolon liegt in Form eines Vergleiches der Studie VBP15-004 mit der Studie FOR-DMD als externer Kontrolle vor. Der Vergleich bezieht sich auf die aus der offenen Extensionsphase der Studie VBP15-004 erhobenen Daten nach 48-wöchiger Behandlung mit Vamorolon.

#### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Bei Vamorolon handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Vamorolon hat am 22.08.2014 eine Orphan Drug Designation (EU/3/14/1309) von der EMA erhalten, welche im Rahmen der Zulassungserteilung bestätigt wurde [1; 2]. Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 Verfo des G-BA gilt der Zusatznutzen von Vamorolon durch die Zulassung und Einordnung als Orphan Drug 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 zVT sind nicht zu erbringen [3]. Basis für die Bewertung des Zusatznutzens bildet die randomisierte, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte pivotale Phase 2b-Studie VBP15-004. Weitere zulassungsrelevante Evidenz für Vamorolon liegt in Form eines Vergleiches der Studie VBP15-004 mit der Studie FOR-DMD als externer Kontrolle vor. Der Vergleich bezieht sich auf die aus der offenen Extensionsphase der Studie VBP15-004 erhobenen Daten nach 48-wöchiger Behandlung mit Vamorolon. Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon. Vamorolon ist indiziert zur Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren anhand patientenrelevanter

Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

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

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

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

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

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

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

**Endpunktkategorie Mortalität**

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

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

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

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

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

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

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

einer klinischen Verschlechterung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden.

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

Hinsichtlich der physischen Entwicklung wurden die z-Scores von Körpergröße und BMI erhoben. Für die Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 24 wurde in der Vamorolon-Gruppe (MW: +0,182; SD: 0,2569) und der Placebo-Gruppe (MW: +0,098; SD: 0,2786) eine Erhöhung des mittleren z-Scores gegenüber Baseline beobachtet. Zwischen der Vamorolon- und der Placebo-Gruppe lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Hedges' g: 0,17; 95 %-KI: [-0,36; 0,71]). Für die Veränderung des BMI (z-Score) zu Woche 24 wurde in der Vamorolon-Gruppe (MW: +0,486; SD: 0,6298) eine Erhöhung des mittleren z-Scores gegenüber Baseline und in der Placebo-Gruppe eine Verringerung (MW: -0,176; SD: 0,4917) beobachtet. Der Unterschied zwischen der Vamorolon- und der Placebo-Gruppe war statistisch signifikant (Hedges' g: 1,27; 95 %-KI: [0,69; 1,86]). Dieser Unterschied ist u. a. darauf zurückzuführen, dass die Patienten unter Vamorolon ein verbessertes Längenwachstum zeigten. Hinzukommt eine Zunahme der Knochenmineralisation, die im Rahmen der Studie VBP15-004 nur für Vamorolon beobachtet werden konnte. Die Studie VBP15-004 wurde außerdem während der COVID-19-Pandemie durchgeführt, wo die bereits immungeschwächten DMD-Patienten vermehrt von den entsprechenden Restriktionen betroffen und in ihrem Bewegungsradius entsprechend eingeschränkt waren, so dass körperliche Bewegung auf ein Minimum reduziert war. Falls die Ursache eines erhöhten BMI für den individuellen Patienten jedoch eine vermehrte Gewichtszunahme darstellen sollte, kann dieser durch eine Dosisreduktion gemäß der Fachinformation auf Vamorolon 4 mg/kg begegnet werden. Im Rahmen von Expanded Access Studien sowie dem Langzeit-Follow-Up verschiedener klinischer Studien konnte hier eine vergleichbare Wirksamkeit wie für Vamorolon 6 mg/kg bei gleichzeitiger Kontrolle des Körpergewichts gezeigt werden.

#### *Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison*

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

### *Ergänzender Vergleich Studie VBP15-004 vs. FOR-DMD*

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

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

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

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

### ***Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Präspezifizierter Vergleich Vamorolon vs. Placebo*

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

### *Ergänzender Vergleich Vamorolon vs. Prednison*

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

### ***Endpunktkategorie Sicherheit***

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

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

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

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

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

bei einem einzigen Patienten im Prednison-Arm auf; in den beiden weiteren Behandlungsarmen wurden keine schweren AESI beobachtet.

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

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen              | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------|
| Patienten mit DMD ab einem Alter von 4 Jahren | Beträchtlich             |
| DMD: Duchenne Muskeldystrophie                |                          |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 $\alpha$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -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. Arora, H., Willcocks, R. J., Lott, D. J., Harrington, A. T., Senesac, C. R., Zilke, K. L., Daniels, M. J., Xu, D., Tennekoon, G. I., Finanger, E. L., Russman, B. S., Finkel, R. S., Triplett, W. T., Byrne, B. J., Walter, G. A., Sweeney, H. L. & Vandendorpe, K. 2018. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle & nerve*, 58, 631-8.
5. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
6. McDonald, C. M., Henricson, E. H., Leinonen, M., Gordish-Dressman, H. & CINRG Investigators 2021. Evolution of time to stand velocity in glucocorticoid-using and non-using patients with DMD. PPMD Annual Conference.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ataluren.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ataluren (Neubewertung nach Fristablauf).
9. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J. M., Eagle, M., Gappmaier, E., Glanzman, A. M., Spiegel, R., Barth, J., Elfring, G., Reha, A. & Peltz, S. W. 2013. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle & nerve*, 48, 357-68.
10. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J. M., Eagle, M., Gappmaier, E., Glanzman, A. M., Spiegel, R., Barth, J., Elfring, G., Reha, A. & Peltz, S. 2013. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle & nerve*, 48, 343-56.
11. Mayhew, A., Cano, S., Scott, E., Eagle, M., Bushby, K. & Muntoni, F. 2011. Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental medicine and child neurology*, 53, 535-42.
12. Ricotti, V., Ridout, D. A., Pane, M., Main, M., Mayhew, A., Mercuri, E., Manzur, A. Y. & Muntoni, F. 2016. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87, 149-55.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Burosumab.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Asfotase alfa.
15. 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., Street, N., Tomezsko, J., Wagner, K. R., Ward, L. M. & Weber, D. R. 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.

16. 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.
17. Musalim, D. A. P., Prasetyo, R. V., Indiastuti, D. N. & Andarsini, M. R. 2021. Correlation between Corticosteroid Therapy and Height in Childhood Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *International Journal of Medical Reviews*, 8, 150-7.
18. Gocheva, V., Schmidt, S., Orsini, A. L., Hafner, P., Schaedelin, S., Rueedi, 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - "Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist" [Online]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
23. Guglieri, M., Clemens, P. R., Perlman, S. J., Smith, E. C., Horrocks, I., Finkel, R. S., Mah, J. K., Deconinck, N., Goemans, N., Haberlova, J., Straub, V., Mengle-Gaw, L. J., Schwartz, B. D., Harper, A. D., Shieh, P. B., De Waele, L., Castro, D., Yang, M. L., Ryan, M. M., McDonald, C. M., Tulinius, M., Webster, R., McMillan, H. J., Kuntz, N. L., Rao, V. K., Baranello, G., Spinty, S., Childs, A.-M., Sbrocchi, A. M., Selby, K. A., Monduy, M., Nevo, Y., Vilchez-Padilla, J. J., Nascimento-Osorio, A., Niks, E. H., de Groot, I. J. M., Katsalouli, M., James, M. K., van den Anker, J., Damsker, J. M., Ahmet, A., Ward, L. M., Jaros, M., Shale, P., Dang, U. J. & Hoffman, E. P. 2022. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 79, 1005-14.
24. Registereintrag - ClinicalTrials.gov 2018. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03439670>.

25. Registereintrag - EU-CTR 2019. A Phase IIb Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo- and Active-controlled Study with Double-Blind Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002704-27/GR>.
26. Registereintrag - ICTRP 2018. A Study to Assess the efficacy and the safety of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002704-27-BE>.
27. ReveraGen BioPharma, I. 2022. Clinical Study Report VBP15-004: VAMOROLONE - STUDY VBP15-004 - A Phase IIB, randomized, double-blind, parallel group placebo- and active-controlled study with double-blind extension to assess the efficacy and safety of vamorolone in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD).
28. Duong, T., Canbek, J., Birkmeier, M., Nelson, L., Siener, C., Fernandez-Fernandez, A., Henricson, E., McDonald, C. M. & Gordish-Dressman, H. 2021. The Minimal Clinical Important Difference (MCID) in Annual Rate of Change of Timed Function Tests in Boys with DMD. *Journal of neuromuscular diseases*, 8, 939-48.
29. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Han, J. J., Abresch, R. T., Nicorici, A., Elfring, G. L., Atkinson, L., Reha, A., Hirawat, S. & Miller, L. L. 2010. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve*, 41, 500-10.
30. Henricson, E., Abresch, R., Han, J. J., Nicorici, A., Goude Keller, E., de Bie, E. & McDonald, C. M. 2013. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS currents*, 5.
31. Haberkamp, M., Moseley, J., Athanasiou, D., de Andres-Trelles, F., Elferink, A., Rosa, M. M. & Magrelli, A. 2019. European regulators' views on a wearable-derived performance measurement of ambulation for Duchenne muscular dystrophy regulatory trials. *Neuromuscular disorders : NMD*, 29, 514-6.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023.
33. Santhera Pharmaceuticals 2023. German Reimbursement Tables - G-BA spezifische Zusatzanalysen.
34. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report - AGAMREE - International non-proprietary name: vamorolone - Procedure No. EMEA/H/C/005679/0000 - 12 October 2023 - EMA/CHMP/452784/2023 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| Datenbankname   | MEDLINE  |         |
|-----------------|--|---------|
| Suchoberfläche  | PubMed   |         |
| Datum der Suche | 17.11.2023   |         |
| Zeitsegment     | Keine Einschränkung  |         |
| Suchfilter      | Keine Einschränkung  |         |
| Zeile           | Suche  | Treffer |
| #1              | "vamorolon"[tiab] OR "vamorolone"[tiab]  | 30      |
| #2              | "vbp15 compound"[Supplementary Concept] OR "vbp 15"[tiab] OR "vbp-15"[tiab] OR "vbp15"[tiab] OR "vb 15"[tiab] OR "vb-15"[tiab] OR "vb15"[tiab] | 34      |
| #3              | "agamree"[tiab]  | 0       |
| #4              | #1 OR #2 OR #3   | 45      |

| Datenbankname   | Cochrane Library  |         |
|-----------------|---|---------|
| Suchoberfläche  | Cochrane Library  |         |
| Datum der Suche | 17.11.2023  |         |
| Zeitsegment     | Keine Einschränkung   |         |
| Suchfilter      | Nur klinische Studien [Trials]  |         |
| Zeile           | Suche   | Treffer |
| #1              | "vamorolon":ti,ab,kw OR "vamorolone":ti,ab,kw   | 17      |
| #2              | "vbp 15":ti,ab,kw OR "vbp-15":ti,ab,kw OR "vbp15":ti,ab,kw OR "vb 15":ti,ab,kw OR "vb-15":ti,ab,kw OR "vb15":ti,ab,kw | 13      |
| #3              | "agamree":ti,ab,kw  | 0       |
| #4              | #1 OR #2 OR #3  | 18      |

|                     |    |
|---------------------|----|
| Cochrane Reviews    | 0  |
| Cochrane Protocols  | 0  |
| Trials              | 18 |
| Editorials          | 0  |
| Special Collections | 0  |
| Clinical Answers    | 0  |

| Datenbankname   | EMBASE  |         |
|-----------------|---|---------|
| Suchoberfläche  | EMBASE  |         |
| Datum der Suche | 17.11.2023  |         |
| Zeitsegment     | Keine Einschränkung   |         |
| Suchfilter      | Keine Einschränkung   |         |
| Zeile           | Suche   | Treffer |
| #1              | 'vamorolone'/exp OR 'vamorolon':ti,ab,kw OR 'vamorolone':ti,ab,kw   | 113     |
| #2              | 'vbp 15':ti,ab,kw OR 'vbp-15':ti,ab,kw OR 'vbp15':ti,ab,kw OR 'vb 15':ti,ab,kw OR 'vb-15':ti,ab,kw OR 'vb15':ti,ab,kw | 62      |
| #3              | 'agamree':ti,ab,kw  | 0       |
| #4              | #1 OR #2 OR #3  | 142     |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Studienregister | ClinicalTrials.gov  |
| Internetadresse | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>   |
| Datum der Suche | 17.11.2023  |
| Suchstrategie   | <b>Intervention:</b> "vamorolon" OR "vamorolone" OR "vbp 15" OR "vbp-15" OR "vbp 15"<br>OR "vb 15" OR "vb-15" OR "vb15" OR "agamree"<br><b>Study type:</b> Interventional Studies (Clinical Trials) |
| Treffer         | 8 Studien   |

|                 |   |
|-----------------|---|
| Studienregister | EU-CTR  |
| Internetadresse | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| Datum der Suche | 17.11.2023  |
| Suchstrategie   | "vamorolon" OR "vamorolone" OR "vbp 15" OR "vbp-15" OR "vbp15" OR "vb 15"<br>OR "vb-15" OR "vb15" OR "agamree"                |
| Treffer         | 5 Treffer   |

|                 |  |
|-----------------|--|
| Studienregister | ICTRP  |
| Internetadresse | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>  |
| Datum der Suche | 17.11.2023   |
| Suchstrategie   | "vamorolon" OR "vamorolone" OR "vbp 15" OR "vbp-15" OR "vbp15" OR "vb 15"<br>OR "vb-15" OR "vb15" OR "agamree" |
| Treffer         | 23 Einträge für 14 Studien   |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Autor                        | Titel  | Jahr | Ausschlussgrund                                    |
|-----|------------------------------|--|------|--|
| 1   | Euctr, S.E.                  | A Study to Assess the efficacy and the safety of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) | 2018 | Duplikat zur Registersuche: EUCTR2017-002704-27-SE |
| 2   | Hoffman, E.P., <i>et al.</i> | Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function          | 2019 | A5 – Studiendesign                                 |
| 3   | Li, X., <i>et al.</i>        | Exposure-Response Analysis of Vamorolone (VBP15) in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy                  | 2020 | A5 – Studiendesign                                 |
| 4   | Nct                          | A Study to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)     | 2018 | Duplikat zur Registersuche: NCT03439670            |

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr.                       | ID          | Titel   | Jahr | Link  | Ein-/Ausschlussgrund     |
|---------------------------|-------------|---|------|---|--------------------------|
| <b>ClinicalTrials.gov</b> |             |   |      |   |                          |
| 1                         | Nct05185622 | A Study to Assess Vamorolone in Boys Ages 2 to <4 Years and 7 to <18 Years With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)   | 2022 | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05185622">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05185622</a> | A5 - Studiendesign       |
| 2                         | Nct02415439 | A Phase 1 Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VBP15 in Healthy Adult Subjects | 2015 | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02415439">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02415439</a> | A1 - Patientenpopulation |
| 3                         | Nct04348890 | Proof of Concept Trial of Vamorolone in Pediatric Ulcerative Colitis  | 2020 | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04348890">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04348890</a> | A1 - Patientenpopulation |
| 4                         | Nct05166109 | A Study to Assess Vamorolone in Becker Muscular Dystrophy (BMD)   | 2022 | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05166109">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05166109</a> | A1 - Patientenpopulation |
| 5                         | Nct02760264 | A Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)   | 2016 | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02760264">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02760264</a> | A5 - Studiendesign       |
| 6                         | Nct02760277 | An Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)  | 2016 | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02760277">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02760277</a> | A5 - Studiendesign       |
| 7                         | Nct03038399 | Long-term Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)   | 2017 | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03038399">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03038399</a> | A5 - Studiendesign       |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Nr.           | ID                     | Titel   | Jahr | Link  | Ein-/Ausschlussgrund     |
|---------------|------------------------|---|------|---|--------------------------|
| 8             | Nct03439670            | A Study to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)  | 2018 | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03439670">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03439670</a>   | eingeschlossen           |
| <b>EU-CTR</b> |                        |   |      |   |                          |
| 1             | 2016-004263-38         | A Phase II Open-label, Multicenter Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)   | 2017 | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004263-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004263-38</a>       | A5 - Studiendesign       |
| 2             | 2016-004262-26         | A Phase IIa, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular  | 2017 | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004262-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004262-26</a>       | A5 - Studiendesign       |
| 3             | 2017-003568-10         | A 24-month Phase II Open-label, Multicenter Long-term Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)                        | 2017 | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003568-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003568-10</a>       | A5 - Studiendesign       |
| 4             | 2017-002704-27         | A Phase IIb Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo- and Active-controlled Study with Double-Blind Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Ambulant Boys with Duchenne | 2019 | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002704-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002704-27</a>       | eingeschlossen           |
| 5             | 2022-000844-31         | A Phase II Pilot Trial of Vamorolone vs. Placebo for the Treatment of Becker Muscular Dystrophy   | 2023 | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000844-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000844-31</a>       | A1 - Patientenpopulation |
| <b>ICTRP</b>  |                        |   |      |   |                          |
| 1             | Euctr2016-004263-38-Se | An Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy   | 2016 | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004263-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004263-38</a>       | A5 - Studiendesign       |
| 2             | Euctr2017-003568-10-Gb | An Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of   | 2018 | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003568-10-Gb">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003568-10-Gb</a> | A5 - Studiendesign       |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Nr. | ID                     | Titel   | Jahr | Link  | Ein-<br>/Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------|---|--------------------------|
|     |                        |   |      | dract_number:2017-003568-10   |                          |
| 3   | Nct02415439            | A Phase 1 Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VBP15 in Healthy Adult Subjects | 2015 | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02415439">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02415439</a>   | A1 - Patientenpopulation |
| 4   | Euctr2016-004462-26-Gb | A Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy   | 2016 | <a href="https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004462-26">https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004462-26</a> | A5 - Studiendesign       |
| 5   | Nct02760264            | A Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)   | 2016 | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02760264">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02760264</a>   | A5 - Studiendesign       |
| 6   | Nct02760277            | An Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)  | 2016 | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02760277">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02760277</a>   | A5 - Studiendesign       |
| 7   | Nct03038399            | Long-term Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)   | 2017 | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03038399">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03038399</a>   | A5 - Studiendesign       |
| 8   | Euctr2017-002704-27-Be | A Study to Assess the efficacy and the safety of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)  | 2018 | <a href="https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002704-27">https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002704-27</a> | eingeschlossen           |
| 9   | Nct03863119            | Expanded Access Protocol for Boys With Duchenne Muscular Dystrophy  | 2019 | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03863119">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03863119</a>   | A5 - Studiendesign       |
| 10  | Euctr2016-004263-38-Gb | An Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of   | 2019 | <a href="https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004263-38">https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004263-38</a> | A5 - Studiendesign       |
| 11  | Euctr2016-004262-26-Gb | A Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy   | 2020 | <a href="https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004262-26">https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004262-26</a> | A5 - Studiendesign       |
| 12  | Nct04348890            | Proof of Concept Trial of Vamorolone in Pediatric Ulcerative Colitis  | 2020 | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04348890">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04348890</a>   | A1 - Patientenpopulation |
| 13  | Nct05166109            | A Study to Assess Vamorolone in Becker Muscular Dystrophy (BMD)   | 2021 | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05166109">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05166109</a>   | A1 - Patientenpopulation |

| Nr. | ID          | Titel   | Jahr | Link  | Ein-<br>/Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------|---|--------------------------|
| 14  | Nct05185622 | A Study to Assess Vamorolone in Boys Ages 2 to < 4 Years and 7 to < 18 Years With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) | 2021 | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05185622">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05185622</a> | A5 - Studiendesign       |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VBP15-004

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                           | Studieninformation  |
|--------------------|--|---|
| <b>Studienziel</b> |  |   |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p><b>Primäre Ziele</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Wirksamkeit von Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</li> <li>2. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</li> </ol> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Wirksamkeit von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag) über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</li> <li>2. Bewertung der Sicherheit von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) über 24 Wochen im Vergleich zu Prednison (0,75 mg/kg/Tag) in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</li> <li>3. Bewertung der Wirksamkeit von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) über 24 Wochen im Vergleich zu Prednison (0,75 mg/kg/Tag) in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</li> <li>4. Bewertung der Wirksamkeit von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) über 48 Wochen in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD im Vergleich zu unbehandelten historischen DMD-Kontrollen.</li> <li>5. Bewertung der Sicherheit von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) über 48 Wochen in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD im Vergleich zu mit Prednison behandelten historischen DMD-Kontrollen.</li> <li>6. Bewertung der Populationspharmakokinetik von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</li> </ol> <p><b>Explorative Ziele</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Zufriedenheit mit der Behandlung mit Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) über 24 Wochen im Vergleich zu Prednison (0,75 mg/kg/Tag) in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</li> <li>2. Bewertung der Wirkung von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) auf das Verhalten und die Neuropsychologie über 24 Wochen im Vergleich zu Prednison (0,75 mg/kg/Tag).</li> <li>3. Bewertung der Wirkung von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) auf die körperliche Leistungsfähigkeit über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo.</li> <li>4. Bewertung der Handhabbarkeit des Studienmedikaments für gehfähige Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</li> <li>5. Bewertung der Wirkung von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) auf potenzielle pharmakodynamische Serum-Biomarker der Sicherheit und Wirksamkeit über 24 Wochen</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>im Vergleich zu Placebo in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</p> <p>6. Bewertung der Wirkung von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag) auf potenzielle pharmakodynamische Serum-Biomarker Sicherheit und Wirksamkeit über 24 Wochen im Vergleich zu Prednison (0,75 mg/kg/Tag) in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</p> <p>7. Bewertung, ob mögliche genetische Modifikatoren der DMD (Genpolymorphismen assoziiert mit Krankheitsschwere oder Ansprechen auf Glucocorticoid-Behandlung) mit Vamorolon-behandelten DMD-Patienten ähnlich assoziiert sind (Baseline Krankheitsschwere oder Ansprechen auf Vamorolon- oder Prednison-Behandlung).</p>   |
| <b>Methoden</b>   |   |  |
| <b>3</b>          | Studiendesign   |  |
| <b>3a</b>         | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Die Phase IIb-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon über 24 Wochen und zur Bewertung der Beständigkeit des Effekts über 48 Wochen in gehfähigen Jungen zwischen 4 – &lt; 7 Jahren mit DMD.</p> <p>Die Patienten wurden in sechs Gruppen im Verhältnis 2:2:1:1:1:1 randomisiert. Die beiden Prednison-Gruppen (Gruppe 3 und 4) und die beiden Placebo-Gruppen (Gruppe 5 und 6) wurden für die erste Behandlungsphase kombiniert, sodass in der ersten Behandlungsphase effektiv ein 1:1:1:1-Verhältnis bestand. Die erste Behandlungsphase umfasste die Wochen 1 bis 24, die zweite Behandlungsphase umfasste die Wochen 29 bis 48.</p> <p><u>Gruppe 1:</u> Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p><u>Gruppe 2:</u> Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p><u>Gruppe 3:</u> Prednison 0,75 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p><u>Gruppe 4:</u> Prednison 0,75 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p><u>Gruppe 5:</u> Placebo (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p><u>Gruppe 6:</u> Placebo (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 3b                | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Amendment 1 (4. Mai 2018)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Änderung der Röntgenregion der Wirbelsäule von T4 – L4 zu T4 – L5</li> </ol> <p><b>Amendment 2 (5. März 2019)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hinzufügen eines Ausschlusskriteriums, das die Verwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments ausschließt</li> <li>2. Ausschluss von Patienten, die Geschwister haben, die derzeit an einer Vamorolon-Studie oder einem Expanded-Access-Programm teilnehmen oder beabsichtigen, sich während der Teilnahme des Patienten an dieser Studie daran zu beteiligen</li> <li>3. Entfernung der Child Behavior Checklist zur Erhebung des Verhaltens</li> <li>4. Ergänzung der Messung der BMD und der Knochenmasse in der Wirbelsäule und im gesamten Körper sowie der Körperzusammensetzung zu den Sicherheitsendpunkten, die durch die DXA erhoben werden</li> <li>5. Ergänzung der Messung der Magermasse, des Lean Mass Index und des Fat Mass Index zu den Erhebungen der Körperzusammensetzung</li> <li>6. Ergänzung der Entnahme von 6 ml Blut in Woche 24 für DNA-Tests auf mögliche genetische Modifikatoren der DMD</li> <li>7. Entfernung der Verantwortlichkeit des DSMB für die Überprüfung der sich ansammelnden Studiendaten zur Wirksamkeit als Reaktion auf das Feedback der FDA</li> <li>8. Ergänzung von Sensitivitätsanalysen für fehlende Daten</li> <li>9. Ergänzung des 6MWT zur sequenziellen Testprozedur für sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Vergleich von Vamorolon und Prednison)</li> </ol> <p><b>Amendment 3 (21. Mai 2019)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Überarbeitung von Einschlusskriterium #7 zur Klarstellung, dass Patienten mit anormalem oder klinisch signifikantem Vitamin-D-Spiegel nicht von der Randomisierung ausgeschlossen werden</li> <li>2. Überarbeitung von Einschlusskriterium #8, sodass Patienten, die vor der Randomisierung zwei Varizellenimpfungen erhalten haben, unabhängig vom serologischen Immunitätsnachweis für die Randomisierung zur Behandlung in Frage kommen</li> </ol> <p><b>Amendment 4 (28. August 2020)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Änderung des primären Studienziels zu dem Vergleich der Wirksamkeit von Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) gegenüber Placebo über 24 Wochen</li> <li>2. Änderung des primären Wirksamkeitsendpunktes zu dem Vergleich der Veränderung der TTSTAND Velocity von</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) gegenüber Placebo zwischen Baseline und Woche 24, zur Anpassung an das primäre Ziel</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Ergänzung eines zusätzlichen sekundären Studienziels zu dem Vergleich der Wirksamkeit von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag) gegenüber Placebo über 24 Wochen</li> <li>4. Entfernung des sekundären Studienziels zum Vergleich der Wirksamkeit von Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag) gegenüber Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) über 24 Wochen</li> <li>5. Aufnahme der linearen Wachstumsgeschwindigkeit auf die Liste der Sicherheitsendpunkte</li> <li>6. Überarbeitung der sekundären Sicherheitsendpunkte für die erste Behandlungsphase</li> <li>7. Ergänzung von explorativen Wirksamkeitsendpunkten für die erste Behandlungsphase</li> <li>8. Ergänzung des Vergleichs von jeder Vamorolon-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe für PARS III</li> <li>9. Änderung der Methodik für die Fallzahlberechnung aufgrund des veränderten primären Wirksamkeitsendpunktes</li> <li>10. Ergänzung einer Per-Protocol-Population in den statistischen Analysen</li> <li>11. Überarbeitung der Prozeduren für multiples Testen für die Wirksamkeitsendpunkte</li> <li>12. Überarbeitung der statistischen Methodik für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen</li> <li>13. Hinzufügen der Erhebung der Suizidalität und des Missbrauchspotenzials assoziiert mit der Behandlung anhand von Daten von UE</li> <li>14. Entfernung der Analyse von Biomarkern der Immunsuppression</li> <li>15. Entfernung des BMD z-Scores von der Liste der Parameter, die mittels DXA erfasst werden</li> <li>16. Hinzufügen eines Endpunkts für die Erhebung der Verträglichkeit</li> </ol> |
| <b>4</b>          | Patienten / Patienten                              |  |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Einverständniserklärung des/der Erziehungsberechtigten und gegebenenfalls Genehmigung nach HIPAA vor Beginn jeglicher studienbezogener Verfahren; die Patienten werden den lokalen Anforderungen entsprechend um eine schriftliche oder mündliche Zustimmung gebeten.</li> <li>2. Der Patient hat eine durch einen genetischen Berater von TRiNDS zentral bestätigte DMD-Diagnose, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunfluoreszenz und/oder Immunoblot mit vollständigem Dystrophin-Mangel und einem klinischen Bild, das typisch für die DMD ist</li> </ul> </li> </ol>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine identifizierbare Mutation im DMD-Gen (Deletion/en oder Duplikation/en von einem oder mehreren Exons) mit einem vorhersehbaren „out of frame“-Leseraster und einem klinischen Bild, das typisch für die DMD ist</li> <li>ODER</li> <li>○ eine vollständige Sequenzierung des DMD-Gens mit einer Veränderung (Punktmutation, Duplikation, andere), die voraussichtlich die Produktion des Dystrophin-Proteins verhindert (z. B. Nonsense-Mutation oder Deletion/Duplikation, die zu einem downstream Stoppcodon führt) mit einem klinischen Bild, das typisch für die DMD ist.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Der Patient ist zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in einem Alter von <math>\geq 4</math> Jahren und <math>&lt; 7</math> Jahren.</li> <li>4. Der Patient wiegt beim Screening-Besuch <math>&gt; 13,0</math> kg und <math>\leq 39,9</math> kg.</li> <li>5. Der Patient ist in der Lage, selbstständig und ohne Hilfsmittel zu gehen.</li> <li>6. Der Patient ist beim Screening-Besuch in der Lage, den TTSTAND ohne Hilfe in <math>&lt; 10</math> s zu absolvieren.</li> <li>7. Die klinischen Laborergebnisse sind beim Screening-Besuch innerhalb des Normalbereichs oder falls anormal, nach Einschätzung des Prüfarztes nicht klinisch signifikant (Anmerkung: GGT, Kreatinin und Gesamtbilirubin müssen beim Screening-Besuch <math>\leq</math> der oberen Grenze des Normalbereichs liegen. Ein klinisch signifikanter anormaler Vitamin-D-Spiegel führt nicht zum Ausschluss des Patienten von der Randomisierung.).</li> <li>8. Der Patient ist nachweislich gegen Windpocken immun, bestätigt durch <ul style="list-style-type: none"> <li>○ das Vorhandensein von IgG-Antikörpern gegen Varizellen, dokumentiert durch ein positives Testergebnis des örtlichen Labors von Blut, das während des Screening-Zeitraums entnommen wurde</li> <li>ODER</li> <li>○ die Vorlage einer Dokumentation beim Screening-Besuch, dass der Patient zwei Dosen der Varizellenimpfung erhalten hat, unabhängig vom serologischen Immunitätsnachweis; die zweite Immunisierung muss mindestens 14 Tage vor der Randomisierung verabreicht worden sein.</li> </ul> </li> <li>9. Der Patient ist in der Lage, Tabletten zu schlucken; dies wurde durch einen erfolgreichen Schlucktest mit Placebotabletten im Screening-Zeitraum bestätigt.</li> <li>10. Der Patient und die Eltern/Erziehungsberechtigten sind bereit und in der Lage, die geplanten Besuche, den</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Verabreichungsplan des Studienmedikaments und die Studienverfahren einzuhalten.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient hat derzeit oder hatte in der Vergangenheit eine schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Diabetes mellitus oder Immunsuppression.</li> <li>2. Der Patient hat derzeit oder hatte in der Vergangenheit eine chronische Pilz- oder virale Infektion.</li> <li>3. Der Patient hatte in den vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eine akute Erkrankung.</li> <li>4. Der Patient hat in den vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments Mineralcorticoidrezeptor-Agentien erhalten, wie z. B. Spironolacton, Eplerenon, Canrenon (Canrenoat-Kalium), Prorenon (Prorenoat-Kalium), Mexrenon (Mexrenoat-Kalium).</li> <li>5. Der Patient hat eine Vorgeschichte mit primärem Hyperaldosteronismus.</li> <li>6. Der Patient hat Anzeichen einer symptomatischen Kardiomyopathie (Anmerkung: Asymptomatische kardiale Anomalien bei der Untersuchung sind kein Ausschlusskriterium.).</li> <li>7. Der Patient wird derzeit mit oralen Glucocorticoiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt oder hat früher eine Behandlung erhalten (Anmerkung: Eine frühere vorübergehende Einnahme von oralen Glucocorticoiden oder anderen oralen Immunsuppressiva für kumulativ nicht länger als einen Monat, wobei die letzte Einnahme mindestens drei Monate vor der ersten Dosis des Studienmedikaments liegen muss, wird im Einzelfall als zulässig erachtet, es sei denn, sie wurde wegen Unverträglichkeit abgesetzt. Inhalative und/oder topische Glucocorticoide sind zulässig, wenn die letzte Anwendung mindestens vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt oder wenn sie in einer gleichbleibenden Dosis verabreicht werden, die mindestens vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt und voraussichtlich während der gesamten Studiendauer bei gleichbleibender Dosis angewendet wird.).</li> <li>8. Der Patient hat eine Allergie oder Hypersensitivität gegen das Studienmedikament oder einen seiner Inhaltsstoffe.</li> <li>9. Der Patient hat in den vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments Idebenon eingenommen.</li> <li>10. Der Patient hat schwere Verhaltens- oder kognitive Probleme, welche die Studienteilnahme nach Einschätzung des Prüfarztes ausschließen.</li> <li>11. Der Patient hat frühere oder andauernde Erkrankungen, Anamnesen, körperliche Befunde oder Laboranomalien, welche die Sicherheit beeinträchtigen könnten und es unwahrscheinlich machen, dass die Behandlung und die</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Nachbeobachtung korrekt durchgeführt werden kann oder die nach Einschätzung des Prüfarztes die Bewertung der Studienergebnisse beeinträchtigen.</p> <p>12. Der Patient nimmt derzeit oder hat in den vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments pflanzliche Heilmittel oder Supplemente genommen, welche die Muskelkraft oder Muskelfunktion beeinflussen können (z. B. Coenzym Q10, Kreatinin).</p> <p>13. Der Patient nimmt derzeit oder hat in den drei Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments Medikamente eingenommen, die für DMD indiziert sind (einschließlich Exondys51 und Translarna).</p> <p>14. Der Patient wurde in den 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff geimpft.</p> <p>15. Der Patient nimmt derzeit ein anderes Prüfmedikament ein oder hat in den drei Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments ein anderes Prüfmedikament eingenommen.</p> <p>16. Der Patient hat Geschwister, welche derzeit in einer Vamorolon-Studie oder Expanded-Access-Programm aufgenommen wurden oder beabsichtigen, während der Teilnahme des Patienten an der VBP15-004-Studie an einer Vamorolon-Studie oder einem Expanded-Access-Programm teilzunehmen.</p> <p>17. Der Patient wurde bereits früher in die Studie aufgenommen.</p> <p>Anmerkung: Jeder Parameter/Test kann nach dem Ermessen des Prüfarztes wiederholt werden, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen. Darüber hinaus können Patienten erneut gescreent werden, wenn ein vorübergehender Zustand die Teilnahme verhindert, wie z. B. eine Infektion der oberen Atemwege oder eine Verletzung, oder wenn sie aufgrund eines negativen Anti-Varizellen-IgG-Antikörpertests nicht teilnahmeberechtigt sind.</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | Die Studie wurde in 33 Studienzentren und elf Ländern (Australien, Belgien, Griechenland, Israel, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, Tschechien, UK, USA) durchgeführt.   |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><b>Erste Behandlungsphase (24 Wochen)</b></p> <p>Jeder Patient bekam einmal täglich eine Dosis Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag oder 6,0 mg/kg/Tag), Prednison (0,75 mg/kg/Tag) oder Placebo über 24 Wochen.</p> <p>Daraus ergaben sich folgende vier Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag</li> <li>• Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag</li> <li>• Prednisone 0,75 mg/kg/Tag</li> <li>• Placebo</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p><b>Übergangsphase (4 Wochen)</b></p> <p>Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag oder 6,0 mg/kg/Tag) und Placebo (flüssige Formulierung) wurden wie zuvor einmal täglich eingenommen. Die Dosis von Prednison und Placebo (Tabletten-Formulierung) wurde über vier Wochen reduziert.</p> <p><b>Zweite Behandlungsphase (20 Wochen)</b></p> <p>In der zweiten Behandlungsphase erhielten die Patienten aller Behandlungsgruppen jeweils einmal täglich eine Dosis Vamorolon (2,0 mg/kg/Tag oder 6,0 mg/kg/Tag). Prednison oder Placebo wurden in dieser Phase nicht verabreicht.</p> <p>In der zweiten Behandlungsphase gab es somit sechs Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag</li> <li>• Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag</li> <li>• Prednison 0,75 mg/kg/Tag + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag</li> <li>• Prednison 0,75 mg/kg/Tag + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag</li> <li>• Placebo + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag</li> <li>• Placebo + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag</li> </ul> <p><b>Taperingphase (4 Wochen)</b></p> <p>Bei Patienten, welche die Vamorolon-Behandlung nicht weiter fortsetzten, wurde die Dosis über vier Wochen reduziert.</p> |
| <b>6</b>          | Zielkriterien  |  |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des BMI z-Scores zwischen Baseline und allen geplanten Erhebungspunkten</li> <li>• TEAE und SUE nach SOC: insgesamt nach Behandlung, nach Behandlung und Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie nach Behandlung und Intensität</li> <li>• Veränderung von Vitalzeichen (Blutdruck im Sitzen, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur) zwischen Baseline und allen geplanten Erhebungspunkten</li> <li>• Veränderung von Körpergewicht und -größe zwischen Baseline und allen geplanten Erhebungspunkten</li> <li>• Veränderung von cushingoiden Merkmalen zwischen Baseline und allen geplanten Erhebungspunkten (Veränderungen gegenüber Baseline werden als UE erfasst)</li> <li>• Veränderung von klinischen Laborwerten zwischen Baseline und allen geplanten Erhebungspunkten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämatologie und klinische Chemie</li> <li>○ Lipidprofil (Triglyceride, Gesamt-Cholesterol, LDL, HDL)</li> <li>○ Vitamin-D-Spiegel</li> <li>○ Urinanalyse</li> </ul> </li> <li>• Veränderung im 12-Kanal-EKG zwischen Baseline und allen geplanten Erhebungspunkten</li> </ul>               |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung in der 2D-Echokardiographie zwischen Baseline und Woche 24 und Woche 48</li> <li>• Veränderung im DXA-Scan zwischen Baseline und Woche 24 und Woche 48 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BMD in der Wirbelsäule und im gesamten Körper</li> <li>○ Knochenmasse in der Wirbelsäule und im gesamten Körper</li> <li>○ Körperzusammensetzung (Magermasse, Fettmasse, fettfreie Masse, Lean Mass Index, Fat Mass Index)</li> </ul> </li> <li>• Veränderung im Röntgenbild der Wirbelsäule zwischen Baseline und Woche 24</li> <li>• Augenuntersuchung zur Erfassung von klinisch signifikanten Anomalien (Katarakt und/oder Glaukom) in Woche 24 und Woche 48 im Vergleich zu Baseline</li> <li>• ACTH-Stimulationstest zur Messung der adrenalen Suppression in Woche 24 und Woche 48: prozentualer Anteil an Patienten in jeder Behandlungsgruppe mit Kortisolspiegel &lt; 18 µg/dl (oder 500 nM) 30 – 60 min nach der Stimulation mit Cosyntropin</li> <li>• Lineare Wachstumsgeschwindigkeit: Veränderung des Körpergrößenperzentils nach Alter zwischen Baseline und allen geplanten Erhebungspunkten</li> <li>• Daten für die folgenden zusätzlichen Sicherheitsendpunkte werden ausschließlich aufgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ergebnisse der körperlichen Untersuchung zu allen Erhebungspunkte (vor, während und nach der Behandlung)</li> <li>○ Ergebnisse des Fracture Questionnaires vor der Behandlung, in Woche 24 und in Woche 48</li> </ul> </li> <li>• Verträglichkeit: vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE</li> </ul> <p><b>Klinische Wirksamkeit</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der TTSTAND Velocity (1 : TTSTAND [Aufsteh-Geschwindigkeit aus der Rückenlage]) zwischen Baseline und Woche 24 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p><i>Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 für folgende Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTSTAND Velocity (1 : TTSTAND [Aufsteh-Geschwindigkeit aus der Rückenlage]) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> <li>• 6MWT (gegangene Distanz in 6 min) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Prednison 0,75 mg/kg/Tag</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Prednison 0,75 mg/kg/Tag</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTRW (Geschwindigkeit für 10 m) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Veränderung zwischen Baseline und jedem geplanten Erhebungszeitpunkt bis Woche 48 für jede Behandlungsgruppe und folgende Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTSTAND (1 : TTSTAND [Aufsteh-Geschwindigkeit aus der Rückenlage])</li> <li>• 6MWT (Geh-Distanz in 6 min)</li> <li>• TTRW (Geschwindigkeit für 10 m)</li> <li>• TTCLIMB (Geschwindigkeit für Aufgabe)</li> <li>• NSAA-Score</li> <li>• Myometrie der Ellenbogenflexoren und Knieextensoren</li> <li>• ROM in den Fußgelenken</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <p><i>Veränderung zwischen Baseline und jedem geplanten Erhebungszeitpunkt bis Woche 24 für folgende Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTSTAND (1 : TTSTAND [Aufsteh-Geschwindigkeit aus der Rückenlage]), nur Woche 6 und 12 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> <li>• 6MWT (Geh-Distanz in 6 min), nur Woche 12 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Prednison 0,75 mg/kg/Tag</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Prednison 0,75 mg/kg/Tag</li> </ul> </li> <li>• TTRW (Geschwindigkeit für 10 m), nur Woche 12 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> <li>• TTCLIMB (Geschwindigkeit für Aufgabe) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> <li>• NSAA <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> <li>• Myometrie der Ellenbogenflexoren und Knieextensoren <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> <li>• ROM in den Fußgelenken <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> <li>○ Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag vs. Placebo</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Weitere explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TSQM <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag vs. Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (Woche 24)</li> <li>○ Vergleich aller Behandlungsgruppen (Woche 48)</li> </ul> </li> <li>• PODCI</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der Vamorolon-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe zwischen Baseline und Woche 24</li> <li>○ Vergleich der Veränderung aller Behandlungsgruppen zwischen Baseline und Woche 48</li> <li>● PARS III <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der Vamorolon-Gruppen im Vergleich zur Prednison- und Placebo-Gruppe zwischen Baseline und allen Erhebungspunkten bis Woche 24</li> <li>○ Vergleich der Veränderung aller Behandlungsgruppen zwischen Baseline und Woche 48</li> </ul> </li> <li>● Einfachheit der Verabreichung des Studienmedikaments, erhoben bei jedem geplanten Erhebungspunkt</li> <li>● Beurteilung der Verblindung zu jedem geplanten Erhebungspunkt</li> <li>● DNA-Tests für mögliche genetische Modifikatoren der DMD</li> </ul> <p><b>Endpunkte für PROs</b></p> <p>Die PROs umfassen berichtete UE, PODCI, TSQM, PARS III und die Bewertung der Verblindung. Es sind keine weiteren PROs geplant.</p>   |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Änderung des primären Wirksamkeitsendpunktes zu dem Vergleich der Veränderung der TTSTAND Velocity von Vamorolon (6,0 mg/kg/Tag) gegenüber Placebo zwischen Baseline und Woche 24 aufgrund der Änderung des primären Studienziels</li> </ul>   |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |   |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                             | <p>Die Fallzahlkalkulation basierte auf Daten zur TTSTAND Velocity einer vorherigen Vamorolon-Studie (VBP15-003) und der Interimsanalyse einer laufenden Studie (VBP15-LTE). In diesen Studien zeigte sich für Vamorolon-Dosierungen von 0,25 mg/kg/Tag und 0,75 mg/kg/Tag nur ein geringer klinischer Nutzen und für Dosierungen von 2,0 mg/kg/Tag und 6,0 mg/kg/Tag ein mit Glucocorticoiden vergleichbarer klinischer Nutzen.</p> <p>Für die Schätzung von Populationsmittelwerten für die Fallzahlkalkulation wurden die LS-Mittelwerte des MMRM aus VBP15-002/VBP15-003 genutzt. Für die Schätzung der Standardabweichungen wurde die deskriptive Statistik der 24-Wochen-Daten aus VBP15-002/VBP15-003 innerhalb jeder Vergleichsgruppe verwendet. Die Power wurde anhand zweiseitiger t-Tests unter der Annahme ungleicher Varianz mit einem Signifikanzniveau von 0,05 geschätzt.</p> <p>Die Fallzahl von 30 Patienten pro Behandlungsgruppe für Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag, Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag, Prednison 0,75 mg/kg/Tag und Placebo resultierte im Einschluss von 120 Patienten. Daraus ergab sich eine Power von 91 % und einem Signifikanzniveau von 0,05 zum Erkennen statistisch signifikanter Unterschiede zwischen Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag und Placebo in der TTSTAND Velocity in Woche 24.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch   | <p><b>Zwischenanalysen</b></p> <p>Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten verhalten sich unkooperativ/nicht-compliant und halten sich nicht an die Verantwortlichkeiten innerhalb der Studie, einschließlich Versäumnisse von Studienbesuchen.</li> <li>• Es gibt Schwierigkeiten, Blutproben des Patienten für die Sicherheitsüberwachung zu entnehmen.</li> <li>• Der Patient erleidet ein nicht beherrschbares oder nicht tolerierbares UE/SUE, das nach Ansicht des Prüfarztes möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit dem Studienmedikament zusammenhängt und die Gesundheit des Patienten gefährden kann.</li> <li>• Der Sponsor bricht die Studie ab.</li> <li>• Jeder andere Grund, der die Sicherheit der Patienten oder die Integrität der Studiendaten betrifft.</li> <li>• Der Patient ist zur Studienbehandlung entblindet.</li> </ul> |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |  |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Die Behandlungszuweisungen wurden durch ein IXRS-System generiert.   |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Die Randomisierung erfolgte ausschließlich stratifiziert nach dem Alter des Patienten (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre). Die Randomisierung wurde nicht nach Studienzentrum stratifiziert.   |
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br><br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | <p>Nach erfolgreicher Randomisierung im IXRS-System wurde eine E-Mail mit der vom IXRS-System zugewiesenen Randomisierungsnummer und der Altersstratifizierungsgruppe an den Hersteller gesendet. Nach Erhalt der Informationen wurde die patientenspezifische Ausstattung mit dem Studienmedikament vom Hersteller vorbereitet und an die Apotheke des jeweiligen Studienzentrums versendet.</p> <p>Die Randomisierungsnummer wurde ausschließlich für die Versorgung mit dem Studienmedikament genutzt.</p>  |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br><br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Kliniken der teilnehmenden Studienzentren sowie u. a. über Patientenregister, nationale und internationale Netzwerke und Patientenstiftungen. Personen, die an einer Teilnahme interessiert waren, wurden gebeten, in eines der teilnehmenden Studienzentren zu kommen, um vor Beginn des Screening-Verfahrens die Einverständniserklärung mit dem Prüfarzt oder einem anderen Beauftragten vor Ort auszufüllen. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen und erst nach Abschluss aller Screening-Untersuchungen in die Behandlungsgruppen randomisiert. Die Behandlungszuweisungen wurden durch ein IXRS-System generiert.   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
| <b>11</b>         | Verblindung   |  |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>Die Studie war vierfach verblindet. Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte, Prüfarzt vor Ort sowie jedes weitere Studienpersonal vor Ort wussten nicht, welcher Behandlungsgruppe die Patienten angehörten und blieben bis zum Studienende (letzter Besuch des letzten Patienten) und, bis die Datenbank gesperrt war, verblindet. Dem Prüfarzt war es nur erlaubt die Verblindung aufzuheben, wenn er der Meinung war, dass die klinischen Umstände des Patienten die Kenntnis der Behandlungszuweisung erforderten.</p> <p>Ausgewählte Mitarbeiter des Sponsors und der Datenanalyse wurden nach der Datensperre für die erste Behandlungsphase entblindet, um die Analyse der Behandlungsdaten der Woche 24 zu ermöglichen. Das gesamte klinische Studienpersonal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals im Prüfzentrum und des nichtstatistischen Studienverwaltungspersonals, blieb bis nach der Datensperre für die zweite Behandlungsphase verblindet.</p> |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | <p>Zur Gewährleistung der Verblindung wurden identische flüssige Formulierungen für Vamorolon (1,33 % Suspensionsformulierung für 2,0 mg/kg-Dosis und 4,0 % Suspensionsformulierung für 6,0 mg/kg-Dosis) und Placebo sowie identische Tabletten-Formulierungen für Prednison und Placebo hergestellt. Jede Dosis des Studienmedikaments bestand aus einer Dosis der flüssigen Formulierung (Vamorolon oder Placebo) und einer Dosis der Tabletten (Prednison oder Placebo) bis Woche 28 und einer Dosis der flüssigen Formulierung zwischen Woche 28 und Woche 48.</p> <p>Die Studienmedikamente wurden mit den patientenspezifischen Randomisierungsnummern in 100 ml-Flaschen zu den Studienzentren verschickt. Geschultes Studienpersonal berechnete das Dosisvolumen für jeden Patienten anhand des individuellen Körpergewichts unabhängig von der Behandlungsgruppe mit 0,15 ml/kg.</p>  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |  |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | <p>Alle Messungen wurden auf Grundlage ihrer Verteilung analysiert. Deskriptive Statistiken wurden nach Behandlungsgruppe und Erhebungspunkt dargestellt. Deskriptive Statistiken wurden für kontinuierliche Variablen (Anzahl, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum), kategoriale Variablen (Anzahl, relative Häufigkeit) und individuelle Patientenprofile präsentiert.</p> <p>Fehlende Werte für Sicherheitsendpunkte und explorative Endpunkte wurden als fehlend behandelt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Baseline-Messungen wurden definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor Erhalt der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p><b>Charakteristika der Patienten</b></p> <p>Demografische Daten (z. B. Alter, Ethnizität) und Baseline-Charakteristika (z. B. Körpergröße, Körpergewicht, Monate/Jahre seit DMD-Diagnose) wurden nach Behandlungsgruppe und nach der gesamten Analysepopulation deskriptiv zusammengefasst. Baseline-Charakteristika wurden auf klinisch relevante Gruppenunterschiede getestet.</p> <p><b>Analysen der Sicherheit</b></p> <p>Für die Analysen der Sicherheitsendpunkte wurde die Sicherheitspopulation genutzt. Deskriptive Statistiken wurden für jeden Sicherheitsendpunkt nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkt dargestellt. Darüber hinaus wurden individuelle Patientenlisten aller Sicherheitsendpunkte erstellt und nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkt sortiert. Hinweise auf dosisabhängige Unterschiede oder Trends im Sicherheitsprofil von Vamorolon wurden überprüft. Ausreißer in den Labordaten wurden aufgelistet. Für die Sicherheitsanalysen wurden die beiden Vamorolon-Dosierungen in der ersten Behandlungsphase mit Prednison verglichen.</p> <p>Für die Ereigniszeitanalysen der AESI wurde ein Proportional MWs Regression Modell verwendet. Das Ausmaß des Behandlungsunterschieds wurde anhand des mit dem Modell berechneten HR geschätzt. Darüber hinaus wurden aus dem Modell das 95 %-KI für das HR sowie der dazugehörige p-Wert abgeleitet. Die Analyse für UE mit Grad <math>\geq 2</math> erfolgte separat.</p> <p>Für kontinuierliche Variablen wurde die Veränderung des z-Scores zwischen den Behandlungsgruppen anhand von REML-basierten MMRM verglichen. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppe, die Besuchswoche (Woche 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung <math>\times</math> Woche, Baseline z-Score und Altersgruppe aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft. Jeder Endpunkt wurde separat analysiert und Effektschätzer sowie 95 %-KI wurden dargestellt.</p> <p>Die Veränderung aller kontinuierlichen klinischen Labortests gegenüber Baseline wurde anhand von t-Tests untersucht.</p> <p>Die UE wurden anhand des MedDRA (Version 21.1, Version 23.1 ausschließlich für COVID-bezogene Bezeichnungen) kodiert. Die Inzidenz von UEs wurde für die gesamte Population zusammengefasst sowie nach Behandlungsgruppe, SOC und PT, nach Behandlungsgruppe, SOC, PT und Intensität (CTCAE-Grad Version 4.03), und nach Behandlungsgruppe, SOC, PT und Zusammenhang zum Studienmedikament. Zusätzliche UE-Analysen wurden auf Patientenebene durchgeführt: Anzahl der Patienten mit einem UE, Verteilung der Anzahl der UE pro Patient innerhalb einer Behandlungsgruppe, höchste Intensität in einem Patienten innerhalb einer Behandlungsgruppe und größter Zusammenhang zum Studienmedikament für jeden Patienten</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>innerhalb der Behandlungsgruppe. Mit Suizidalität und Missbrauchspotenzial in Verbindung gebrachte UE wurden aufgelistet.</p> <p><b>Analysen zur Wirksamkeit</b></p> <p>Die Evaluation der klinischen Wirksamkeit wurde anhand der mITT-Population und der PPP vorgenommen. Die Analysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlung durchgeführt.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Der primäre Endpunkt (Veränderung der TTSTAND Velocity) wurde zwischen der Vamorolon-Gruppe (6,0 mg/kg/Tag) und der Placebo-Gruppe anhand eines REML-basierten MMRM verglichen. Das Modell beinhaltet feste Effekte für Behandlungsgruppe, Studienwoche, Baseline TTSTAND, Altersgruppe (&lt; 6 Jahre, ≥ 6 Jahre) und dem Interaktionsterm Behandlungsgruppe × Studienwoche. Die Studienwoche wurde als kategoriale Variable (Woche 6, 12 und 24) sowie über den Interaktionsterm in das Modell aufgenommen. Innerhalb des Modells wurden paarweise Vergleiche (LS-Mittelwerte) herangezogen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft. Wenn Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen bestanden, wurde untersucht, ob eine Anpassung für diese Charakteristika klinisch relevant und notwendig war.</p> <p>Die von der FDA und EMA empfohlenen Methoden für die Analyse des primären Endpunktes waren unterschiedlich. Für die FDA wurden ausschließlich beobachtete Daten verwendet, während für die EMA multiple Imputationen für fehlende Daten eingesetzt wurden.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Für die Analyse der sekundären Endpunkte wurden die gleichen Modelle wie für den primären Endpunkt gebildet (REML-basiertes MMRM mit festen Effekten für Behandlungsgruppe [Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag; Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag; Prednison 0,75 mg/kg/Tag; Placebo], Studienwoche, Baseline des jeweiligen sekundären Endpunktes, Altersgruppe [&lt; 6 Jahre, ≥ 6 Jahre] und dem Interaktionsterm Behandlungsgruppe × Studienwoche).</p> <p><b>Explorative Analysen der PROs</b></p> <p>Für die PROs wurden deskriptive Statistiken nach Behandlung und Zeitpunkt dargestellt. Darüber hinaus wurden beide Vamorolon-Gruppen jeweils mit Placebo für das PODCI sowie mit Placebo sowie Prednison für den PARS III verglichen.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                 | <p><b>Supportive Analysen für den primären Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalyse: Verbesserung/keine Verbesserung in Woche 24 (mITT-Population)</li> <li>• Analyse mit TTSTAND-Veränderung als kategorielle Variable (&lt; 5 s, 5 – 10 s, &gt; 10 s; mITT-Population)</li> <li>• Analyse der PPP</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswirkungen der COVID-19-Pandemie (mITT-Population) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fehlende oder verspätete Erhebung</li> <li>○ Erhebung über Video</li> </ul> </li> <li>• Auswirkungen von fehlenden Daten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alle randomisierten Patienten (ITT-Population), imputierte Daten</li> <li>○ Randomisierte Patienten ohne fehlende Daten bei Baseline (Teilgruppe der ITT-Population), imputierte Daten</li> <li>○ Randomisierte Patienten ohne fehlende Daten bei Baseline und mindestens eine Erhebung nach Baseline (mITT-Population), imputierte Daten</li> <li>○ Randomisierte Patienten ohne fehlende Daten</li> </ul> </li> <li>• Auswirkungen von einflussreichen Beobachtungen</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: Patienten ≤ 5 Jahre vs. &gt; 5 Jahre bei Baseline</li> <li>• Alter: Patienten ≤ 6 Jahre vs. &gt; 6 Jahre bei Baseline</li> <li>• Baseline TTSTAND Velocity: Patienten mit TTSTAND Velocity ≤ 5,0 s vs. &gt; 5,0 s</li> <li>• Baseline TTSTAND Velocity: Teilgruppe der Patienten mit TTSTAND Velocity zwischen ≥ 4,0 s und ≤ 7,0 s</li> <li>• Baseline 6MWT-Distanz: Teilgruppe unter Ausschluss der Patienten ohne Baseline-Daten für den 6MWT</li> <li>• Baseline 6MWT-Distanz: Teilgruppe der Patienten mit 6MWT-Distanz &lt; 350 m</li> <li>• Abstammung: kaukasisch vs. nicht-kaukasisch</li> <li>• Land: USA (inklusive Kanada und Australien) vs. Europa (inklusive Israel)</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>  |   |  |
| 13                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) |  |
| 13a               | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung                              | <p>Der primäre Endpunkt war die Veränderung der TTSTAND Velocity zwischen Baseline und Woche 24 bei Einnahme von Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo. Daher wurden nur Gruppe 2, 5 und 6 in die Analysen des primären Endpunktes eingeschlossen.</p> <p><u>Gruppe 1:</u> Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 30 Patienten</li> <li>b) 30 Patienten</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   | <p>gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p> | <p>c) 0 Patienten</p> <p><u>Gruppe 2:</u> Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p>a) 30 Patienten<br/>b) 28 Patienten<br/>c) 28 Patienten</p> <p><u>Gruppe 3:</u> Prednison 0,75 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p>a) 15 Patienten<br/>b) 15 Patienten<br/>c) 0 Patienten</p> <p><u>Gruppe 4:</u> Prednison 0,75 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p>a) 16 Patienten<br/>b) 16 Patienten<br/>c) 0 Patienten</p> <p><u>Gruppe 5:</u> Placebo (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p>a) 15 Patienten<br/>b) 15 Patienten<br/>c) 14 Patienten</p> <p><u>Gruppe 6:</u> Placebo (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <p>a) 15 Patienten<br/>b) 14 Patienten<br/>c) 14 Patienten</p>   |
| <b>13b</b>        | <p>Für jede Gruppe:<br/>Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>  | <p><u>Gruppe 1:</u> Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Patient verweigerte die Einnahme des Studienmedikaments.</li> <li>• Ein Patient hat die Teilnahme zurückgezogen, um an einer anderen Studie teilzunehmen.</li> </ul> <p><u>Gruppe 2:</u> Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Patient verweigerte die Einnahme des Studienmedikaments.</li> <li>• Ein Patient wurde vom Arzt aufgrund von Augenanomalien von der Teilnahme zurückgezogen.</li> <li>• Ein Patient hat die Teilnahme aufgrund von UE zurückgezogen.</li> </ul> <p><u>Gruppe 3:</u> Prednison 0,75 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Ausschluss von Patienten nach Randomisierung</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <p><u>Gruppe 4:</u> Prednison 0,75 mg/kg/Tag (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein Patient hat die Teilnahme aufgrund UE zurückgezogen (Persönlichkeitsänderung).</li> </ul> <p><u>Gruppe 5:</u> Placebo (1. Phase) + Vamorolon 2,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein Patient wurde vom Arzt aufgrund unklarer Varizellenimmunität von der Teilnahme zurückgezogen.</li> </ul> <p><u>Gruppe 6:</u> Placebo (1. Phase) + Vamorolon 6,0 mg/kg/Tag (2. Phase)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein Patient wurde vom Arzt aufgrund eines Mangels an Wachstumshormonen von der Teilnahme zurückgezogen.</li> </ul> |
| <b>14</b>         | Aufnahme / Rekrutierung  |   |
| <b>14a</b>        | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Studie startete am 29.06.2018 und wurde am 19.08.2021 vom letzten Patienten beendet.  |
| <b>14b</b>        | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie wurde ordnungsgemäß abgeschlossen.   |

**a: nach CONSORT 2010.**

6MWT: 6-Minute-Walk-Test, 6-Minuten-Gehtest; BMD: Bone Mass Density (Knochendichte) ; BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen); DMD: Duchenne Muskeldystrophie; DSMB: Data Safety Monitoring Board (Datensicherheitsüberwachungskomitee); DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur); FDA: Food and Drug Administration; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HDL: High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte); HIPAA: Health Insurance Portability and Accountability Act (Gesundheitsversicherungsübertragbarkeits- und Verantwortungsgesetz); IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention-to-Treat; IXRS: Interactive Voice/Web Response System; LDL: Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); mITT: Modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (Gemischtes Modell für Messwiederholungen); NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PARS III: Personal Adjustment and Role Skills Scale; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; PT: Preferred Term; PPP: Per Protocol Population; PRO: Patient-Reported Outcome (patientenberichtete Endpunkte); REML: Restricted Maximum Likelihood; ROM: Range of Motion (Bewegungsumfang); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event (therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis); TRiNDS: Therapeutic Research in Neuromuscular Disorders Solutions; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



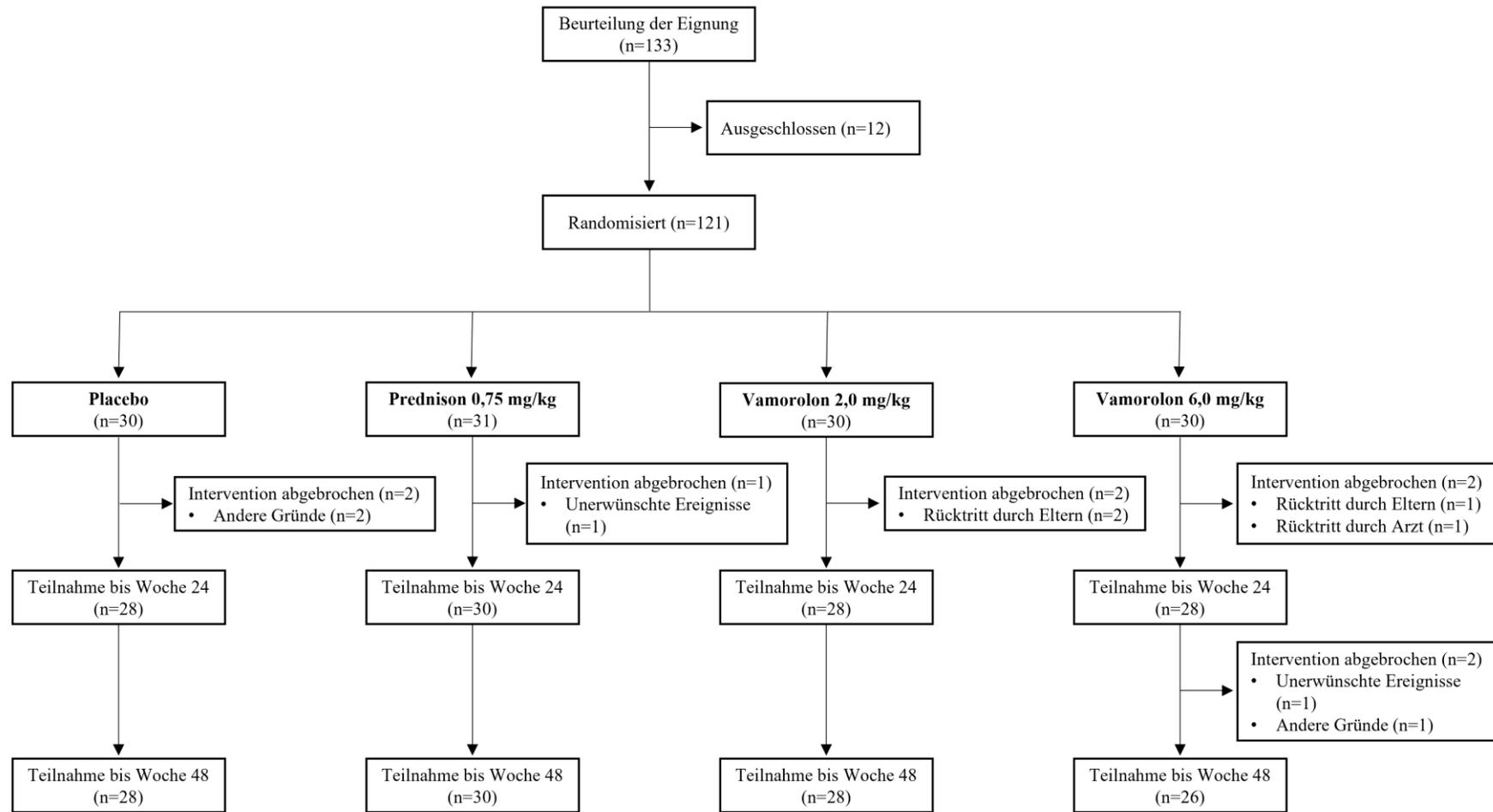


Abbildung 4-2: Flow-Chart der Studie VBP15-004

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VBP15-004

**Studie: VBP15-004 (NCT03439670)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle  | Kürzel |
|--|--------|
| Studienbericht:<br>Clinical Study Report (VBP15-004)<br>A Phase IIB, randomized, double-blind, parallel group placebo- and active-controlled study with double-blind extension to assess the efficacy and safety of vamorolone in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD)           | A      |
| Protokoll:<br>Clinical Study Protocol (VBP15-004, Version 1.4)<br>A Phase IIB Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo- and Active-controlled Study with Double-Blind Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) | B      |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Bei der Studie VBP15-004 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und parallele (aktiv- und Placebo-kontrolliert) Phase 2b-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon bei gehfähigen DMD-Patienten zwischen 4 bis < 7 Jahren. Alle Patienten sowie behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Randomisierung wurde durch ein IXRS-System generiert. Die Patienten erhielten identisch aussehende Arzneimittel. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial der Studie VBP15-004 ist insgesamt als niedrig anzusehen.

---

A, B

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde durch ein IXRS-System generiert.

---

A, B

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde durch ein IXRS-System generiert.  
Die Patienten erhielten identisch aussehende Arzneimittel.  
A, B

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten waren über die gesamte Studiendauer verblindet.  
A, B

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet.  
A, B

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Alle Patienten sowie behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet.

A, B

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es fanden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VBP15-004 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und parallele (aktiv- und Placebo-kontrolliert) Phase 2b-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon bei gehfähigen DMD-Patienten zwischen 4 bis < 7 Jahren.

Alle Patienten sowie behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Randomisierung wurde durch ein IXRS-System generiert.

Die Patienten erhielten identisch aussehende Arzneimittel.

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Das Verzerrungspotenzial der Studie VBP15-004 ist insgesamt als niedrig anzusehen.

A, B

##### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

###### Endpunkt: Gesamtmortalität

###### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.

A, B

###### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: TTSTAND****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: 6MWT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: TTRW****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

**Endpunkt: TTCLIMB****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: Körpergröße**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: Body-Mass-Index**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI)**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Endpunkt: Sicherheit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet.  
A, B

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, der Prüfarzt sowie das gesamte Studienpersonal an den Studienzentren waren über die gesamte Studiendauer und bis zur Sperrung der Datenbank verblindet. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

*z. B.*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---