

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Vamorolon

**Neues Anwendungsgebiet: Behandlung von Duchenne-
Muskeldystrophie bei Patientinnen und Patienten ab
4 Jahren**

Datum der Veröffentlichung: 15. April 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität	27
2.3.4 Sicherheit	27
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	30
2.4 Statistische Methoden.....	31
2.5 Indirekter Vergleich	34
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	37
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	37
3.2 Mortalität	40
3.3 Morbidität	40
3.4 Lebensqualität.....	44
3.5 Sicherheit	44
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	50
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Vamorolon	50
4.2 Design und Methodik der Studie.....	50
4.3 Mortalität	51
4.4 Morbidität	52
4.5 Lebensqualität.....	52
4.6 Sicherheit	52
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	55
Referenzen	58
Anhang	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie VBP15-004.....	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie VB15-004	13
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie VB15-004.....	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie VB15-004	15
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24)	30
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie VB15-004	33
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie VB15-004 - Behandlungsphase 1 (Woche 24) .	34
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie VB15-004, verblindete Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population ¹	37
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population	37
Tabelle 11: Begleitmedikation (mind. 10 % je Behandlungsarm) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population	40
Tabelle 12: TTSTAND (Sekunden); MMRM (EMA-Analyse); Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population	41
Tabelle 13: 6MWT (Meter); MMRM (EMA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population	41
Tabelle 14: PODCI; Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 15\%$ ¹ in der Studie VB15-004: Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population	42
Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Studie VB15-004, Safety-Population.....	44
Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie VB15-004 (Behandlungsphase 1: Woche 24); Safety-Population	45
Tabelle 17: UE von besonderem Interesse in der Studie VB15-004 (Behandlungsphase 1: Woche 24); Safety-Population	46
Tabelle 18: Körperhöhe (z-Scores); MMRM (FDA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population	48
Tabelle 19: Körpergewicht (z-scores), MMRM (FDA-Analysen); Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population	49
<i>Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24)</i>	<i>55</i>
Tabelle 21: Allgemeine Angaben der Studie VB15-004, verblindete Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population ¹	60
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie VB15-004, Behandlungsphase 1 (Woche 24); ITT-Population	60

Tabelle 23: Begleitmedikation (mind. 10 % je Behandlungsarm) der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population	62
Tabelle 24: TTSTAND (s); MMRM (EMA-Analyse) der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population	63
Tabelle 25: PODCI; Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 15\%$ ¹⁾ in der Studie VB15-004; ITT-Population	64
Tabelle 26: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase (Woche 24) der Studie VB15-004.....	65
Tabelle 27: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ ider Studie VB15-004, Behandlungsphase 1 (Woche 24); Safety-Population	66
Tabelle 28: UE von besonderem Interesse der Studie VB15-004, Behandlungsphase ¹⁾ (Woche 24); Safety-Population.....	67
Tabelle 29: Körperhöhe (z-Scores); MMRM (FDA-Analyse) der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population	69
Tabelle 30: Körpergewicht (z-Scores); MMRM (FDA-Analyse); Studie VB15-004: Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population	69

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMD	Duchenne-Muskeldystrophie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified Intention-to-Treat
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
N	Anzahl
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
PARS-III	Personal Adjustment and Role Skills Scale, third edition
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTCLIMB	Time-to-Climb-Test (Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen)
TTRW	Time-to-Run/Walk-Test (Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m)
TTSTAND	Time-to-Stand-Test (Aufstehdauer)
UE	Unerwünschtes Ereignis
Velocity	Geschwindigkeit
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Vamorolon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vamorolon in seiner Sitzung am 09. April 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Januar 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. April 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Vamorolon (AGAMREE®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [16]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich.

Je nach individueller Verträglichkeit kann die tägliche Dosis auf 4 mg/kg/tgl. oder 2 mg/kg/tgl. heruntertitriert werden. Die Patienten sollten mit der höchsten verträglichen Dosis innerhalb des Dosisbereichs behandelt werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
VBP15-004 (VISION-DMD) ¹⁾²⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studie zu externen Kontrollen				
FOR-DMD ³⁾⁴⁾	Ja	Ergänzend	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Keine systematische Auswahl der Confounder und keine systematische Literaturrecherche zu externen Kontrollen. Keine Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte „TTSTAND“, „6MWT“ und „TTRW“ der externen Kontrolle. Unklare Rationale des einstufigen Matchings für Sicherheitsendpunkte. Unzureichende Information zur Einschätzung des indirekten Vergleichs (u. a. Gütekriterien des PS-Matchings).

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA wurden ergänzend zur Zulassungsstudie VBP15-004 (VISION-DMD) drei einarmige Studien (VBP15-002, VBP15-003, VBP15-LTE) für die Zulassung herangezogen, die jedoch nicht mit dem Dossier eingereicht und als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet werden.

³⁾ Studientitel: Finding the Optimum Regimen of Corticosteroids for DMD.

⁴⁾ Multizentrische, randomisierte, prospektive doppelblinde Studie, die drei Kortikosteroid-Regime (Prednison 0,75 mg/kg/tgl.; Prednison 0,75 mg/kg, intermittierend (alternierend tägliche Gabe für 10 Tage, gefolgt von 10 Tagen Einnahmepause); Deflazacort 0,9 mg/kg/tgl.) über einen Zeitraum von 36 bis 60 Monaten miteinander vergleichen.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; PS: Propensity Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie VB15-004 (VISION-DMD) entspricht derjenigen Studie, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Es wird der Vergleich der Interventionsgruppe Vamorolon mit der Dosisstärke 6mg/kg/tgl. (gemäß Fachinformation) gegenüber der Kontrollgruppe Prednison 0,75mg/kg/tgl. zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Nutzenbewertung dargestellt. Gemäß Leitlinien und Expertenmeinung erfolgt im allgemeinen eine (nicht-) medikamentöse multidisziplinäre Therapie aller Patienten mit DMD, die eine Behandlung mit Glukokortikoiden bereits vor dem Auftreten von Funktionseinschränkungen im Alter ab 2 Jahren beinhalten kann [4]. Da von einer weitgehend regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, erfolgt eine zusätzliche Darstellung des Vergleichs gegenüber Placebo lediglich im Anhang. Die Ergebnisse zum Ende der einarmigen Behandlungsphase 2 (Woche 48) werden mangels vergleichender Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der Interventionsarm Vamorolon 2mg/kg/tgl. wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da es sich hierbei nicht um die Standardddosis gemäß Fachinformation handelt.

Zur Nutzenbewertung für Vamorolon herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Vamorolon [17]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie VB15-004 [11,12,13,14,15]
- Studienprotokoll und SAP der Studie FOR-DMD [20,21]
- Studienbericht zum indirekten Vergleich VB15-004 und FOR-DMD [18]
- Fachinformation zu Vamorolon [16]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Vamorolon im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie VBP15-004 (VISION-DMD). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie VBP15-004

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-IIb-Studie¹. • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon gegenüber Prednison bzw. Placebo über 24 Wochen (Behandlungsphase 1) und zur Bewertung der Beständigkeit des Effekts über 48 Wochen (Behandlungsphase 2) bei gehfähigen Jungen zwischen 4 und < 7 Jahren mit DMD. • Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 6 vs. ≥ 6 Jahre) in 6 Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:2:1:1:1:1. <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe 1: Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 1) + Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 2: Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 1) + Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 3: Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (Phase 1) + Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 4: Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (Phase 1) + Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 5: Placebo (Phase 1) + Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 6: Placebo (Phase 1) + Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) <p>Studienablauf</p> <p><u>Screeningphase (Tag -33 bis Tag 0)</u> Vor Behandlung, inklusiver 1-tätiger Baseline-Phase.</p> <p><u>Erste Behandlungsphase (24 Wochen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppen 3 + 4 (jeweils Erhalt von Prednison) und Behandlungsgruppen 5 + 6 (jeweils Erhalt von Placebo) wurden für die erste Behandlungsphase kombiniert, sodass in der ersten Behandlungsphase effektiv ein 1:1:1:1-Verhältnis bestand. • Daraus ergaben sich folgende 4 Behandlungsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (N = 30) ○ Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N = 30) ○ Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N = 31) ○ Placebo (N = 30)

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Übergangsphase (4 Wochen)</u> Vamorolon (2,0 mg/kg/tgl. oder 6,0 mg/kg/tgl.) und Placebo wurden wie zuvor einmal täglich eingenommen. Die Dosis von Prednison und Placebo wurde über 4 Wochen reduziert.</p> <p><u>Zweite Behandlungsphase (20 Wochen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In der zweiten Behandlungsphase erhielten die Patienten aller Behandlungsgruppen jeweils einmal täglich eine Dosis Vamorolon (2,0 mg/kg/tgl. oder 6,0 mg/kg/tgl.). • Prednison oder Placebo wurden in dieser Phase nicht verabreicht. • In der zweiten Behandlungsphase gab es somit 6 Behandlungsgruppen. Die Darstellung erfolgt unter Berücksichtigung der Applikation der Studienmedikation aus Behandlungsphase 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe 1 (N = 30): Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 1) / Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 2 (N = 30): Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 1) / Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 3 (N = 15): Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (Phase 1) / Vamorolon 2,0mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 4 (N = 15): Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (Phase 1) / Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 5 (N = 15): Placebo (Phase 1) / Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) ○ Gruppe 6 (N = 15): Placebo (Phase 1) / Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2) <p><u>Taperingphase (4 Wochen)</u> Bei Patienten, welche die Vamorolon-Behandlung nicht weiter fortsetzten, wurde die Dosis über 4 Wochen ausgeschlichen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat eine durch einen genetischen Berater von Therapeutic Research in Neuromuscular Disorders Solutions; zentral bestätigte DMD-Diagnose, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunfluoreszenz und/oder Immunoblot mit vollständigem Dystrophin-Mangel und einem klinischen Bild, das typisch für die DMD ist ODER ○ 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 ODER ○ 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. • Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Alter von ≥ 4 Jahren und < 7 Jahren • Gewicht beim Screening-Besuch $> 13,0$ kg und $\leq 39,9$ kg. • Der Teilnehmende in der Lage ist, selbstständig und ohne Hilfsmittel zu gehen. • Der Teilnehmende in der Lage ist beim Screening-Besuch, den TTSTAND ohne Hilfe in < 10 Sekunden zu absolvieren. • 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 \leq der oberen Grenze des Normalbereichs liegen. Ein klinisch signifikanter anormaler Vitamin-D-Spiegel führt nicht zum Ausschluss des Patienten von der Randomisierung.).

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweisliche Immunität gegen Windpocken, bestätigt durch <ul style="list-style-type: none"> ○ das Vorhandensein von IgG-Antikörpern gegen Varizellen, dokumentiert durch ein positives Testergebnis im Blut des lokalen Labors bei Probenentnahme während der Screeningphase ODER ○ Nachweis beim Screening-Besuch des Erhalts von zwei Dosen der Varizellenimpfung, unabhängig vom serologischen Immunitätsnachweis; die zweite Immunisierung muss mindestens 14 Tage vor der Randomisierung verabreicht worden sein. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat derzeit oder hatte in der Vergangenheit eine schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Diabetes mellitus oder Immunsuppression. • Der Patient hat derzeit oder hatte in der Vergangenheit eine chronische Pilz- oder virale Infektion. • 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). • Der Patient hat eine Vorgeschichte mit primärem Hyperaldosteronismus. • Der Patient hat Anzeichen einer symptomatischen Kardiomyopathie (Anmerkung: Asymptomatische kardiale Anomalien bei der Untersuchung sind kein Ausschlusskriterium.). • 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.). • Der Patient hat in den vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments Idebnon eingenommen. • Der Patient hat schwere Verhaltens- oder kognitive Probleme, welche die Studienteilnahme nach Einschätzung des Prüfarztes ausschließen. • 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). • 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).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 133 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 121</p> <p><u>Behandlungsphase 1: bis Woche 24</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppe 1 (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.): N = 30 • Behandlungsgruppe 2 (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl.): N = 30

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppe 3 + 4 (Prednison 0,75mg/kg): N = 31 • Behandlungsgruppe 5+ 6 (Placebo): N = 30 <p><u>Behandlungsphase 2: Woche 24 – Woche 48 (unter Berücksichtigung der Studienmedikation in Behandlungswoche 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsgruppe 1 (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 1) / Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 2): N = 30 • Behandlungsgruppe 2 (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 1) / Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2): N = 30 • Behandlungsgruppe 3 (Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (Phase 1) / Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 2): N = 15 • Behandlungsgruppe 4 (Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (Phase 1) / Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2)): N = 16 • Behandlungsgruppe 5 (Placebo (Phase 1) / Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. (Phase 2)): N = 15 • Behandlungsgruppe 6 (Placebo (Phase 1) / Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (Phase 2)): N = 15
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 33 Studienzentren und elf Ländern (Australien, Belgien, Griechenland, Israel, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, Tschechien, UK, USA) durchgeführt</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient erste Visite: 29. Juni 2018 • letzter Patient letzte Visite 19. August 2021 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorgesehen • Database lock/Datenbank wurde gemäß EPAR am 17. November 2021 geschlossen.
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Endpunkte Behandlungsphase 1 (bis Woche 24)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTSTAND Velocity (1/TTSTAND [Aufsteh-Geschwindigkeit aus der Rückenlage]) zu Woche 24 (Vamorolon 6 mg/kg/tgl. vs. Placebo) • Sicherheit und Verträglichkeit <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte <u>Woche 24</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TTSTAND Velocity (1/TTSTAND) zu Woche 24: Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl. vs. Placebo u. Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. bzw. 2,0mg/kg/tgl. vs. Prednison) • 6MWT • TTTRW • TTCLIMB • NSAA-Score • Myometrie der Ellenbogenflexoren und Knieextensoren • ROM in den Fußgelenken <p>Relevante sekundäre Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE, SUE, UE zum vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation führend • körperliche Untersuchung und Vitalzeichen • klinische Laborwerten sowie Hämatologie und klinische Chemie • BMD in der Wirbelsäule und im gesamten Körper • Knochenmasse in der Wirbelsäule und im gesamten Körper

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Lineare Wachstumsgeschwindigkeit: Körpergrößenperzentils nach Alter • Körpergewicht und -größe, BMI • Cushingoide Merkmale • Körperzusammensetzung (Magermasse, Fettmasse, fettfreie Masse, Lean Mass Index, Fat Mass Index) • Augenuntersuchung zur Erfassung von klinisch signifikanten Anomalien (Katarakt und/oder Glaukom) • Fracture Questionnaires <p>Explorative Endpunkte</p> <p><u>Woche 24 und 48</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TSQM • PODCI • PARS-III²⁾

¹⁾ Gemäß pU 4-fach verblindet: Teilnehmende, Eltern/Erziehungsberechtigte, ärztliches Prüfpersonal vor Ort, Studienpersonal vor Ort.

²⁾ Gemäß Studienbericht im Rahmen der Sicherheit als UE von besonderem Interesse erhoben

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; BMD: Bone Mass Density (Knochendichte); DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; DSMB: Data Safety Monitoring Board (Datensicherheitüberwachungskomitee); EPAR: European Public Assessment Report; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; IgG: Immunglobulin G; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PARS-III: Personal Adjustment and Role Skills Scale, third edition; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; ROM: Range of Motion (Bewegungsumfang); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; 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.

Protokolländerungen

Es wurden vier Änderungen des Originalprotokolls vom 15. Dezember 2017 vorgenommen. Es werden die für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen der Studie VBP15-004 nach Einschluss des ersten Patienten (29. Juni 2018) dargestellt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie VB15-004

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 2 (05.03.2019) Anzahl bis dahin eingeschlossene Patienten: k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der „Child Behavior Checkliste“ zur Untersuchung von Verhaltensänderungen • Klarstellung: „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument“ (PODCI) bei dem Vergleich Vamorolon vs. Placebo; „Personal Adjustment and Role Skills Scale, third edition“ (PARS-III) bei dem Vergleich Vamorolon vs. Prednison • Hinzufügen der Untersuchung mittels DXA der spinalen BMD und im gesamten Körper sowie der Körperzusammensetzung zu den Sicherheitsendpunkten und Ergänzung der Messung der Magermasse, des Lean Mass Index und des Fat Mass Index zu den Untersuchungen der Körperzusammensetzung • Keine Anforderung mehr, dass die Einzeldosis-Einnahme von Hydrocortison 24 Stunden nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation für beide Behandlungsphasen Zuhause eingenommen werden muss • Durchführung zusätzlicher Sensitivitätsanalysen für fehlende Daten • „6-Minute Walk Test (6MWT): Ergänzung des Vergleichs Vamorolon vs. Prednison bei den sekundären Wirksamkeitseindpunkte

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 4 (28.08.2020) Anzahl bis dahin eingeschlossene Patienten: k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Studienziels: Vergleich der Interventionsgruppe Vamorolon (6,0 mg/kg/tgl.) vs. Placebo nach 24 Wochen anstelle Vamorolon (6,0 mg/kg/tgl.) und Vamorolon (2,0 mg/kg/tgl.) vs. Placebo • Änderung des primären Wirksamkeitsendpunktes „TTSTAND velocity“: Vergleich Vamorolon (6,0mg/kg/tgl.) gegenüber Placebo zu Woche 24 gegenüber Baseline als Anpassung an die Definition des primären Ziels • Entfernung des sekundären Studienziels Untersuchung der Wirksamkeit von Vamorolon (2,0 mg/kg/tgl.) vs. Vamorolon (6,0 mg/kg/tgl.) nach 24 Wochen • Hinzufügen des sekundären Studienziels Untersuchung der Wirksamkeit von Vamorolon (2,0 mg/kg/tgl.) gegenüber Placebo nach 24 Wochen • Aufnahme der linearen Wachstumsgeschwindigkeit als Sicherheitsendpunkte • Endpunkt PARS-III: Zusätzliche Auswertung für den Vergleich der beiden Interventionsgruppen (Vamorolon 2,0mg/kg/tgl. bzw. 6,0mg/kg/tgl.) gegenüber der Placebo-Gruppe • Hinzufügen der Erhebung der Suizidalität und des Missbrauchspotentials assoziiert mit der Behandlung anhand von UE. • Entfernung des BMD z-Scores von der Liste der Parameter, die mittels DXA erfasst werden. • Hinzufügen des Endpunkts Verträglichkeit der Prüfmedikation.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; BMD: bone mineral density; DSMB: Data Safety Monitoring Board; DXA: dual-energy x-ray absorptiometry; GC: glucocorticoid; k. A.: keine Angabe; PARS-III: Personal Adjustment and Role Skills Scale, third edition; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie VB15-004

Intervention	Kontrolle
Vamorolon 6,0 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> • Perorale Einnahme (Suspension) einmal tgl., bevorzugt morgens zur gleichen Uhrzeit. • Behandlungsphase 1, Übergangsphase, Behandlungsphase 2: Dosis: 1,15 ml/kg entspricht einer 4,0%igen Suspension (kg/kg) für die Dosisstärke 6,0 mg/kg. 	Prednison 0,75 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> • Perorale Einnahme (Tablette) einmal tgl., bevorzugt morgens zur gleichen Uhrzeit. • Behandlungsphase 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis: 0,75 mg/kg als Tablette; Dosierstärke: 5 mg. ○ Anzahl an Tabletten abhängig vom Körpergewicht. • Übergangsphase (4 Wochen): Reduktion der Anzahl an Tabletten auf 0 mg. • Behandlungsphase 2 (20 Wochen): Keine Einnahme. Placebo <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase 1 und Übergangsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einnahme als Tablette oder Suspension. ○ Menge in Abhängigkeit des Körpergewichts. • Behandlungsphase 2 (20 Wochen): Keine Einnahme.
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoffe am Mineralokortikoidrezeptor, wie Spironolacton, Eplerenon, Canrenon (Canrenoat-Kalium), Prorenon (Prorenoat-Kalium), Mexrenon (Mexrenoat-Kalium)¹ • Perorale Glukokortikoide und andere Immunsuppressiva: Patienten, die vor Studieneinschluss Immunsuppressiva erhalten haben sind von der Studie ausgeschlossen² • Idebenon: Letzte Einnahme mind. 4 Wochen vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation • Attenuierter Lebendimpfstoff: Anwendung sollte mind. 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende der Teilnahme an der Studie VB15-004 vermieden werden 	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere Prüfmedikation als Vamorolon: Letzte Einnahme mind. 3 Monate vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation • Andere Medikation zur Behandlung der DMD, einschließlich Exondys 51 und Translarna: Letzte Einnahme mind. 3 Monate vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation • Andere Medikation bzw. pflanzliche Heilmittel, die die Stärke bzw. Funktionalität beeinträchtigen (inklusive, jedoch nicht eingeschränkt auf Co-Enzym Q10, Kreatinin): Letzte Einnahme mind. 1 Monat vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vamorolon sollte nur mit Vorsicht mit Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, eingesetzt werden • Wenn möglich sollte jede verschreibungspflichtige und verschreibungsfreie Medikation nicht während der Studie eingesetzt werden. • Begleitmedikation, außer die oben beschriebene nicht-erlaubte Begleitmedikation, war erlaubt. 	

¹⁾ Letzte Dosis mind. 4 Wochen vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation

²⁾ Inhalative/topische Glukokortikoide können eingesetzt werden, sofern eine stabile Dosis seit mind. 4 Wochen vor Erhalt der ersten Studienmedikation verabreicht wurde, vorhergehende kumulative Anwendung von inhalativen/topischen Glukokortikoiden oder anderen peroralen Immunsuppressiva für 1 Monat mit Erhalt der letzten Dosis nicht länger als 3 Monaten (bzw. 1 Monat bei inhalativen Glukokortikoiden) vor Beginn der Studienmedikation. Eignung wird im Einzelfall geprüft

³⁾ Idebnon: Letzte Einnahme mind. 4 Wochen vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation

Abkürzungen: DMD: Duchenne-Muskeldystrophie;

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie VB15-004

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Mortalität	Mortalität	Ja	Ja
„Aufstehdauer“ (TTSTAND ¹⁾)	Morbidität	Ja	Ja
„Dauer für eine Geh- / Laufstrecke von 10 m „(TTRW)		Ja	Ja
„Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB)		Ja	Ja
„6-Minuten-Gehtest“ (6MWT)		Ja	Ja
Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)		Ja	Nein ²⁾
Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) ³⁾		Ja	Ergänzend ⁴⁾

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja
BMI (z-Scores) ⁵⁾		Ja	Nein ⁶⁾
Körpergröße (z-Score) ⁵⁾		Ja	Ja
Körpergewicht (z-Score) ⁵⁾		Nein	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Begründung siehe Kapitel 2.3.2 North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

³⁾ Der pU ordnet die Subskala „Zufriedenheit“ des Erhebungsinstruments PODCI der Kategorie „Lebensqualität“ zu. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Subskala bei der Kategorie „Morbidity“ beschrieben.

⁴⁾ Begründung siehe Kapitel 2.3.2. Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI).

⁵⁾ Begründung siehe Kapitel 2.3.2. Körpergröße, Körpergewicht, BMI.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test

2.3.1 Mortalität

Mortalität

Der Endpunkt „Mortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden kontinuierlich vom Zeitpunkt des Einverständnisses bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation in beiden Behandlungsphasen im Rahmen der Sicherheitserhebung erhoben.

Todesfälle, die bis Woche 24 aufgetreten sind, wurden der Behandlungsphase 1 zugeordnet, Todesfälle, die darauffolgenden aufgetreten sind, der Behandlungsphase 2.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung wird als valide angesehen.

2.3.2 Morbidity

Aufstehdauer (TTSTAND)

Der Endpunkt „Aufstehdauer“ (TTSTAND) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zum „Aufstehen aus der Rückenlage“ liegen zwei Operationalisierungen vor:

- „Aufstehdauer“ (TTSTAND), angegeben in Sekunden
- „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity), angegeben als Aufstehvorgänge/Sekunden

In der Studie VT15-004 war der Endpunkt „Aufstehgeschwindigkeit“ (Time To Stand (TTSTAND) velocity) als primärer Endpunkt (Vergleich Vamorolon 6 mg/kg/tgl. vs. Placebo) definiert und soll zudem, gemäß den pU, Bestandteil des Messinstruments „North Star Ambulatory Assessment“ sein.

Bei dem Endpunkt „Aufstehdauer“ (TTSTAND) wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, die ein Patient benötigt, um aus der Rückenlage auf dem Boden in einen aufrechten Stand zu gelangen. Der Endpunkt wird durch das Studienpersonal erhoben.

Gemäß Manual wurden standardisierte Vorgaben zur Durchführung, Reihenfolge von Untersuchungen bzw. Funktionstests und deren Bewertung beschrieben.

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.

Falls der Patient den Test nicht durchführen konnte, wurde eine der folgenden Gründe im Case Report Form (CRF) 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).

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. Assistiertes 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 zugeordnet, wurde im CRF für die Aufstehdauer der Wert 0 Sekunden dokumentiert. Wurde die Testdurchführung in Kategorie 1 oder 2 eingeordnet, wurden für die Zeit 0 Sekunden notiert. Wenn der Test aufgrund der Krankheitsprogression nicht durchgeführt werden konnte, wurden für die Zeit 0 Sekunden notiert.

Im SAP wird zudem beschrieben, dass, gemäß Manual, eine Kappung der Zeit bei 30 Sekunden möglich ist. Diese Information konnte in dem Manual nicht identifiziert werden.

Aufgrund der COVID-19-Pandemie wurde die „Aufstehdauer“ (TTSTAND) teilweise per Videokonferenz durch einen qualifizierten Bewerter durchgeführt.

Die „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) ergibt sich als reziproker Wert der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) und wurde wie folgt berechnet:

$$\text{TTSTAND velocity} = 1/\text{TTSTAND}$$

Die „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) wird in Aufstehvorgängen / Sekunden angegeben.

Gemäß SAP war a priori eine Analyse der Veränderung der „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) zu Woche 24 gegenüber Baseline zwischen der Interventionsgruppe und der

Kontrollgruppen (primärer Endpunkt: Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. vs. Placebo; sekundärer Endpunkt: Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. vs. Prednison 0,75 mg/kg/tgl.) anhand eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) vorgesehen. Neben der „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) wird zudem die „Aufstehdauer“ (TTSTAND) in Sekunden ausgewertet.

Im SAP werden zudem supportiv Responderanalysen für die „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) beschrieben. Als Verbesserung zu Woche 24 werden Teilnehmende zugeordnet, die eine verbesserte Geschwindigkeit gegenüber Baseline aufwiesen. Als keine Verbesserung war definiert, sofern keine Änderung in der Geschwindigkeit oder eine Verschlechterung gegenüber Baseline zu beobachten war. Es konnten keine Angaben zur Responseschwelle identifiziert werden.

Für das Dossier Modul 4 werden Ergebnisse einer post hoc durchgeführten Responderanalyse für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) um 0,023 Aufstehvorgänge / Sekunde berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Aufgrund der Covid-Pandemie kam es zum Teil zu einer abweichenden Durchführung und Bewertung des Testdurchgangs. Es ist möglich, dass vereinzelt eine Beurteilung der Durchführung festgelegter Kriterien erschwert sein kann, da bei einer Videokonferenz ggf. nicht alle Bewegungsabläufe für die zu beurteilende Person eindeutig erkennbar sind (bspw. Punkt 3, Punkt 4, oder Punkt 5).

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Aufstehdauer“ (TTSTAND) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Validität

Bei zeitabhängigen Funktionstests („Aufstehdauer“ (TTSTAND), „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW), „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) wurde bei 80 Jungen im Alter zwischen 5-12 Jahren eine altersabhängige Abnahme der Funktionsleistung beobachtet. So benötigten Kinder ≥ 7 Jahren länger, um einen Test abzuschließen, als jüngere Patienten (5-6,9 Jahre) (Arora H. et al., 2018 [1]).

Die Bestimmung einer klinischen Relevanzschwelle bei zeitabhängigen Funktionstests kann aufgrund erhöhter Variabilität in den Baseline-Werten und der geringen Veränderung gegenüber Baseline, die gemessen wird, schwierig sein [5]. Zudem erscheinen gemessene Änderungen in der Funktionalität, die über den Endpunkt, gemessen werden, im vorliegenden Anwendungsgebiet altersbedingt [1], dass bei der Bestimmung einer klinischen Relevanzschwelle zu berücksichtigen ist.

Zur Herleitung einer Responseschwelle für die zeitabhängigen Funktionstests (TTSTAND velocity, TTRW velocity, TTCLIMB velocity) wird eine Publikation von Duong T. et al., 2021 [3] eingereicht, bei der eine MID anhand einer multizentrischen, prospektiven, einarmigen Studie zur Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufs der DMD der „Cooperative International Neuromuscular Research Group“ (C INRG) abgeleitet wird. Es wurden 391 Patienten mindestens 7 Jahren nachbeobachtet. Das mittlere Alter der Patienten betrug 9,1 Jahre (SE: 0,12) und ca. 83,6 % der Patientenpopulation erhielt Glukokortikoide. Zur Ermittlung einer MID ankerbasiert, auf Grundlage einer Verschlechterung auf der Vignos-Skala (10-stufige Ordinalskala) nach 12 Monaten, wurde eine MID von -0,0023 Aufstehvorgänge / Sekunde ermittelt, was einer Änderung auf der Vignos-Skala um mind. 1 Punkt entspricht. Beim verteilungsbasierten Ansatz, mittels SEM, wurde für den gleichen Beobachtungszeitraum eine MID von -0,0026 Aufstehvorgänge / Sekunde berechnet. Der pU führt im Dossier nicht weiter zur Eignung der Vignos-Skala als Anker zur Herleitung einer klinischen Relevanzschwelle aus. In der Literatur

zeigen sich Hinweise für Deckeneffekte des Instruments sowie Kritik an der Stufeneinteilung der Vignos-Skala, wonach nur ein geringer Anteil DMD-Betroffene in die Stufen 6-8 fallen. Insgesamt erscheint die Eignung der Skala als Anker fraglich. In der Studie VB15-004 waren gehfähige Patienten im Alter 4-7 Jahre eingeschlossen, während der Altersdurchschnitt mit ca. 9,1 Jahren in der Validierungsstudie höher war. Ein Verlust der Gehfähigkeit tritt i.d.R. in einem Alter von 9-15 Jahren auf [3]. Die Patientenpopulation in der Validierungsstudie erscheint daher im Krankheitsverlauf fortgeschrittener, weshalb fraglich ist, inwieweit die ermittelte Responseschwelle auf eine jüngere und gesündere Patientenpopulation übertragbar ist.

Bei dem Endpunkt Aufstehgeschwindigkeit („TTSTAND velocity“) handelt es sich um den reziproken Wert der „Aufstehdauer“ (TTSTAND). Die Aufstehdauer kann linear gemessen werden. Im SAP wird zur Aufstehdauer Limitation bei der Auswertung der Aufstehdauer (TTSTAND) beschrieben, wie beispielsweise schiefe Verteilung aufgrund von Ausreißern). Bei der Testdurchführung werden bei Patienten mit abnehmender Gehfähigkeit und dem Verlust des aufrechten Stehens, hohe Werte in der Aufstehdauer (in Sekunden) gemessen, die zur Erhöhung einer gemessenen Responseschwelle führen können.

Gemäß SAP sind Auswirkungen in der „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) bei Messungen von Extremwerten bei der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) zu beachten. Fluktuationen in der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) im oberen Messbereich, werden durch die „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) nicht adäquat wiedergegeben. Da bei der Testdurchführung eine Kappung bei einer „Aufstehdauer“ (TTSTAND) von >30 Sekunden definiert wurde, wird bei höheren Werten für die „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) der Wert 0 imputiert. Bei Messung von niedrigen Werten der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) hat die Variabilität in der Reaktionszeit des Probanden bzw. das Stoppen der Zeit durch den Untersucher/in (i.d.R. ca. 0,5 Sekunden) eine erhebliche Auswirkung auf die Aufstehgeschwindigkeit. Eine Veränderung der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) von 2,0 auf 2,5 Sekunden, stellt eine Änderung der „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity) um 0,1 Aufstehvorgänge / Sekunde dar. Dies kann ca. der 2-fachen einer präspezifizierten Effektstärke entsprechen.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen wird auf die Darstellung der Aufstehgeschwindigkeit, erhoben als „TTSTAND velocity“, einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen verzichtet. Die Dauer der Aufstehvorgänge, erhoben als „TTSTAND“, in Sekunden lässt sich über den gesamten Messbereich linear bestimmen. Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der „Aufstehdauer“ in Sekunden mittels MMRM dargestellt.

Darüber hinaus stellt die inhaltliche Interpretation einer Geschwindigkeit für das Aufstehen aus der Rücklage der angegebenen Responseschwelle zur Beurteilung einer Verbesserung/Ver-schlechterung des Funktionszustandes schwierig dar. Im vorliegenden AWG erscheint relevant, ob ein Patient in der Lage ist selbstständig und ohne Hilfsmittel aufzustehen. Von klinischer Relevanz zur Beurteilung der Veränderung der Funktion ist hier eher die Dauer (in Sekunden), die der Betroffene benötigt aufzustehen, als die Geschwindigkeit. (Experteninterview).

Dauer für eine Geh- / Laufstrecke von 10 m (TTRW)

Der Endpunkt „Dauer für eine Geh- / Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur „Geh-/Laufstrecke von 10 m“ liegen zwei Operationalisierungen vor:

- „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (Time-to-Run-or-Walk: TTRW), angegeben in Sekunden

- „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity), angegeben als Meter/Sekunden
Der „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) misst die Zeit, die der Patient benötigt, um 10 m zu gehen oder zu laufen. Der „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) misst die Geschwindigkeit, die der Patient benötigt, um 10m zu gehen oder zu laufen und soll zudem gemäß dem pU Bestandteil des Messinstruments „North Star Ambulatory Assessment“ sein.

Gemäß Manual wurden standardisierte Vorgaben zur Durchführung, Reihenfolge von Untersuchungen bzw. Funktionstests und deren Bewertung beschrieben. Der Endpunkt wird durch das Studienpersonal erhoben.

Für die Durchführung des Tests wurde eine Strecke über 10m 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 Meter-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 aufgrund der Krankheitsprogression nicht durchgeführt werden konnte, wurden für die Zeit 0 Sekunden notiert.

Die „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{TTRW velocity} = 10/\text{TTRW.}$$

Die „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) wird in Meter/Sekunde angegeben.

Gemäß SAP war a priori ein Vergleich der Veränderung der „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) zu Woche 24 gegenüber Baseline zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (Vamorolon 6mg/kg/tgl. vs. Prednison) mittels MMRM definiert. Für das Dossier Modul 4 wurden zudem post-hoc Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) von 0,212 Meter/Sekunde zu Woche 24 berechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) wird im zugrundeliegenden AWG als valide eingeschätzt.

Zur Ausführung hinsichtlich der Änderungssensitivität und Herleitung einer klinischen Responseschwelle um 0,212 Meter/Sekunde zu Woche 24 und den methodischen Limitationen, siehe Abschnitt zum Endpunkt „Aufstehdauer“ (TTSTAND).

In der vorliegenden Nutzenbewertung, ähnlich der „Aufstehdauer“ (TTSTAND), werden die Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) mittels MMRM bevorzugt. Die „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) einschließlich der post hoc berechneten Responderanalysen werden aufgrund der oben genannten Limitationen nicht dargestellt.

„Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB)

Der Endpunkt „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zum „Treppensteigen von 4 Stufen“ liegen zwei Operationalisierungen vor:

- „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (Time-to-Climb: TTCLIMB), angegeben in Sekunden
- „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity), angegeben als Treppenstufen/Sekunden

Der Endpunkt „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen. Als „TTCLIMB velocity“ wird die Geschwindigkeit angegeben, die der Patient für das Treppensteigen von 4 Stufen benötigt.

Gemäß Manual wurden standardisierte Vorgaben zur Durchführung, Reihenfolge von Untersuchungen bzw. Funktionstests und deren Bewertung beschrieben. Der Endpunkt wird durch das Studienpersonal erhoben.

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

Wurde die Testdurchführung in Kategorie 1 eingeordnet, wurde für die Zeit 0 Sekunden notiert. Wenn der Test nicht durchgeführt werden konnte, wurde der Grund dafür aufgezeichnet und sofern der Test aufgrund einer Krankheitsprogression nicht durchführbar war, wurde für die Zeit 0 Sekunden notiert.

Die „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{TTCLIMB velocity} = 1/\text{TTCLIMB}.$$

Die „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) wird in Treppenstufen/Sekunde angegeben.

Gemäß SAP war a priori definiert die Veränderung des „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) zu Woche 24 gegenüber Baseline zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. vs. Prednison) mittels MMRM zu vergleichen. Für das Dossier Modul 4 wurden post-hoc Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) von 0,035 Meter/Sekunde zu Woche 24 berechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunktes „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) wird im zugrunde-liegenden AWG als valide eingeschätzt.

Zur Ausführung hinsichtlich der Änderungssensitivität und Herleitung einer klinischen Responsechwelle von 0,035 m/s zu Woche 24, siehe Abschnitt zum Endpunkt „Aufstehdauer“ (TTSTAND).

In der vorliegenden Nutzenbewertung, ähnlich des Endpunktes „Aufstehdauer“ (TTSTAND), werden die Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) mittels MMRM bevorzugt. Die Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der Endpunkt 6-Minuten-Gehtest „6MWT“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt

Operationalisierung

Beschreibung

Der 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test: 6MWT) dient der Untersuchung der körperlichen Funktion und wird durch das Studienpersonal erhoben. Er erfasst die Distanz, die ein Patient innerhalb von 6 Minuten gehen kann. Für die Studie VB15-004 wurde eine modifizierte Version des 6MWT auf Grundlage der Publikation von McDonald et al angewendet [8]. Die Modifikationen beinhalten eine Vereinfachung der Testdurchführung und Anforderungen an die Datenerfassung, um eine Beurteilung der Testdurchführung nur durch eine Person zu ermöglichen, obwohl eine Beurteilung durch zwei Personen favorisiert wurde. Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn die Dauer des TTRW für den Patienten ≤ 25 s betrug.

Eine Wiederholung des Tests kann durchgeführt werden, wenn die Testperson den Instruktionen nicht folgen kann. Der Test kann nach einer Pause oder nach 1 Stunde wiederholt werden.

Liegen mehrere valide Testergebnisse zu einem Erhebungszeitpunkt vor, dann wird das best-erzielte Resultat herangezogen.

Ein Testergebnis wird als nicht valide eingestuft, sofern

- den Instruktionen nicht Folge geleistet wurde, beispielsweise wenn der Proband während des Tests nicht läuft
- die Testperson nicht auf der markierten Strecke bleibt

- den Test vor Ablauf von 6 Minuten abbricht, aufgrund von Noncompliance oder aus anderen Gründen als Erschöpfung (Verletzung nach Sturz, Hinsetzen)

Wenn der Patient nicht in der Lage war, die vollständigen 6 Minuten zu gehen, wurde der Abbruchgrund 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.

Gemäß SAP waren a priori die Auswertung der Änderung zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen mittels MMRM vorgesehen. Post hoc wird für das Dossier Modul 4 Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 30m zur Untersuchung einer Verbesserung und Verschlechterung dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn für den Patienten die „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) ≤ 25 Sekunden betrug, sodass die Erhebung des Endpunkts nicht für die gesamte ITT-Population erfolgte. Es konnte keine Information in den Studienunterlagen zur Rationale der Einschränkung auf eine Subpopulation mit einem Testergebnis des TTRW ≤ 25 Sekunden identifiziert werden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Validität

Der 6MWT wurde zur Messung der funktionalen körperlichen Fähigkeiten entwickelt. Es handelt sich um ein standardisiertes und etabliertes Testverfahren, das zu Diagnostik und Verlaufskontrolle bei einer Vielzahl von Indikationen, u. a. auch bei einer DMD, zum Einsatz kommt. Für die Studie wurde eine adaptierte Version des 6MWT verwendet, die anhand Patienten mit DMD (N = 21) und gesunden Probanden (N = 34) zwischen 4 und 12 Jahren validiert wurde [8,9,10]. Die Richtlinie der European Medicines Agency (EMA) zu Endpunkten in klinischen Studien bei DMD erwähnt den 6MWT bei gehfähigen Patienten, jedoch unter Vorbehalten aufgrund u. a. folgender Limitationen: inter- und intrapersonelle Variabilität, Einfluss des Alters zu Baseline, Einfluss eines Wachstumseffekts. [5]

Die vom pU angegeben klinische Relevanzschwelle von 30m wurde mittels verteilungsbasierter Verfahren berechnet. Die klinische Relevanzschwelle wird als nicht geeignet angesehen. Es werden ankerbasierte Verfahren zur Ableitung einer MID bevorzugt. Hinzu kommen Limitationen bezüglich altersabhängiger Veränderungen in der Funktionalität der Betroffenen, die zu berücksichtigen sind.

In der Nutzenbewertung werden die präspezifizierten Analysen mittels MMRM dargestellt. Zu beachten ist die Einschränkung zum Ausschluss von Patienten mit einem TTRW > 25 Sekunden, wodurch nicht die gesamte ITT-Population umfasst und somit Patienten mit eingeschränkterem Gehvermögen ausgeschlossen werden.

Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)

Der Endpunkt Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA) wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund unklarer Operationalisierung und Validität.

Operationalisierung

Beschreibung

Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch einen klinischen Experten erhoben, die die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit DMD beurteilt. Der Endpunkt umfasst 17 Items, u. a. Aufgaben zum ein- und zweibeinigen Stehen (für jeweils 3 Sekunden), Gehen, Aufstehen aus verschiedenen Positionen, Klettern auf eine Kiste, Kopfanheben in Rückenlage, Hüpfen und 10 Meter laufen und werden wie folgt bewertet: 0 (nicht möglich), 1 (mit Hilfe oder modifizierter Technik) oder 2 (normal) und zu einem Gesamtscore summiert. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0–34 Punkten annehmen, wobei höhere Werte eine bessere funktionelle Leistungsfähigkeit anzeigen.

Gemäß den Studienunterlagen wurden die 17 Items des NSAA durch die Endpunkte „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) und „Aufstehdauer“ (TTSTAND) zusätzlich ergänzt. Für den NSAA-Score wurde die Bewertung der Durchführung der beiden Tests umcodiert (Abbildung 1). Für die Endpunkte „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) und „Aufstehdauer“ (TTSTAND) existieren eigene Test-Manuale sowie eine Beschreibung der Durchführung im Rahmen des NSAA.

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		

Abbildung 1: Umcodierung des TTSTAND und TTRW Score zum NSAA-Score gemäß Manual der Studie VB15-004

Bewertung

Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar. Gemäß Studienunterlagen war die Erhebung einer Aufstehdauer vom Liegen in den Stand und der Dauer zum Gehen/Laufen von 10m Bestandteil des NSAA. In den Studienunterlagen wird jedoch angegeben, dass beide Endpunkte auch zusätzlich separat ausgewertet wurden (als Endpunkt TTSTAND bzw. TTRW). Im Dossier Modul 4 wird hierfür eine Umcodierung der 6-Punkte-Skala in die NSAA konforme 2-Punkte-Skala beschrieben. Dies kann für eine separate Auswertung der beiden Endpunkte TTRW und TTSTAND, anstelle einer gemeinsamen Auswertung/Erhebung als Bestandteil der Testdurchführung im Rahmen des NSAA, sprechen.

Patientenrelevanz

Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen.

Validität

Eckdaten zu psychometrischen Eigenschaften wurden in verschiedenen Studien zur Reliabilität (Scott E. et al., 2012 [19]) bzw. Änderungssensitivität (Mayhew A et al., 2011 [7]) ermittelt. Angaben zur Validität konnten nicht identifiziert werden. Zwar konnte in der Studie Scott E. et al., 2012 [19] eine hohe Test-Retest-Reliabilität mit 100% und ein hoher Intra-Class-Korrelations-Koeffizient für den Gesamtscore von 0,95 ermittelt werden, für die einzelnen Items wurde jedoch eine große Variabilität beobachtet (Kohorte 1 (6 Probanden; 5 Untersucher/innen): absolute Übereinstimmung ICC: 0,0 (Item „Vom Boden Aufstehen“) -

1,0 (Item „Eine Stufe hochsteigen (rechts)“). Zudem war die Anzahl an Probanden (n = 5 bzw. n = 3) gering. Der ICC für die Items „Hüpfen“ und „10m Meter laufen“ betrug 0,8 bzw. 0,6. Eine Änderungssensitivität wurde anhand einer transformierten/linearisierte Skala (0-100 Punkte) untersucht (Mayhew A et al., 2011 [7]). In der Studie VB15-004 wurde jedoch die ordinal-skalierte Skala (0-34 Punkte) verwendet.

Als Responseschwelle wird ein Wert von 2,23 Punkte angegeben und eine Publikation von Haberkamp M et al., 2019 [6] zitiert, bei der es sich jedoch nicht um eine Validierungsstudie zur Ableitung einer Responseschwelle handelt. Die Eignung der Responseschwelle kann daher nicht beurteilt werden.

Der Endpunkt „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) umfasst die mit zwei Items den TTSTAND (Aufstehvermögen) und den TTRW (10m-Gehstrecke). Diese Funktionen sind somit im Sinne einer Doppelerfassung sowohl über den NSAA als auch über die Endpunkte „TTSTAND“ und „TTRW“ dargestellt. Darüber hinaus wurden in den Studienunterlagen keine Informationen zu Umcodierung identifiziert, diese erfolgten lediglich durch den pU im Rahmen des Nutzendossiers. Somit ist unklar, ob es sich bei der Umcodierung um ein Standardvorgehen in der Auswertung des NSAA handelt.

Aufgrund der beschriebenen Unklarheiten in der Operationalisierung und den limitierten Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)

Der Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt

Operationalisierung

Beschreibung

Das „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument“ (PODCI) der Pediatric Orthopedic Society of North America (POSNA), vom pU in den Studienunterlagen als PODCI benannt, ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen. Es wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Knochen- und Muskelerkrankungen entwickelt. Bei Kindern ≤ 10 Jahren füllten die Eltern die Elternversion des Fragebogens aus.

Das Messinstrument besteht aus 6 Subskalen, wobei gemäß Modul 4 für die Studie VB15-004 die ersten 4 Subskalen in der Kategorie Morbidität herangezogen werden. Die Subskala „Zufriedenheit“ wird seitens des pU der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. Die Skala Therapieerwartungen wurde nicht erhoben.

1. Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items)
2. Transfer/Basismobilität (11 Items)
3. Sport/physikalische Funktion (13 Items)
4. Schmerz/Wohlbefinden (3 Items)
5. Zufriedenheit (5 Items)
6. Therapieerwartungen (8 Items)

Gemäß SAP setzt sich der globale Score „körperliche Funktionsfähigkeit“ aus dem Mittelwert der standardisierten Scores der Subskalen „Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Transfer/Basismobilität“ zusammen. Im Dossier Modul 4 gibt der pU jedoch an, einen Score zur globalen Funktionsskala aus den ersten vier Domänen zu berechnen. Die standardisierten Scores reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten.

Gemäß SAP war a priori anhand der mITT-Population zu Woche 24 gegenüber Baseline eine Analyse der Mittelwertdifferenzen anhand eines ANCOVA Modells definiert. Für das Dossier Modul 4 wurden post hoc Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15% für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung für die Subskalen sowie den globalen Funktionscore ausgewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist z.T. nachvollziehbar. Es wird für die Durchführung und Auswertung auf ein Manual verwiesen, das in den Studienunterlagen jedoch nicht identifiziert werden konnte. Es finden sich zudem unterschiedliche Angaben zur Bildung des Gesamtscores „körperliche Funktionsfähigkeit“ zwischen Dossier Modul 4 (4 Subscores) und SAP (2 Subscores).

Patientenrelevanz

Die Subskala „Therapieerwartungen“ wurde in der Studie VB15-004 nicht erhoben. Anders als im Dossier Modul 4 wird die Subskala „Zufriedenheit“ nicht der Lebensqualität, zugeordnet. Es ist nicht nachvollziehbar, dass eine 5-Item-umfassende Skala alle Aspekte der multidimensionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat abbilden kann. Da der Fragebogen nicht mit dem Dossier vorgelegt wurde, kann eine Beurteilung der Patientenrelevanz der beiden Subskalen, insbesondere der Subskala „Zufriedenheit“, und zur Zuordnung zur Kategorie „Morbidität“ nicht abschließend geklärt werden.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „PODCI“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden AWG als eingeschränkt valide eingeschätzt.

Die Validität des PODCI wurde anhand von 470 Kindern im Alter von 2–18 Jahren mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen untersucht [2]. Die Fragebogenversionen für Eltern und Heranwachsende zeigen unterschiedliche psychometrische Eigenschaften an. Die Vollständigkeit der Erhebung war für die Subskalen je nach Altersklasse unterschiedlich, beispielsweise wurden gehäuft fehlende Werte bei der Subskala „Sport / körperliche Funktion“ bei Patienten im Alter zwischen 2-5 Jahre beobachtet. Die Autoren und Autorinnen der Publikation begründen dies damit, dass die Kinder in ihrer körperlichen Entwicklung auf Grund des Alters Schwierigkeiten bei der Durchführung bestimmter abgefragte Fähigkeiten aufwiesen. Die Änderungssensitivität wurde untersucht, indem Patienten, Eltern und Ärzte dieser Stichprobe mit Hilfe einer 5-Punkt-Likert-Skala gefragt wurden, ob sich Patienten verbessert oder verschlechtert haben bzw. unverändert geblieben sind (Transition-Scores). Anschließend wurde verglichen, welcher Patienten-Score am besten mit dem Transition-Score korreliert. Änderungen der Item-Werte der PODCI-Elternversion korrelierten nicht mit der Einschätzung der Eltern ($r = -0,01-0,07$) und der Ärzte ($r = -0,08-0,22$). Die Korrelation der Transition-Scores zwischen Arzt und Eltern für 170 Kindern war $r = 0,11$ ($p = 0,17$), was darüber hinaus auf mangelnde Übereinstimmung zwischen der Einschätzung der Ärzte und Eltern hinweist. [2]. Als eine weitere Möglichkeit, Änderungssensitivität zu beurteilen, wurde eine Gruppe von Patienten ausgewählt, die sich voraussichtlich über einen Zeitraum von sechs Monaten (bei schweren oder mittelschweren Problemen oder bei geringer Funktion zu Baseline) verbessern. Als besonders änderungssensitiv wurde die Skala mit dem größten t-Wert bestimmt, d. h. die Skala, in der sich die mittlere Differenz der Messwerte am größten unterschied. Der größte Wert wurde in der globalen Funktionsskala der Eltern-version beobachtet, gefolgt von der „Schmerz/Wohlbefinden“-Funktionsskala. Die Werte der Version für Heranwachsende lagen insgesamt unter denen der Elternversion [2].

Die Änderungssensitivität zeigte sich mit dem Anker der direkten Einschätzung (5-Likert Skala) für Erfassung von Veränderungen als unzureichend. Änderungen im Studienverlauf können hierdurch mit dem Instrument nicht annehmbar valide erfasst werden. Die Bestimmung der Änderungssensitivität mittels t-Werten (Subgruppe von Patienten, die voraussichtlich über mind. 6 Monaten sich verbessern) wird als nicht ausreichender Nachweis einer Änderungssensitivität in Anbetracht der limitierten Ergebnisse aus der Untersuchung über die direkte Einschätzung angesehen.

Gemäß SAP gibt der pU an die Subskalen „Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Transfer/Basismobilität“ auszuwerten. Obwohl im SAP für beide Subskalen vorgesehen war einen globalen Funktionsscore zu berechnen, konnten die Ergebnisse hierzu nicht identifiziert werden.

In Modul 4 werden alle 4 Subskalen („Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit“, „Transfer/Basismobilität“, „Sport/physikalische Funktion“, „Schmerz/Wohlbefinden“) zu einem globalen Funktionsscore zusammengefasst, dass auch dem Vorgehen der Validierungsstudie von Daltroy LH et al., 2018 [2] entspricht.

Aufgrund der unzureichenden Änderungssensitivität und der vom Alter der Patienten abhängigen vollständigen Erhebung der einzelnen Subskalen wird die globale Funktionsskala inklusive 4 Subskalen, ergänzend dargestellt. Es werden die Ergebnisse der für das Dossier post hoc berechneten Responderanalysen für eine Responseschwelle von mind. 15% der „Globalen Funktionsskala“ und der 4 Subskalen dargestellt.

Die Subskala „Zufriedenheit“ wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurde kein geeignetes Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität eingesetzt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) galt jedes neu auftretendes oder sich verschlechterndes medizinische Ereignis. Bereits bestehende Erkrankungen bei denen eine Verschlechterung beobachtet wurden, sollten als UE erfasst werden.

Anzeichen und Symptome einer DMD sollten nicht als UE erfasst werden, außer diese seien von den Eigenschaften oder Schweregrad ungewöhnlich für das vorliegende Erkrankungsbild.

Schweregradeinteilung

Die Schweregradeinteilung erfolgte nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

- Mild (Grad 1) - asymptomatische oder milde Symptome: ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
- Moderat (Grad 2) - minimale, lokale oder nicht-invasive Interventionen indiziert, Limitationen in den altersgerechten Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Schwer (Grad 3) - 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

- Lebensbedrohlich (Grad 4) - dringende Intervention indiziert
- Tod (Grad 5) - Tod im (zeitlichen) Zusammen mit UE

Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden UE definiert, die

- zum Tod führen
- lebensbedrohlich sind
- eine Krankenhauseinweisung notwendig machten
- zu einer langanhaltenden Beeinträchtigung/Unfähigkeit des alltäglichen Lebens führen
- angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt
- klinisch relevantes Ereignis, was den Patienten gefährden kann und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Verhinderung der oben genannten Ereignisse notwendig macht

Krankenhauseinweisungen, die vor der Studie geplant wurden, galten nicht als SUE, außer diese führen zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt. Geplante Krankenhauseinweisungen im Rahmen der Studie, für eine geplante Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlimmert hat, sowie Krankenhausaufenthalte für elektive Eingriffe wurden nicht als SUE angesehen. Des Weiteren galten Krankenhausaufenthalte von weniger als 24 Stunden sowie Besuche der Notaufnahme nicht als SUE.

UE von besonderem Interesse

Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Glukokortikoiden wurden folgende UE a priori als UE von besonderem Interesse definiert:

- Verhaltensprobleme auf Grundlage von UE und PARS-III
- Frakturen auf Grundlage von UE, Röntgenaufnahmen und Fragebogen zu Frakturen
- Katarakt, Glaukom und Augeninnendruck auf Grundlage von UE, ophthalmologische Untersuchungen, Augendruckuntersuchungen
- Cushingoide Merkmale auf Grundlage von UE
- Gastrointestinale Symptome auf Grundlage von UE
- Hypertonie auf Grundlage von UE und Blutdruckmessungen
- Infektionen (Immunsuppression) auf Grundlage von UE
- Adrenale Suppression auf Grundlage von UE, Messungen des morgendlichen Cortisolspiegels, ACTH-Stimulationstest
- Verlangsamtes Wachstum auf Grundlage von UE, Körperhöhe (cm, z-Scores) dokumentiert als Teil der körperlichen Untersuchung
- Haut- und Haarveränderungen auf Grundlage von UE
- Gewichtszunahme auf Grundlage von UE, Untersuchung des Körpergewichts, BMI, BMI z-Scores dokumentiert während der körperlichen Untersuchung
- Diabetische Zustände auf Grundlage von UE, diabetes-bezogene Laborendpunkte (Nüchtern-Glukose-Spiegel, HbA1c)

Gemäß SAP zur Behandlungsphase 2 (48 Wochen) wurden UE nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 21.1, kodiert. Es wurden die Systemorganklassen und Preferred Terms dargestellt.

UE wurden ab Baseline bis zum Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation (Studienende oder vorzeitiger Abbruch der Studie) erfasst. SUE wurden 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Es werden die „Treatment emerged adverse events“

(TEAE) dargestellt. UE, die bis Woche 24, werden der Behandlungsphase 1 und UE die nach Woche 24 aufgetreten sind, der Behandlungsphase 2 zugeordnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar. Es war a priori vorgesehen, Ereignisse der Grunderkrankung zugeordnet, nicht als UE zuzuordnen. Es findet sich jedoch keine Angaben zu den Symptomen oder inwiefern eine systematische Auswahl der Ereignisse erfolgte.

Patientenrelevanz:

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität:

Die Erfassung wird überwiegend als valide bewertet. Es bleibt unklar, welche Ereignisse der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Zu beachten ist eine Doppelerfassung der Gewichtszunahme, UE von besonderem Interesse sowie als Sicherheitsendpunkt Körpergewicht (z-Scores).

Körpergröße, Körpergewicht, BMI

Der Endpunkt Körpergröße (z-Score) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der Endpunkt Körpergewicht (z-Score) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der Endpunkt Body-Mass-Index (z-Score) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Anthropometrische Parameter wurden in der Studie als Sicherheitsendpunkte erhoben. Zur Berechnung der z-Scores erfolgte wie folgt. Wenn

$$L \neq 0: z = \frac{(\text{Rohwert: Median})^L - 1}{L \times s}$$

$$L = 0: z = \frac{\text{Ln (Rohwert: Median)}}{S}$$

Es werden die Referenztabellen 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.

Körpergewicht (z-Score)

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde das Körpergewicht erhoben.

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:

$$BMI = \text{Körpergewicht (in kg)} / \text{Körpergröße (in m}^2\text{)}$$

Bewertung

Die Operationalisierung wird als geeignet angesehen.

Patientenrelevanz

Die anthropometrischen Parameter werden bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant angesehen. Aufgrund der empfohlenen Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden wird die Entwicklung der Patienten eingeschränkt. - Der Endpunkt Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score) wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Bei dem Endpunkt BMI (z-Score) handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der sich aus den Endpunkten Körpergröße und Körpergewicht zusammensetzt, die Beide in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Endpunktes BMI (z-Score) wird daher verzichtet.

Validität

Die Endpunkte „Körpergröße (z-Score)“ und Körpergewicht (z-Score) werden als valide eingeschätzt. Zu beachten ist eine Doppelerfassung von Gewichtszunahme, UE von besonderem Interesse sowie als Sicherheitsendpunkt Körpergewicht (z-Scores).

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24)

Studienvisite Endpunkt	Screening (Tag -33 bis -2)	Baseline (Tag -1)	Woche 2	Woche 6	Woche 12	Woche 18	Woche 24
Todesfälle ¹⁾				x			
TTSTAND	x	x		x	x		x
TTRW	x	x			x		x
TTCLIMB	x	x			x		x
6MWT	x	x			x		x
PODCI ²⁾	x						x
Unerwünschte Ereignisse				x			
Körperhöhe	x				x		x
Körpergewicht	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Über die Sicherheit erhoben

²⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat-(ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten.
- Modified Intention-to-Treat (mITT)-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) erhalten haben mit mindestens einer Datenerhebung zur Wirksamkeit zu einem Zeitpunkt nach Baseline.
- Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während Behandlungsphase 1 (Woche 24) erhalten haben.

Datenschnitte

Interimsanalysen waren nicht vorgesehen.

In den Studienunterlagen konnten keine Angaben zum Zeitpunkt des Datenschnitts identifiziert werden. Die Auswertung gemäß der Statistik-Output-Dateien wurde am 06. April 2022 durchgeführt. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) [4] wurde die Datenbank am 17. November 2021 geschlossen.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Gemäß SAP waren für die primäre Analyse der Endpunkte folgende Subgruppen präspezifiziert:

- Abstammung (kaukasisch vs. andere)
- Geographische Region (USA vs. Europa)
- Alter zu Baseline (≤ 5 vs. > 5 Jahre)
- Alter zu Baseline (≤ 6 vs. > 6 Jahre)
- TTSTAND (≤ 5 vs. > 5 s)

Es zeigten sich keine relevanten Subgruppeninteraktionen in Studie VB15-004.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Auswertung der Endpunkte „TTSTAND“ und „6MWT“ anhand der ITT-Population war als Sensitivitätsanalyse für den Vergleich von Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Placebo präspezifiziert. Der pU legt post hoc mit dem Dossier Modul 4 für den Vergleich Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75mg/kg/tgl. Analysen für die Endpunkte „TTSTAND“, „6MWT“ und „PODCI“ (Gesamtscore und 4 Subskalen) anhand der ITT-Population vor. Analysen für die Sicherheitsendpunkte Körpergewicht (z-Scores) und Körperhöhe (z-Scores) wurden, wie im SAP präspezifiziert, anhand der Safety-Population durchgeführt. Für die Endpunkte „TTRW“ und „TTCLIMB“ lagen keine Auswertungen vor.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „6MWT“

- Auswirkungen der COVID-19-Pandemie (mITT-Population)
 - Fehlende oder verspätete Erhebung (mind. 21 Tage vor oder nach der eigentlichen Studienvisite) werden als fehlend definiert. Falls keine Begründung für die fehlende/verspätete Visite vorliegt, wird COVID-19 als Grund angegeben. Fehlende Daten werden katalogisiert entweder als fehlend aufgrund von COVID-19 oder fehlend aus anderen Gründen. Sofern alternative Erhebungsmethoden angewandt wurden, wurden diese als nicht-fehlend definiert.
- Primäre Analyse mittels MMRM:
 - Auswirkungen von fehlenden Daten anhand imputierter Werte („Missing-at-Random“ (MAR) - Annahme)

- Randomisierte Patienten ohne fehlende Werte zu Baseline (Subpopulation der ITT-Population)
- Randomisierte Patienten ohne fehlende Werte zu Baseline und mindestens einen post-Baseline-Wert (mITT-Population)
- Randomisierte Patienten ohne fehlende Werte zu allen Visiten

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Eine multiple Imputation wurde für die primäre Analyse mittels MMRM (EMA-Analyse) nur für die Endpunkte „TTSTAND“ und „6MWT“ präspezifiziert. Diese bestand aus den folgenden Schritten:

1. Imputation aller intermittierenden fehlenden Daten mit multipler Imputation (MI) unter Annahme von MAR, um einen Datensatz mit monotoner Struktur fehlender Daten zu generieren mittels Markov Chain Monte Carlo Ansatz. Es wurden 1000 Datensätze generiert. Alter wurde als Stratifizierungsfaktor in das Model aufgenommen.
2. Auf der Grundlage des in Schritt 1 erzeugten Datensatzes: Imputation aller monotonen fehlenden Daten mit multipler Imputation (MI) unter der Annahme von MAR, um einen Datensatz ohne fehlende Daten zu erzeugen
3. Auf der Grundlage des in Schritt 2 erzeugten Datensatzes (ohne fehlende Daten): alle Visiten mit monotonen fehlenden Daten, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind, werden als fehlend zurückgesetzt
4. Auf der Grundlage des in Schritt 3 erzeugten Datensatzes: Imputation der verbleibenden monotonen fehlenden Daten (nicht auf COVID-19 zurückzuführen) mit multipler Imputation unter Annahme von „Missing-not-at-random“ (Copy-Reference-Imputation)
5. Auf der Grundlage des in Schritt 4 erzeugten Datensatzes: Analyse der imputierten Daten unter Verwendung der für die „Restricted Maximum Likelihood“ (REML) -basierten MMRM, der 1000 generierten imputierten Datensets. Die Analyse mittels MMRM beinhaltet die für die primäre Auswertung vorgesehenen Annahmen
6. Kombination der Ergebnisse aus den in Schritt beschriebenen Analysen mittels MMRM zur Ermittlung des Effektschätzers inklusive 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und p-Werten zum Behandlungsende 1 (Woche 24)

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Gemäß SAP waren Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte anhand der mITT-Population vorgesehen sowie Sensitivitätsanalysen anhand der ITT-Population. In der Nutzenbewertung werden hingegen die Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten anhand der ITT-Population und zu den Sicherheitsendpunkten, anhand der Safety-Population, dargestellt.

Als primäre Analyse der kontinuierlichen Variablen (u. a. TTSTAND, 6MWT, Körpergröße (z-Scores) war eine Auswertung mittels MMRM, adjustiert nach, Studienwoche (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, Wert zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) vorgesehen. Für die FDA sollte die primäre Analyse anhand der beobachteten Werte (FDA-Analyse), für die EMA die primäre Analyse anhand imputierter Werte (EMA-Analyse), durchgeführt werden. Der pU reicht für die Endpunkte „TTSTAND“ und „6MWT“ Auswertungen mit imputierten (EMA-Analyse) bzw. beobachteten Daten (FDA-Analyse) ein. Es werden die Ergebnisse der primären Analyse mit imputierten Daten, gemäß den Anforderungen der EMA, in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Für den Endpunkt „PODCI“ (globaler Funktionsscore und die 4 Subskalen) wurden post hoc Responderanalysen für eine Responseschwelle um mind. 15% beschrieben. Im Dossier Modul 4

wird z.T. von einer Responseschwelle von genau 15% berichtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Responseschwelle um mind. 15% mitumfasst ist.

Für die Sicherheitsendpunkte Körpergröße und Körpergewicht waren präspezifiziert nur Auswertungen mittels MMRM anhand der beobachteten Daten (FDA-Analyse) vorgesehen. Die beschriebenen Analysen werden als adäquat angesehen.

Gemäß SAP war für die Sicherheitsendpunkte eine deskriptive Auswertung vorgesehen. Für das Dossier Modul 4 wurden post hoc für die Endpunkte das relative Risiko (RR), die 95 % - Konfidenzintervalle und die zugehörigen p-Werte berechnet. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte konnten keine Angaben zum stat. Modell zur Berechnung des relativen Risikos identifiziert werden sowie inwiefern eine Adjustierung nach dem Stratifizierungsmerkmal Alter (<6; ≥6 Jahre) vorgesehen war. Für die Wirksamkeitsendpunkte wird die Berechnung des p-Werts mittels Fischer-Exakt-Test berichtet. Für die Sicherheitsendpunkte ist die Berechnung des p-Wertes unklar.

Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie VB15-004

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
VB15-004	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Unklar ¹⁾²⁾	Unklar

¹⁾ Es werden für die gesamte Studienpopulation (inklusive Patienten, mit Erhalt der nicht zulassungskonformen Dosierung von Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl.) alle randomisierten Patienten (N = 121) beider Behandlungsphasen Protokollabweichungen beschrieben, jedoch fehlt eine deskriptive Auswertung separat jeweils für die Behandlungsarme zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24). Die Darstellung erfolgt im Studienbericht individuell auf Patientenebene. Eine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotentials kann daher nicht vorgenommen werden.

²⁾ Folgende Protokollverletzungen werden beschrieben: u. a. Randomisierung, ohne vorherigen Nachweis der Eignung an Teilnahme an der Studie (n = 15 (12,7 %) der Safety-Population (N = 118)), bei 6 dieser Patienten waren die Ein-/Ausschlusskriterien auch bis zum Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation nicht nachweisbar (häufigste Ursache: keine Varizellen-Immunität), dass führte bei 2 Patienten zum Ausschluss der Studie. Obwohl nur wenige Ereignisse beschrieben werden, kann eine Beurteilung des Einflusses auf das Verzerrungspotential aufgrund der unklaren Behandlungszuteilung der Patienten nicht vorgenommen werden.

Abkürzungen: IXRS: Interactive Voice / Web Response System; TTSTAND: Time-to-Stand-Test

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Für die Endpunkte „TTRW“ und „TTCLIMB“ kann aufgrund fehlender Angaben zu Effektschätzern eine Bewertung des Verzerrungspotentials nicht vorgenommen werden.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie VB15-004 - Behandlungsphase 1 (Woche 24)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Mortalität	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
TTSTAND	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
6MWT	Ja	Nein ²⁾	Nein	Nein	Hoch
PODCI	Ja	Ja	Nein	Unklar ³⁾	Unklar
Sicherheit					
Sicherheit	Ja	Ja ¹⁾	Unklar ⁴⁾	Unklar ³⁾⁵⁾	Unklar
Körperhöhe (z-Scores)	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Körpergewicht (z-Scores)	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Safety-Population (definiert als alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben): Vamorolon 6,0mg/kg tgl.: N = 28 und Prednison 0,75mg/kg/tgl. N = 31).

²⁾ Eine Erhebung des 6MWT war nur beim Absolvieren des TTRW (10m-Gehstrecke) ≤ 25 s möglich, wodurch nicht die gesamte ITT-Population umfasst ist. Patienten mit eingeschränktem Gehvermögen sind ausgeschlossen (Anteil an Patienten, die das Kriterium ≤ 25 s erfüllten zu Woche 24 in beiden Behandlungsarmen jeweils ca. 70 %). Der 6MWT wird bei gehfähigen Patienten eingesetzt, jedoch ist die Rationale für einen Ausschluss von Patienten mit einem TTRW-Ergebnis von > 25 s unklar. Die Auswertung mittels MMRM wurde mit imputierten Daten (EMA-Analyse) anhand der ITT-Population durchgeführt (Vamorolon vs. Prednison: LS-Differenz zwischen den Behandlungsarmen 34,50 [95%-KI: 6,44; 62,55], p-Wert: 0,016). Sensitivitätsanalysen u. a. anhand beobachteter Werte zeigen jedoch vergleichbare Ergebnisse (ITT-Population, FDA-Analyse: Vamorolon vs. Prednison: LS-Differenz zwischen Behandlungsarmen 41,20 [95%-KI: 13,33; 69,08], p-Wert: 0,0038). Jedoch ist bei der EMA-Analyse der Umgang mit fehlenden Werten von Patienten mit TTRW > 25 s (ca. 30 % der ITT-Population), davon im Vamorolon-Arm zu Baseline bei 4 Patienten (ca. 12 % fehlend)). Das Verzerrungspotential wird aufgrund der unklaren Rationale zum Ausschluss von Patienten mit einem Schwellenwert von TTRW > 25 s sowie dem Umgang mit den daraus resultierenden fehlenden Werten bei der Auswertung mittels MMRM (EMA-Analyse) in Bezug auf die ITT-Population (ca. 30% in beiden Behandlungsarmen) als hoch angesehen.

³⁾ Es konnten keine Informationen welches Model zur Berechnung des relativen Risikos angewandt wurde und inwiefern eine Adjustierung für das Stratifizierungsmerkmals Alter (<6 ; ≥ 6 Jahre) vorgesehen war.

⁴⁾ Bei den UE werden Ereignisse der Grunderkrankung herausgerechnet. Eine Beschreibung der Symptome bzw. ein systematisches Vorgehen zur Auswahl der Ereignisse liegen nicht vor.

⁵⁾ Es ist unklar, wie der p-Wert für die Sicherheitsendpunkte berechnet wurde.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.5 Indirekter Vergleich

Die Studie VB15-004 umfasste 2 Behandlungsphasen. In Behandlungsphase 1 erhielten Patienten in den zwei Interventionsarmen Vamorolon in zwei Dosierungen (6,0mg/kg/tgl. oder 2,0mg/kg/tgl) und in den verbleibenden Kontrollarmen Prednison 0,75mg/kg/tgl. oder Placebo. Nach Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) sollten alle Patienten der Kontrollarme ab

Beginn der Behandlungsphase 2 (bis Woche 48) den neuen Wirkstoff Vamorolon 2,0mg/kg/tgl. oder 6,0mg/kg/tgl. erhalten. Um einen Vergleich der Langzeitdaten der Studie VB15-004 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon mit Glukokortikoiden zu ermöglichen, wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses der EMA ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die ursprünglich in Behandlungsphase 1 startende Interventionsgruppe Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. (N = 30) wurde zum Ende der Behandlungsphase 2 der Studie VB15-004 mit zwei der insgesamt drei Behandlungsgruppen der Studie FOR-DMD verglichen wurde.

Ähnlich wie die Studie VB15-004, handelt es sich bei der Studie FOR-DMD um eine randomisiert, doppelblinde, multizentrisch kontrollierte Studie bei der 196 kortikosteroid-naive Patienten im Alter zwischen 4-7 Jahren mit DMD eingeschlossen wurden zur Untersuchung von drei Kortikosteroid-Dosierungsschemas. Die für den indirekten Vergleich in Frage kommenden Behandlungsgruppen der Studie FOR-DMD waren die Gruppen Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N = 65) und Deflazacort 0,9mg/kg/tgl. (N = 65). Der dritte Behandlungsarm Prednison 0,75 mg/kg/tgl. intermittierend für 10 Tage (N = 65) wurde für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt. Die Studiendauer der FOR-DMD betrug 36-60 Monate. Studienende war vorgesehen, sobald der letzte eingeschlossene Patient 36 Monate die Studienmedikation erhielt.

Für den indirekten Vergleich war ein 2-stufiges Matching vorgesehen und war wie folgt definiert:

1. Stufe – Einschlusskriterien der Studie VB15-004

Bestätigte Diagnose einer DMD, Alter zwischen 4<7 Jahren, Gehfähigkeit vorhanden (gemäß Einschlusskriterien Studie VB15-004), TTSTAND (Durchführung ohne Hilfe)

2. Stufe – Propensity-Score-Matching auf Grundlage einer logistischen Regression adjustiert nach Alter zu Baseline, TTSTAND zu Baseline (Ausschluss von Patienten mit TTSTAND > 10 s als Ausschlusskriterium der Studie VB15-004), NSAA-Score zu Baseline, Körpergewicht (z-Score) zu Baseline, Körperhöhe (z-score) zu Baseline.

Das 2-stufige Matching wurde für folgende Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt: TTSTAND velocity, 6MWT, TTRW velocity, NSAA-Score., wobei für die vorliegende Nutzenbewertung der Endpunkt 6MWT in Betracht gezogen wird. Für die Endpunkte „TTRW“ und „TTSTAND“ lagen für die Studie VB15-004 keine Ergebnisse vor.

Für den indirekten Vergleich wurde folgende Anzahl an Patienten eingeschlossen: Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. (n = 27) vs. Prednison 0,75mg/kg/tgl. (n = 39) bzw. Deflazacort 0,9mg/kg/tgl. (n = 47).

Für die Sicherheitsendpunkte wurde ebenfalls ein indirekter Vergleich für folgende für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte angestrebt: Sicherheitsendpunkte (UE, SUE, schwere UE (Grad ≥ 2), UE zum Abbruch der Studie führend), UE von besonderem Interesse, Körperhöhe (z-Scores), Körpergewicht (z-Scores).

Es wurden für die Sicherheitsendpunkte die Kriterien der ersten Stufe des, für die Wirksamkeitsendpunkte definierten Matching, angewandt. Ein zweistufiges Verfahren wurde hingegen nicht durchgeführt. Eingeschlossen wurden: Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. (n = 28) vs. Prednison 0,75mg/kg/tgl. (n = 50) bzw. Deflazacort 0,9mg (n = 56).

Der indirekte Vergleich wird in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Es konnte keine systematische Recherche nach Studien, die als externe Kontrolle geeignet sind, identifiziert werden. Die Auswahl an Confounder wird nicht beschrieben. s

Um die Vergleichbarkeit der Erhebung der Endpunkte beurteilen zu können, fehlen Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte „TTSTAND“, „6MWT“ und „TTRW“ in der Studie FOR-DMD.

Für die Sicherheitsendpunkte, wurde anders als bei den Wirksamkeitsendpunkte, anstelle des 2-stufigen Propensity-Score-Matching, nur die erste Stufe durchgeführt (Matching anhand der Einschlusskriterien der Studie VB15-004). Für das von den Wirksamkeitsendpunkte abweichende Vorgehen, konnten keine Gründe identifiziert werden. Auf Basis des einstufigen Matchings kann nicht von einer ausreichenden Kontrolle der Strukturungleichheit zwischen beiden Studien ausgegangen werden.

In den eingereichten Unterlagen werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs, inklusive 2-stufigen Propensity-Score-Matching zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten beschrieben. Es sind jedoch nur unzureichend Informationen zur Güte des indirekten Vergleichs, wie Angaben zur Überlappung der Propensity Scores der zu vergleichenden Gruppen beim 2-stufigen Matching oder auch zur Überprüfung der Robustheit des Verfahrens verfügbar (u. a. Sensitivitätsanalysen).

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Es werden die Ergebnisse der Studie VB15-004 zu Woche 24 für den Vergleich Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75 mg/kg/tgl. dargestellt. Die Ergebnisse zu Woche 24 für den Vergleich Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. gegenüber Placebo werden ergänzend im Anhang dargestellt.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 9 sind die Studiencharakteristika der Studie VB15-004 für die Behandlungsphase 1 (Woche 24) dargestellt.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie VB15-004, verblindete Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population¹⁾

Studie VB15-004 Allgemeine Angaben	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31
Randomisierte Patienten ¹⁾²⁾ , n (%)	30	31
mITT-Population ¹⁾ , n (%)	28 (93,3)	31 (100)
Safety-Population ¹⁾ , n (%)	28 (93,9)	31 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	0 (0,0)	1 (3,2)
Aufgrund von UE	0 (0,0)	1 (3,2)
Abbruch der Studie während der Behandlungsphase 1, n (%)		
Entzug Einverständniserklärung durch Erziehungsberechtigten	2 (6,7)	1 (3,2)
UE	1 (3,3)	0 (0,0)
Entscheidung Ärztin/Arzt	0 (0,0)	1 (3,2)
Andere	1 (3,3)	0 (0,0)
Mediane Behandlungsdauer Tage (min; max)	168,0 (122,0; 178,0)	168,0 (50,0; 182,0)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Entspricht der ITT-Population

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 10 sind die Patientencharakteristika der Studie VB15-004 für die ITT-Population dargestellt. Die Charakteristika sind zwischen beiden Populationen vergleichbar.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population

Studie VB15-004 Charakterisierung der Studienpopulation	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	5,43 (0,913)	5,54 (0,855)
Median (min; max)	5,48 (4,1; 7,0)	5,34 (4,0; 7,0)
<i>Stratifizierungsmerkmal: Altersgruppe (Jahre)</i>		
< 6 / ≥ 6	k. A.	k. A.
<i>Ethnie</i>		
hispanisch oder Latino	1 (3,3)	0 (0,0)
nicht hispanisch oder Latino	29 (96,7)	31 (100)

Studie VB15-004 Charakterisierung der Studienpopulation	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Indigene aus Amerika/Alaska	0 (0,0)	1 (3,2)
asiatisch	3 (10,0)	3 (9,7)
schwarz/afroamerikanisch	1 (3,3)	0 (0,0)
kaukasisch/weiß	24 (80,0)	25 (80,6)
unklar	0 (0,0)	0 (0,0)
mehrere	2 (6,7)	2 (6,5)
<i>Region, n (%)</i>		
USA (einschl. Kanada/Australien)	11 (36,7)	12 (38,7)
Europa (einschl. Israel)	19 (63,3)	19 (61,3)
<i>Vorherige Diagnosen/Prozeduren (SOC ≥ 10 %), n (%)</i>		
Patienten mit vorherigen Diagnosen / Prozeduren	19 (63,3)	24 (77,4)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	4 (13,3)	3 (9,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (16,7)	6 (19,4)
Erkrankungen des Auges	3 (10,0)	2 (6,5)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (10,0)	4 (12,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (10,0)	5 (16,1)
Untersuchungen	4 (13,3)	5 (16,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (10,0)	3 (9,7)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (10,0)	4 (12,9)
Erkrankungen d. Atemwege, d. Brustraums u. Mediastinums	3 (10,0)	3 (9,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (16,7)	1 (3,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5 (16,7)	9 (29,0)
<i>Vorhergehende Medikation (Inzidenz ≥ 10 %), n (%)</i>		
Mind. eine vorhergehende Medikation erhalten	22 (73,3)	25 (80,6)
Glukokortikoide	3 (10,0)	2 (6,5)
Multivitamine, rein	7 (23,3)	6 (19,4)
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Ja	25 (83,3)	28 (90,3)
Anilide	8 (26,7)	11 (35,5)
<i>Nicht erlaubte Begleitmedikation, n (%)</i>		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydrocortison	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Monate seit Auftreten der ersten DMD-Symptome</i>		
n	29	31
MW (SD)	39,1 (18,45)	37,8 (17,25)
Median (min; max)	35,0 (7; 68)	40,0 (3; 65)
<i>Körperhöhe (cm)</i>		
n	30	31
MW (SD)	107,8 (7,3)	110,8 (6,5)
Median (min; max)	108,0 (96,0; 126,5)	111,0 (99,0; 121,0)
<i>Körperhöhe (z-Scores)</i>		
n	30	31
MW (SD)	-0,9 (1,1)	-0,4 (1,0)
Median (min; max)	-0,9 (-3,5; 1,0)	-0,6 (-2,2; 1,9)
<i>Körpergewicht (kg)</i>		
n	30	31
MW (SD)	19,4 (3,3)	20,7 (2,6)
Median (min; max)	18,5 (14,5; 28,7)	21,0 (15,8; 25,0)

Studie VB15-004 Charakterisierung der Studienpopulation	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31
<i>Körpergewicht (z-Scores)</i>		
n	30	31
MW (SD)	-0,2 (1,1)	0,3 (0,9)
Median (min; max)	0,04 (-3,1; 1,3)	0,4 (-1,6; 2,0)
<i>BMI (kg/m²)</i>		
n	30	31
MW (SD)	16,6 (1,4)	16,8 (1,3)
Median (min; max)	16,5 (14,3; 20,7)	16,8 (14,7; 20,0)
<i>BMI (z-Scores)</i>		
n	30	31
MW (SD)	0,7 (0,8)	0,9 (0,8)
Median (min; max)	0,7 (-1,0; 2,3)	0,9 (-0,6; 2,7)
<i>Baseline-TTSTAND (Sekunden), n (%)</i>		
n	28	31
MW (SD)	6,0 (2,0)	4,9 (1,51)
Median (min; max)	5,7 (3,3; 10,8)	4,4 (2,8; 9,6)
<i>6MWT-Distanz (Meter)</i>		
n	26	31
MW (SD)	312,5 (56,2)	343,3 (55,8)
Median (min; max)	328,5 (195,0; 425,0)	350,0 (232,0; 465,0)

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; BMI: Body-Mass-Index; DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; TTSTAND: Time-to-Stand-Test

Protokollverletzungen

Der pU beschreibt im Studienbericht der Studie VB15-004 für die beiden Behandlungsphasen gemeinsam relevante Protokoll- sowie COVID-19 - abhängige Protokollverletzungen für die gesamte Studienpopulation. Es liegen Informationen für die gesamte Studienpopulation (inklusive der Behandlungsgruppe mit der nicht-zulassungskonformen Dosierung von Vamorolon 2,0mg/kg/tgl.) auf Patientenebene vor. Eine zusammenfassende deskriptive Auswertung der Behandlungsphase 1 (Woche 24) für jede Behandlungsgruppe konnte nicht identifiziert werden.

Protokollabweichungen traten bei 29 (24,0%) der 121 randomisierten Patienten auf. Folgende Protokollabweichungen (mind. 10% der ITT- oder Safety-Population), werden beschrieben:

- Nicht-sachgemäßer Einwilligungsprozess (n = 21 (17,4%) der 121 randomisierten Patienten): u. a. Verwendung einer nicht mehr gültigen Einwilligungserklärung (n = 2 (1,7%)). Es wurden jedoch keine studienspezifischen Aktivitäten vor Erteilung der Einwilligung durchgeführt.
- Randomisierung, ohne dass die Ein-/Ausschlusskriterien adäquat erfüllt wurden (n = 15 (12,7%) der Safety Population (N = 118)): Ein-/Ausschlusskriterien bis zum Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation nicht erfüllt (n = 6 (5,1%)), führte bei 2 Patienten (1,7%) zum Ausschluss der Studie bzw. bei einem Patienten (0,8 %) zum Ausschluss aus den Patientenpopulationen.
- Erhalt nicht erlaubter Begleitmedikation (n = 14 (11,9 %) der Safety-Population (N = 118)): u. a. orale Glukokortikoide (n = 3 (2,5 %)).

- Auf die COVID-19-Pandemie zurückzuführen (n = 81 (68,6 %) der Safety-Population (N = 118)): u. a. Erhebung des Endpunkts „TTSTAND“ zu Woche 24 um 6 bzw. 14 Tage verzögert (n = 2 (1,7%)). Die Erhebung fand während der Austitrationsphase statt.

Begleitmedikation

In Tabelle 11 ist die Begleitmedikation der Behandlungsphase 1 (zu Woche 24) der Studie VB15-004 für die Behandlungsarme Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. und Prednison 0,75mg/kg/tgl. dargestellt. Im Behandlungsarm Prednison 0,75mg/kg/tgl. war der Anteil an Patienten, die Ascorbinsäurederivate erhielt höher als im Interventionsarm (Intervention: n = 1 (3,3%) vs. Kontrolle: n = 6 (19,4%)).

Anhand der in der Studie VB15-004 für die Behandlungsphase 1 (zu Woche 24) dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

*Tabelle 11: Begleitmedikation (mind. 10 % je Behandlungsarm) in der Studie VB15-004
Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population*

Studie VB15-004 Begleitmedikation (mind. 10 % je Behandlungsarm) ATC-Klassifizierung	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 n (%)
<i>Mind. eine begleitende Therapie zu Studienbeginn</i>	25 (83,3)	28 (90,3)
Anilide	8 (26,7)	11 (35,5)
Ascorbinsäure	1 (3,3)	6 (19,4)
Glucocorticoide	3 (10,0)	0 (0,0)
Influenzaimpfung	3 (10,0)	6 (19,4)
Multivitamine	7 (23,3)	7 (22,6)
Osmotisch wirkende Laxanzien	2 (6,7)	4 (12,9)
Propionsäure-Derivate	4 (13,3)	3 (9,7)
Vitamin D und Analoga	18 (60,0)	22 (71,0)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ITT: Intention-to-Treat

3.2 Mortalität

Es traten keine Todesfälle während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Studie VB15-004 auf.

3.3 Morbidität

Aufstehdauer (TTSTAND)

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Aufstehdauer“ (TTSTAND) zu Woche 24 der Studie VB15-004 für den Vergleich von Vamorolon gegenüber Prednison anhand der ITT-Population mittels MMRM-Analyse imputierter Daten (EMA-Analyse) dargestellt.

Sensitivitätsanalysen anhand der beobachteten Werte (FDA-Analyse) anhand der ITT-/mITT-Population bzw. imputierter Daten anhand der mITT-Population (EMA-Analyse), zeigten vergleichbare Ergebnisse an.

Tabelle 12: TTSTAND (Sekunden); MMRM (EMA-Analyse); Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population

Studie VB15-004 TTSTAND	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31
<i>Baseline</i> n (%) ¹⁾ MW (SD)	28 (93,3) 5,97 (1,99)	31 (100) 4,92 (1,51)
<i>Woche 24</i> n (%) ¹⁾ MW (SD)	27 (90,0) -1,23 (1,58)	30 (96,8) -1,13 (1,39)
<i>Woche 24 – LS means-Differenz gegenüber Baseline</i> n (%) ²⁾ LS means (SE) ³⁾	30 (100) -0,89 (0,37)	31 (100) -1,24 (0,35)
LS means Differenz [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾	0,36 [-0,63, 1,34]; 0,480	

¹⁾ Anzahl an verfügbaren Daten

²⁾ Imputierte Daten auf Grundlage einer multiplen Imputation (siehe „Statistische Methoden“ Abschnitt 2.4)

³⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2.0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6.0 mg/kg/tgl., Prednison 0.75 mg/kg/tgl. oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, TTSTAND zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standard error (Standardfehler); REML: Restricted Maximum Likelihood; TTSTAND: Time-to-Stand-Test

Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m (Time-to-Run/Walk-Test)

Es liegen keine Ergebnisse für den Endpunkt TTRW (Sekunden) vor.

Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB)

Es liegen keine Ergebnisse für den Endpunkt „TTCLIMB“ (Sekunden) vor.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT zu Woche 24 der Studie VB15-004 für den Vergleich von Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75 mg/kg/tgl. anhand der mittels MMRM und imputierter Daten (EMA-Analyse) anhand der ITT-Population dargestellt.

Sensitivitätsanalysen mittels MMRM und beobachteter Werte (FDA-Analyse) anhand der ITT-/mITT-Population bzw. imputierter Daten anhand der mITT-Population (EMA-Analyse), zeigten vergleichbare Ergebnisse an.

Tabelle 13: 6MWT (Meter); MMRM (EMA-Analyse) in der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population

Studie VB15-004 6MWT¹⁾	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ MW (SD)	26 (86,7) 312,5 (56,19)	31 (100) 343,3 (55,84)

Studie VB15-004 6MWT¹⁾	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31
<i>Woche 24</i> n (%) ²⁾ MW (SD)	21 (70,0) 355,9 (50,92)	22 (71,0) 395,5 (57,32)
<i>Woche 24 – LS mean Differenz gegenüber Baseline</i> n (%) ³⁾ LS mean (SE) ⁴⁾	30 (100) 24,13 (10,28)	31 (100) 43,26 (9,78)
LS means Differenz [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾	-19,14 [-44,78, 6,51]; 0,144	

¹⁾ Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn die Ergebnisse des TTRW ≤ 25 s betragen.

²⁾ Anzahl an verfügbaren Daten

³⁾ Imputierte Daten auf Grundlage einer multiplen Imputation siehe „Statistische Methoden“ Abschnitt 2.4)

⁴⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl., Prednison 0.75 mg/kg/tgl., oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung \times Visite, 6MWT zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥ 6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; m: Meter; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert, REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; TTRW: Time-to-Run /Walk

Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) – ergänzend dargestellt

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Studie VB15-004 der Responderanalyse für eine Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 15 % für den Endpunkt „PODCI“ zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) für den Vergleich von Vamorolon gegenüber Prednison anhand der ITT-Population dargestellt.

Tabelle 14: PODCI; Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 15\%$ ¹⁾ in der Studie VB15-004: Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population

Studie VB15-004 PODCI²⁾	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75mg/kg/tgl. N = 31	Relatives Risiko [95%-KI]³⁾; p-Wert⁴⁾
Globale Funktionsskala⁵⁾ (35 Items) – Standardisierter Score (0–100 Punkte)			
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	26 (86,7) 1,85 (0,43)	31 (100) 1,86 (0,38)	
<i>Woche 24 – Verbesserung um ≥ 15 %</i> Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	24 (80,0) 1 (4,2)	30 (96,8) 2 (6,7)	0,63 [0,06; 6,49]; 0,694
<i>Woche 24 – Verschlechterung um ≥ 15 %</i> Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	24 (80,0) 0 (0,0)	30 (96,8) 6 (20,0)	0,10 [0,01; 1,61]; 0,103
Subskala: Obere Extremitäten / Körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items) – Standardisierter Score (0–100 Punkte)			
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	28 (93,3) 76,5 (16,4)	31 (100) 72,7 (16,4)	

Studie VB15-004 PODCI²⁾	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Prednison 0,75mg/kg/tgl. N = 31	Relatives Risiko [95%-KI]³⁾; p-Wert⁴⁾
<i>Woche 24 – Verbesserung um $\geq 15\%$</i>			
Verfügbare Daten, n (%)	27 (90,0)	30 (96,8)	0,25 [0,06; 1,04];
Ereignisse, n (%)	2 (7,4)	9 (30,0)	0,057
<i>Woche 24 – Verschlechterung um $\geq 15\%$</i>			
Verfügbare Daten, n (%)	27 (90,0)	30 (96,8)	1,48 [0,36; 6,03];
Ereignisse, n (%)	4 (14,8)	3 (10,0)	0,583
Subskala: Transfer/Basismobilität (11 Items) - standardisierter Score (0-100 Punkte)			
<i>Baseline</i>			
n (%)	28 (93,3)	31 (100)	
MW (SD)	81,2 (13,3)	84,1 (11,0)	
<i>Woche 24 – Verbesserung um $\geq 15\%$⁶⁾</i>			
Verfügbare Daten, n (%)	27 (90,0)	30 (96,8)	0,28 [0,03; 2,33];
Ereignisse, n (%)	1 (3,7)	4 (13,3)	0,238
<i>Woche 24 – Verschlechterung um $\geq 15\%$⁶⁾</i>			
Verfügbare Daten, n (%)	27 (90,0)	30 (96,8)	1,11 [0,07; 16,91];
Ereignisse, n (%)	1 (3,7)	1 (3,3)	0,940
Subskala: Sport/physikalische Funktion (13 Items) - standardisierter Score (0-100 Punkte)			
<i>Baseline</i>			
n (%)	26 (86,7)	31 (100)	
MW (SD)	52,8 (17,9)	61,5 (17,8)	
<i>Woche 24 – Verbesserung um $\geq 15\%$</i>			
Verfügbare Daten, n (%)	24 (80,0)	30 (96,8)	0,56 [0,19; 1,59];
Ereignisse, n (%)	4 (16,7)	9 (30,0)	0,272
<i>Woche 24; Verschlechterung um $\geq 15\%$</i>			
Verfügbare Daten, n (%)	24 (80,0)	30 (96,8)	0,63 [0,17; 2,24];
Ereignisse, n (%)	3 (12,5)	6 (20,0)	0,471
Subskala: Schmerz/Wohlbefinden (3 Items) – standardisierter Score (0-100 Punkte)			
<i>Baseline</i>			
n- verfügbare Daten (%)	28 (93,3)	31 (100)	
MW (SD)	84,1 (18,1)	74,9 (15,8)	
<i>Woche 24 – Verbesserung um $\geq 15\%$</i>			
Verfügbare Daten, n (%)	27 (90,0)	30 (96,8)	0,48 [0,14; 1,66];
Ereignisse, n (%)	3 (11,1)	7 (23,3)	0,244
<i>Woche 24 – Verschlechterung um $\geq 15\%$</i>			
Verfügbare Daten, n (%)	27 (90,0)	30 (96,8)	1,56 [0,56; 4,33];
Ereignisse, n (%)	7 (25,9)	5 (16,7)	0,397

¹⁾ Gemäß den Ergebnistabellen des Dossiers Modul 4 werden Ergebnisse der Responderanalysen um eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um genau 15% angegeben. Auf Grundlage der berichteten Ergebnisse erscheint eine Auswertung mit einem Responsekriterium um $\geq 15\%$ als plausibel.

²⁾ Niedrigere Werte weisen auf eine größere Beeinträchtigung hin.

³⁾ Das relative Risiko [95%-KI] wurde post hoc berechnet. Es konnten keine Angaben zum Analyseverfahren identifiziert werden.

⁴⁾ Der p-Wert wurde post hoc mittels Fischer-Exakt-Tests berechnet.

⁵⁾ Die globale Funktionsskala (35 Items) wird als Mittelwert aus den Subskalen „Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit“, „Transfer/Basismobilität“, „Sport/physikalische Funktion“, „Schmerz/Wohlbefinden“ gebildet. Niedrigere Werte weisen auf eine größere Beeinträchtigung hin.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert, PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; tgl.: täglich

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Es werden die Ergebnisse zur Sicherheit der Studie VB15-004 zu Woche 24 für den Vergleich Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. vs. Prednison 0,75 mg/kg/tgl. dargestellt. Die medianen Beobachtungszeiten der beiden Behandlungsarme waren mit 168 Tagen ähnlich.

Gemäß SAP war vorgesehen, dass Anzeichen und Symptome einer DMD nicht als UE erfasst wurden, außer diese waren in der Art und Schwere unerwartet für den Krankheitsverlauf. Eine vollständige Beschreibung der Ereignisse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Somit kann nicht beurteilt werden, ob die Auswertung der Sicherheitsendpunkte unter Nicht-Berücksichtigung der Ereignisse der Grunderkrankung adäquat erfolgte.

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Studie VB15-004, Safety-Population

Patienten mit mindestens einem ...	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Prednison 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾
UE (ergänzend dargestellt) ³⁾	25 (89,3)	26 (83,9)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ³⁾	0 (0,0)	1 (3,2)	0,37 [0,02; 8,68] 0,535
SUE ⁴⁾	0 (0,0)	0 (0,0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ³⁾	0 (0,0)	1 (3,2) ⁵⁾	0,37 [0,02; 8,68] 0,535

¹⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc berechnet. Gemäß Dossier Modul 4 wurden das relative Risiko mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen. Eine Angabe zum statistischen Analyseverfahren (bzw. zur Adjustierung nach dem Stratifizierungsmerkmal Alter) konnte nicht identifiziert werden.

²⁾ Es ist unklar, wie die Berechnung des p-Werts erfolgte.

³⁾ Die UE wurden ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung und bis zum letzten Studienbesuch des Patienten (Studienabschluss oder vorzeitiger Studienabbruch) erhoben.

⁴⁾ SUE wurden ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung und bis 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments erhoben.

⁵⁾ Ein Abbruch der Studienmedikation wurde bei einem Patienten aufgrund der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (PT „Persönlichkeitsänderung“) beobachtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie VB15-004 (Behandlungsphase 1: Woche 24);
Safety-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Vamorolon ¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Prednison ¹⁾ 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Endokrine Erkrankungen	8 (28,6)	7 (22,6)	1,27 [0,53 – 3,04] 0,5987
Cushing-Syndrom	8 (28,6)	7 (22,6)	1,27 [0,53 – 3,04] 0,5987
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts⁴⁾	9 (32,1)	8 (25,8)	1,25 [0,56 – 2,78] 0,5923
Erbrechen	4 (14,3)	2 (6,5)	2,21 [0,44 – 11,17] 0,3358
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (32,1)	11 (35,5)	0,91 [0,44 – 1,86] 0,7871
Infektion der oberen Atemwege ⁴⁾	2 (7,1)	4 (12,9)	0,55 [0,11 – 2,79] 0,4739
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (25,0)	5 (16,1)	1,55 [0,55 – 4,33] 0,4032
Sturz	3 (10,7)	4 (12,9)	0,83 [0,20 – 3,39] 0,7957
Untersuchungen	3 (10,7)	9 (29,0)	0,37 [0,11 – 1,23] 0,1042
Gewichtszunahme ⁴⁾	3 (10,7)	2 (6,5)	1,66 [0,30 – 9,23] 0,5620
Proteinurie	0 (0,0)	4 (12,9)	0,12 [0,01 – 2,18] 0,1529
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (17,9)	4 (12,9)	1,38 [0,41 – 4,65] 0,5991
Vitamin-D-Mangel	3 (10,7)	1 (3,2)	3,32 [0,37 – 30,12] 0,2859
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (10,7)	5 (16,1)	0,66 [0,17 – 2,53] 0,5488
Erkrankungen des Nervensystems	2 (7,1)	5 (16,1)	0,44 [0,09 – 2,10] 0,3056
Psychiatrische Erkrankungen	6 (21,4)	10 (32,3)	0,66 [0,28 – 1,59] 0,3588
Reizbarkeit ⁴⁾	3 (10,7)	1 (3,2)	3,32 [0,37 – 30,12] 0,2859
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (10,7)	0 (0,0)	7,72 [0,42 – 143,26] 0,1700
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (17,9)	5 (16,1)	1,11 [0,36 – 3,43] 0,8598

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Vamorolon¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 <i>n (%)</i>	Prednison¹⁾ 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 <i>n (%)</i>	Relatives Risiko [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (14,3)	9 (29,0)	0,49 [0,17 – 1,42] 0,1903

¹⁾ Die UE wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung bis zum letzten Studienbesuch des Patienten (Studienabschluss oder vorzeitiger Studienabbruch) erhoben.

²⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Gemäß pU wurde bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren bzw. ob Adjustierungen (u. a. zu Stratifizierungsmerkmalen) vorgenommen wurden, identifiziert werden. berechnet.

³⁾ Es ist unklar, wie die Berechnung des p-Werts erfolgte.

⁴⁾ UE von besonderem Interesse

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es sind keine SUE in den Behandlungsarmen Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. und Prednison 0,75mg/kg/tgl. während Behandlungsphase 1 (Woche 24) der Studie VB15-004 aufgetreten.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) trat nur ein schweres UE (Preferred Term „Aggression“) bei einem Patienten im Behandlungsarm Prednison 0,75mg/kg/tgl. auf

UE von besonderem Interesse

Tabelle 17: UE von besonderem Interesse in der Studie VB15-004 (Behandlungsphase 1: Woche 24); Safety-Population

Studie VB15-004 UE von besonderem Interesse	Vamorolon¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 <i>n (%)</i>	Prednison¹⁾ 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 <i>n (%)</i>	Relatives Risiko [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾
Mind. einem AESI	22 (78,6)	24 (77,4)	1,01 [0,77 – 1,33] 0,9150
Mind. ein AESI mit CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0,0)	1 (3,2)	0,37 [0,02; 8,68] 0,5351
Immunsuppression	9 (32,1)	12 (38,7)	k. A.
Nasopharyngitis	2 (7,1)	3 (9,7)	k. A.
Rhinitis	2 (7,1)	0 (0,0)	k. A.
Infektionen der oberen Atemwege	2 (7,1)	4 (12,9)	k. A.
Konjunktivitis	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Ohrinfektion	1 (3,6)	1 (3,2)	k. A.
Enterobiasis	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Pharyngitis	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Virale Infektion	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Eingeschränkte Heilung	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.



Studie VB15-004 UE von besonderem Interesse	Vamorolon ¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Prednison ¹⁾ 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Influenza	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Virale Infektion der Atemwege	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Cushingoide Merkmale	8 (28,6)	7 (22,6)	k. A.
Cushingoid	8 (28,6)	7 (22,6)	k. A.
Gastrointestinale Beschwerden	8 (28,6)	8 (25,8)	k. A.
Übelkeit	4 (14,3)	2 (6,5)	k. A.
Bauchbeschwerden	2 (7,1)	3 (9,7)	k. A.
Obere Bauchbeschwerden	2 (7,1)	3 (9,7)	k. A.
Diarrhö	2 (7,1)	2 (6,5)	k. A.
Konstipation	1 (3,6)	1 (3,2)	k. A.
Abdominale Distension	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Verhaltensprobleme	6 (21,4)	10 (32,3)	k. A.
Schwere Verhaltensprobleme	0 (0,0)	1 (3,2)	0,37 [0,02 – 8,68] 0,5351
Reizbarkeit	3 (10,7)	1 (3,2)	k. A.
Abnormales Verhalten	1 (3,6)	2 (6,5)	k. A.
Aggression	1 (3,6)	2 (6,5)	k. A.
Schwere Aggression	0 (0,0)	1 (3,2)	0,37 [0,02 – 8,68] 0,5351
Agitation	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Ängstlichkeit	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Veränderte Stimmungslage/Stimmungsschwankungen	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Schlafstörungen	1 (3,6)	1 (3,2)	k. A.
Stimmungsschwankungen	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Psychomotorische Hyperaktivität	0 (0,0)	3 (9,7)	k. A.
Gewichtszunahme⁴⁾	5 (17,9)	3 (9,7)	k. A.
Gewicht erhöht	3 (10,7)	2 (6,5)	k. A.
Erhöhter Appetit	2 (7,1)	1 (3,2)	k. A.
Diabetischer Zustand	1 (3,6)	3 (9,7)	k. A.
Dehydration	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Glykosyliertes Hämoglobin erhöht	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Hypertriglyceridämie	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Schub	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Haut/Haarveränderungen	1 (3,6)	4 (12,9)	k. A.
Hypertrichose	1 (3,6)	2 (6,5)	k. A.
Pruritus	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Trichotillomanie	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.

Studie VB15-004 UE von besonderem Interesse	Vamorolon ¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Prednison ¹⁾ 0,75 mg/kg/tgl. N = 31 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Bluthochdruck	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.
Erhöhter Blutdruck	0 (0,0)	1 (3,2)	k. A.

¹⁾ Die UE wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung bis zum letzten Studienbesuch des Patienten (Studienabschluss oder vorzeitiger Studienabbruch) erhoben.

²⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Gemäß pU wurde bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren bzw. ob Adjustierungen (u. a. zu Stratifizierungsmerkmalen) vorgenommen wurden, identifiziert werden. berechnet.

³⁾ Es ist unklar, wie die Berechnung des p-Wertes erfolgte.

⁴⁾ Zu beachten ist eine Doppelerfassung von Gewichtszunahme als UE von besonderem Interesse sowie als Sicherheitsendpunkt Körpergewicht (z-Scores).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

Körperhöhe (z-Scores)

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse zu Körperhöhe (z-Scores) dargestellt.

*Tabelle 18: Körperhöhe (z-Scores); MMRM (FDA-Analyse) in der Studie VB15-004
Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population*

Studie VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Prednison 0,75mg/kg/tgl N = 31 n (%)
Endpunkt Körperhöhe		
Baseline n (%) ¹⁾ MW (SD)	28 (93,3) -1,04 (1,05)	31 (100) -0,44 (1,03)
Woche 24 n (%) ¹⁾ MW (SD)	26 (86,7) -0,87 (1,05)	30 (96,8) -0,50 (0, 59)
Woche 24 – LS means Differenz gegenüber Baseline n (%) LS means (SE) ²⁾	26 (86,7) 0,13 (0,07)	30 (96,8) -0,09 (0,06)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] ²⁾ p-Wert ²⁾		0,22 [0,05, 0,39] 0,0127
Hedges' g [95%-KI]		0,65 [0,12; 1,19]

¹⁾ Anzahl an verfügbaren Daten

²⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz post hoc anhand eines REML-basierten MMRM anhand der beobachteten Werte (FDA-Analyse). Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl, Prednison 0,75 mg/kg/tgl., oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, Körperhöhe (z-Score) zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

Abkürzungen: FDA: Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert, REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Körpergewicht (z-Scores)

*Tabelle 19: Körpergewicht (z-scores), MMRM (FDA-Analysen); Studie VB15-004
Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population*

Studie VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Prednison 0,75mg/kg/tgl N = 31 n (%)
Endpunkt Körpergewicht¹⁾		
Baseline n (%) ²⁾ MW (SD)	28 (100) -0,32 (1,02)	31 (100) 0,25 (0,91)
Woche 24 n (%) ²⁾ MW (SD)	27 (96,4) 0,29 (1,11)	30 (96,8) 0,57 (1,01)
Woche 24 – LS means Differenz zu Baseline n (%) ²⁾ LS means (SE) ³⁾	27 (96,4) 0,59 (0,08)	30 (96,8) 0,33 (0,08)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] ³⁾ p-Wert ³⁾	0,27 [0,05; 0,48] 0,0177	
Hedges' g	k. A.	

¹⁾ Zu beachten ist eine Doppelerfassung von Gewichtszunahme als UE von besonderem Interesse sowie als Sicherheitsendpunkt Körpergewicht (z-Scores).

²⁾ Anzahl an verfügbaren Daten

³⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz post hoc anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl., Prednison 0.75 mg/kg/tgl., oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, Körpergewicht (z-score) zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet

Abkürzungen: FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert, REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Vamorolon

Vamorolon wird zur Behandlung der Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren angewandt. Gemäß EPAR handelt es sich hierbei um einen neuen Wirkstoff, der im vorliegenden Anwendungsgebiet 2023 zugelassen wurde [4]

Die zugelassene Dosierung beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich [16].

An der Studie VB15-004 nahmen männliche, gehfähige, mit Glukokortikoiden unbehandelte Patienten im Alter zwischen 4-7 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Dychenne Muskeldystrophie teil. Einschlusskriterium war ein Körpergewicht zwischen >13,0 kg und ≤39,9 kg zur Screening-Visite. Die Patienten waren im Median ca. 5,4 Jahre alt (min; max: 4,0-7,0) und das mediane Körpergewicht (kg) lag zwischen 18-21 kg (min; max: 14,3-26). Derzeit ist nur eine Teilpopulation von der Zulassung umfasst. Daten zu Patienten >7 Jahren und einem Körpergewicht >39,9kg sind derzeit nicht verfügbar.

Die Studienpopulation wurde in Europa bzw. USA rekrutiert (64% bzw. 36% der 121 randomisierten Patienten. Von einer Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen.

Bei dem Wirkstoff Vamorolon handelt es sich um ein dissoziatives Kortikosteroid, das selektiv an Glukokortikoidrezeptoren wirkt. Gemäß Leitlinien und Expertenmeinung erfolgt im Allgemeinen eine (nicht-) medikamentöse multidisziplinäre Therapie aller Patienten mit DMD, die eine Behandlung mit Glukokortikoiden bereits vor dem Auftreten von Funktionseinschränkungen im Alter ab 2 Jahren beinhalten kann [4]. Da von einer weitgehend regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, erfolgt eine zusätzliche Darstellung des Vergleichs gegenüber Placebo lediglich im Anhang.

4.2 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Bei der Studie VB15-004 handelt es sich um eine randomisiert, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.(N = 30) und 2,0 mg/kg/tgl. (N = 30) bei männlichen gehfähigen nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelten Patienten mit DMD zwischen 4 und 7 Jahren. Die Studie besteht aus 2 Behandlungsphasen mit insgesamt einer Studiendauer von 48 Wochen. Die Randomisierung der insgesamt 121 Patienten, stratifiziert nach Alter (≤6 Jahre vs. >6 Jahre), erfolgte in 6 Behandlungsarme 2:2:1:1:1:1 Jeweils 30 Patienten wurden in den Behandlungsarm Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. bzw. 2,0mg/kg/tgl. randomisiert. Für die Auswertung der Behandlungsphase 1 wurden die beide Kontrollarme Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (insgesamt N = 31) und die 2 Kontrollarme Placebo (insgesamt N = 30) zusammengefasst. Nach Abschluss der Behandlungsphase 1, folgte eine 4-wöchige Umstellungsphase bei der in den aktiven Kontrollgruppen eine Reduktion der Prednison-Dosis auf 0 erfolgte. Zu Beginn der 20-wöchigen Behandlungsphase 2 wurden die Patienten erneut randomisiert. Alle Patienten erhielten im weiteren Verlauf Vamorolon in der Dosierung 6,0 mg/kg/tgl. bzw. 2,0 mg/kg/tgl.

Die Studie wurde zwischen 29. Juni 2018 und 19. August 2021 durchgeführt und ist abgeschlossen. Interimsanalysen waren nicht vorgesehen. Der primäre Endpunkt war der

Endpunkt „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND) velocity (Vergleich Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. vs. Placebo) definiert. Als weitere Endpunkte waren definiert u. a. „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity: Vergleich Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. vs. Prednison 0,75mg/kg/tgl.) bzw. Placebo).

Es werden die Ergebnisse der Behandlungsphase 1 zu Woche 24 des aktiven Vergleichs Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75 mg/kg/tgl. anhand der ITT- bzw. Safety-Population dargestellt. Es liegen zum Ende der Behandlungsphase 2 (Woche 48) keine vergleichenden Daten vor, da alle Patienten in dieser Phase 2 Vamorolon erhielten. Auf eine Darstellung der Ergebnisse zum Ende der Behandlungsphase 2 (Woche 48) wird daher verzichtet.

Studien- und Patientenpopulation

Insgesamt wurden 121 Patienten in die Studie randomisiert. Für die Auswertung der Behandlungsphase 1 (Woche 24) wurden jeweils beide Kontrollarme mit Prednison 0,75mg/kg/tgl. bzw. Placebo zusammengefasst. Bezogen auf die ITT-Population umfasste der Kontrollarm mit dem aktiven Vergleich (Prednison 0,75 mg/kg/tgl.) 31 Patienten und der Kontrollarm mit Placebo 30 Patienten. In den Interventionsarm Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. wurden 30 Patienten eingeschlossen.

Die mediane Behandlungszeit zu Woche 24 war in beiden Behandlungsarmen mit 168 Tagen gleich. Die Studie wurde von 2 Patienten im Interventionsarm (jeweils bei einem Patienten Entzug der Einverständniserklärung bzw. Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals) und einem Patienten im Kontrollarm aufgrund von UE abgebrochen. Alle anderen Patienten beendeten Behandlungsphase 1.

Es wurde bei 24 % der ITT-Population (N = 121) relevante Protokollverletzungen berichtet. Am Häufigsten wurden Protokollabweichungen aufgrund der SARS-2 COVID-19 Pandemie (68,6%) berichtet, aufgrund ungeeigneter Einwilligungsprozesse (17,5% der ITT-Population), eine Randomisierung ohne bestätigte Eignung an Teilnahme an Studie (Ein-/Ausschlusskriterien (12,7% der Safety-Population). Es fehlen jedoch zusammenfassende Angaben für jede Behandlungsgruppe separat für die Behandlungsphase 1 (Woche 24)

Es konnten geringe Imbalancen bei für folgende Patientencharakteristika berichtet werden: mittleres Körpergewicht (z-Scores: Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.: -0,2; Prednison 0,75 mg/kg/tgl.: 0,3), Unterschiede bei vorherigen Diagnosen/Prozeduren (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.: 63 %; Prednison 0,75 mg/kg/tgl.: 77 %), mittlerer Baseline-TTSTAND-Wert (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.: 6,0 Sekunden; Prednison 0,75 mg/kg/tgl.: 4,9 Sekunden), mittlerer 6MWT (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.: 313 m; Prednison 0,75 mg/kg/tgl.: 343 m), mediane Zeit von Symptombeginn bis Einschluss (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl.: 35 Monate; Prednison: 40 Monate).

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential der Studie VB15-004 wird als unklar angesehen.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben. Es traten in der Studie VB15-004 keine Todesfälle bis zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) auf.

4.4 Morbidität

Funktionstests

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die motorischen Funktionstests Aufstehdauer („TTSTAND“), „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ („TTRW“) und „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) dargestellt.

Für den Endpunkt „TTSTAND“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. und Prednison 0,75 mg/kg/tgl. vor. Das Verzerrungspotential wird als niedrig angesehen.

Der 6-Minuten-Gehtest wurde nur bei Patienten mit einem TTRW < 25 s durchgeführt, sodass Patienten mit eingeschränkten Gehvermögen ausgeschlossen wurden. Eine Rationale zum Schwellenwert von 25 Sekunden konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) waren Daten von jeweils 70% in beiden Behandlungsarmen der ITT-Population verfügbar.

Zu Woche 24 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. und Prednison 0,75 mg/kg/tgl. vor.

Das Verzerrungspotential wird als hoch angesehen und die Aussagesicherheit ist eingeschränkt, aufgrund der unklaren Rationale zum Ausschluss von Patienten mit einem Schwellenwert von > 25 Sekunden der Durchführung des TTRW sowie dem Umgang mit den daraus resultierenden fehlenden Werten der Analyse mittels MMRM (EMA-Analyse mit imputierten Daten) in Bezug auf die ITT-Population (ca. 30% in beiden Behandlungsarmen, im Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. Arm bereits ca. 12% zu Baseline).

Für die Endpunkte „TTRW“ und „TTCLIMB“ lagen keine ähnlichen Ergebnisse vor.

4.5 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

4.6 Sicherheit

Die mediane Beobachtungszeit war zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) mit im Median 168 Tagen für beide Behandlungsarme gleich. Es wurden für das Dossier Modul 4 post hoc Relative Risiken vorgelegt. UE sollten bis zum Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, bzw. bis zu- 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis, erfasst werden.

Es traten in beiden Behandlungsarmen bei ca. 83 bzw. 89 % der Patienten der Safety-Population UE auf. Nur bei jeweils einem Patienten im Kontrollarm (3,2 %) traten UE CTCAE-Grad ≥ 3 bzw. ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte auf. SUE wurden nicht beobachtet. Der Anteil an Patienten mit UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Der Anteil an Patienten mit mindesten einem UE von besonderem Interesse war vergleichbar und konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Es wurde zudem nur für schwere UE von besonderem Interesse Effektschätzer berechnet.

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend beurteilt werden. Es ist unklar, wie die Effektschätzer und p-Wert berechnet wurden und inwiefern eine adjustierte Auswertung vorgesehen war.

Anzeichen und Symptome einer DMD sollten nicht als UE erfasst werden, außer diese waren in der Art und Schwere unerwartet für den Krankheitsverlauf. Welche Ereignisse nicht umfasst sind, ist nicht beschrieben. Somit kann nicht beurteilt werden, ob die Auswertung der UE unter Nicht-Berücksichtigung der Ereignisse der Grunderkrankung adäquat erfolgte. Die Aussagesicherheit ist daher eingeschränkt.

Aussagen zu langfristigen Effekten auf die Sicherheit lassen sich anhand der Studie nicht ableiten. Vergleichende Daten zur Langzeitsicherheit liegen nicht vor.

Körperhöhe (z-Scores) und Körpergewicht (z-Scores)

Zu Baseline lagen Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen bei der mittleren Körperhöhe (z-Score): Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. (n = 28): -1,04 (SD: 1,05) vs. Prednison 0,75mg/kg/tgl. (n = 31): -0,44 (SD 1,03) vor. Zu Woche 24 zeigte sich für den Endpunkt Körperhöhe (z-Scores) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75 mg/kg/tgl. vor (LS-Means Differenz: 0,22 (95%-KI: [0,05, 0,40]); p = 0,0127). Es lässt sich auf Basis von Hedges' g (-0,65 (95%-KI: [0,12; 1,19]) kein klinisch relevanter Effekt ableiten. Darüber hinaus liegen keine vergleichenden Langzeitdaten vor.

Für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75mg/kg/tgl. vor (LS-Means Differenz 0,27 (95%-KI: [0,05, 0,48]); p = 0,0177). Es wurde kein Hedges' g berichtet.

Es können derzeit keine Aussagen über die Behandlungswoche 24 hinaus vorgenommen werden, da keine vergleichende Langzeitdaten vorliegen. Zu Baseline zeigten sich Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen beim mittleren Körpergewicht (z-Scores), wobei Patienten im Vamorolon-Arm unterhalb und Patienten im Kontrollarm oberhalb der Referenzwertes der Normstichprobe lagen: Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. (n = 28): -0,32 (SD: 1,02) vs. Prednison 0,75mg/kg/tgl. (n = 31): 0,25 (SD: 0,91). Gemäß EPAR wird die beobachtete Gewichtszunahme mit Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75mg/kg/tgl. als eine unerwünschten Wirkung interpretiert und wurde als Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen [4,16].

Es wird bei beiden Endpunkten von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Vamorolon ist zugelassen für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren. Die Nutzenbewertung von Vamorolon basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VB15-004. Es handelt sich bei der Studie VB15-004 um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv kontrollierte Phase IIb-Studie bei der Vamorolon in jeweils zwei Dosierungen (2,0mg/kg/tgl. und 6,0mg/kg/tgl.) bei gehfähigen männlichen Patienten zwischen 4 und 7 Jahren mit DMD untersucht wird. Die Randomisierung, stratifiziert nach Alter (≤ 6 Jahre vs. > 6 Jahre), erfolgte in die 6 Behandlungsarme 2:2:1:1:1:1 Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N = 30), 2,0 mg/kg tgl. (N = 30) und in die beiden Behandlungsarme mit Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N = 16 u. N = 15) bzw. Placebo (N = 15, N = 15). Die Studie besteht aus 2 Behandlungsphasen mit insgesamt einer Studiendauer von 48 Wochen. Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase 1, folgte eine 4-wöchige Umstellungsphase und im Anschluss eine 20-wöchigen Behandlungsphase 2, bei der die Patienten in den Kontrollarmen Vamorolon (6,0mg/kg/tgl. bzw. 2,0mg/kg/tgl.) erhielten. Die Studie ist abgeschlossen. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) für den Vergleich Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75mg/kg/tgl. herangezogen. Zusätzlich im Anhang sind zudem die Ergebnisse für den Vergleich Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Placebo dargestellt.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie(n) werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Vamorolon ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden Zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie VB15-004
Behandlungsphase 1 (Woche 24)*

Studie VB15-004 Darstellung der Ergebnisse	Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. N = 30			Prednison 0,75mg/kg/tgl. N = 31			Vamorolon vs. Prednison	Effekt
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer			
Mortalität								
Mortalität ²⁾	28	0 (0,0)	31	0 (0,0)	-	-		
Morbidität								
	N ³⁾	Baseline n MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ⁴⁾⁵⁾	N ³⁾	Baseline n MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ⁴⁾⁵⁾	LS-Mean- Differenz [95%-KI] ⁴⁾⁵⁾ ; p-Wert ⁴⁾	
TTSTAND (s)	30	5,97 (1,99) ⁶⁾	-0,89 (0,37)	31	4,92 (1,51) ⁶⁾	-1,24 (0,35)	0,36 [-0,63, 1,34] 0,48	\leftrightarrow

Studie VB15-004 Darstellung der Ergebnisse	Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. N = 30			Prednison 0,75mg/kg/tgl. N = 31			Vamorolon vs. Prednison	Effekt
TTRW ⁷⁾ (s)	Keine Ergebnisse vorliegend							-
TTCLIMB ⁷⁾ (s)	Keine Ergebnisse vorliegend.							-
6MWT ⁸⁾ (m)	30	312,5 (56,19) ⁹⁾	24,1 (10,28) ⁹⁾	31	343,3 (55,84) ⁹⁾	43,3 (9,78) ⁹⁾	-19,14 [-44,78; 6,51] 0,14	↔
Sicherheit¹⁰⁾¹¹⁾								
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		RR [95%-KI] ¹⁵⁾ ; p-Wert ¹³⁾	
UE (ergänzend dargestellt)	28	25 (89,3)		31	26 (83,9)		-	-
UE CTCAE- Grad ≥ 3	28	0 (0,0)		31	1 (3,2)		0,37 [0,02; 8,68] 0,54	↔
SUE	28	0 (0,0)		31	0 (0,0)		-	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedika- tion führte	28	0 (0,0)		31	1 (3,2) ⁶⁾		0,37 [0,02; 8,68] 0,54	↔
	N ³⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ⁴⁾¹⁴⁾	N ³⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ⁴⁾¹⁴⁾	LS-Mean- Differenz [95%-KI] ⁴⁾¹⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾¹⁴⁾	
Körperhöhe (z-Score)	28	-1,04 (1,05)	0,51 (0,11)	30	-0,44 (1,03)	0,40 (0,10)	0,22 [0,05, 0,39] 0,013 ¹⁵⁾	↑
Körpergewicht (z-Score)	27 ¹⁾	-0,32 (1,02)	0,59 (0,08)	30 ¹⁾	0,25 (0,91)	0,33 (0,08)	0,27 [0,05, 0,48] 0,018 ¹⁶⁾	↓ ¹⁷⁾

¹⁾ Safety-Population: Alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl entspricht denjenigen Patienten, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.

³⁾ ITT-Population: Alle randomisierten Patienten.

⁴⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl, Prednison 0,75 mg/kg/tgl. oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, Endpunkt zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

⁵⁾ Die Auswertung beruht auf imputierten Daten (multiple Imputation)

⁶⁾ Angaben beziehen sich auf die imputierten Werte zu Woche 24; abweichende Werte zu Baseline (Intervention: n = 28 (93,3 %); Kontrolle: n = 31 (100 %)).

⁷⁾ Keine Daten verfügbar.

⁸⁾ Der Endpunkte wurde bei Patienten erhoben, die den TTRW ≤ 25 s abgeschlossen haben.

⁹⁾ Angaben beziehen sich auf die Werte zu Woche 24 (nach multipler Imputation); abweichende Werte zu Baseline (Intervention: n = 26 (86,7 %); Kontrolle: n = 31 (100 %)) und Woche 24 (Intervention: n = 21 (70,0 %); Kontrolle: n = 22 (71,0 %)).

- ¹⁰⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.
- ¹¹⁾ Anzeichen und Symptome einer DMD sollten nicht als UE erfasst wurden, außer diese waren in der Art und Schwere unerwartet für den Krankheitsverlauf. Eine vollständige Beschreibung der Ereignisse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.
- ¹²⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc berechnet. Gemäß Dossier Modul 4 wurden das relative Risiko mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen. Es findet sich keine Angabe zum statistischen Analyseverfahren oder ob eine Adjustierung nach Stratifizierungsmerkmal Alter vorgesehen war.
- ¹³⁾ Post hoc berechnet. Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde eine Berechnung mittels Fisher Exact Test angegeben. Es ist unklar, ob dieser auch für die Sicherheitsendpunkte angewandt wurde
- ¹⁴⁾ Die Auswertung beruht auf den beobachteten Werten
- ¹⁵⁾ Hedges' g: 0,65 (95%-KI: [0,12; 1,19]).
- ¹⁶⁾ Kein Hedges berichtet.
- ¹⁷⁾ Zu Baseline zeigten sich Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen beim mittleren Körpergewicht (z-Scores), wobei Patienten im Vamorolon-Arm unterhalb (-0,32 (SD: 1,02)) und Patienten im Kontrollarm (0,25 (SD: 0,91)) oberhalb des Referenzwertes der Normstichprobe lagen.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Arora H, Willcocks RJ, Lott DJ, Harrington AT, Senesac CR, Zilke KL, et al.** Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle Nerve* 2018;58(5):631-638.
2. **Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ.** The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. *J Pediatr Orthop* 1998;18(5):561-571.
3. **Duong T, Canbek J, Birkmeier M, Nelson L, Siener C, Fernandez-Fernandez A, et al.** The minimal clinical important difference (MCID) in annual rate of change of timed function tests in boys with DMD. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(6):939-948.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Agamree: European public assessment report EMEA/H/C//005679/0000 [online]. 12.10.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy [online]. 17.12.2015. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 27.03.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-duchenne-and-becker-muscular-dystrophy_en.pdf.
6. **Haberkamp M, Moseley J, Athanasiou D, de Andres-Trelles F, Elferink A, Rosa MM, et al.** European regulators' views on a wearable-derived performance measurement of ambulation for Duchenne muscular dystrophy regulatory trials. *Neuromuscul Disord* 2019;29(7):514-516.
7. **Mayhew A, Cano S, Scott E, Eagle M, Bushby K, Muntoni F.** Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(6):535-542.
8. **McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al.** 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* 2013;48(3):357-368.
9. **McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, et al.** 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* 2013;48(3):343-356.
10. **McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al.** The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010;41(4):500-510.
11. **ReveraGen BioPharma.** 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); vamorolone (VBP15-004); clinical evaluator manual [unveröffentlicht]. 22.01.2018.

12. **ReveraGen BioPharma.** 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); vamorolone (VBP15-004); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 15.12.2017.
13. **ReveraGen BioPharma.** 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); vamorolone (VBP15-004); clinical study report [unveröffentlicht]. 06.05.2022.
14. **ReveraGen BioPharma.** 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); vamorolone (VBP15-004); clinical study report, section 14 [unveröffentlicht]. 2022.
15. **ReveraGen BioPharma.** 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); vamorolone (VBP15-004); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 18.05.2021.
16. **Santhera Pharmaceuticals.** Agamree 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 12.2023. Berlin (GER). [Zugriff: 30.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. **Santhera Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4: Vamorolon, Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.01.2024.
18. **Santhera Pharmaceuticals.** External comparison of results of vamorolone study VBP15-004 with results of the FOR-DMD study; external comparison report [unveröffentlicht]. 07.09.2022.
19. **Scott E, Eagle M, Mayhew A, Freeman J, Main M, Sheehan J, et al.** Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiother Res Int* 2012;17(2):101-109.
20. **University of Rochester.** Duchenne muscular dystrophy: double-blind randomized trial to find optimum steroid regimen; study FOR-DMD; clinical study protocol; Version 3.2 [unveröffentlicht]. 18.12.2019.
21. **University of Rochester.** Duchenne muscular dystrophy: double-blind randomized trial to find optimum steroid regimen; study FOR-DMD; statistical analysis plan; Version 1.0 und 2.0 [unveröffentlicht]. 16.02.2021.

Anhang

Es werden die Ergebnisse der Studie VB15-004 zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) für den Vergleich Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. vs. Placebo dargestellt.

Studien- und Patientencharakteristika

Tabelle 21: Allgemeine Angaben der Studie VB15-004, verblindete Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population¹⁾

VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30	Placebo N = 30
Randomisierte Patienten ¹⁾ , n (%)	30	30
mITT-Population ¹⁾ , n (%)	28 (93,3)	28 (93,3)
Safety-Population ¹⁾ , n (%)	28 (93,9)	29 (96,7)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von UE	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0)
Abbruch der Studie während Behandlungsphase 1, n (%)	2 (6,7)	2 (6,7)
Entzug der Einverständniserklärung durch Erziehungsberechtigten	1 (3,3)	0 (0,0)
UE	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (3,3)	0 (0,0)
Andere		2 (6,7)
Mediane Behandlungsdauer Tage (min; max)	168,0 (122,0; 178,0)	168,0 (51,0; 178,0)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie VB15-004, Behandlungsphase 1 (Woche 24); ITT-Population

VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Placebo N = 30 (n%)
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	5,43 (0,913)	5,36 (0,815)
Median (min; max)	5,48 (4,1; 7,0)	5,21 (4,1; 7,0)
<i>Stratifizierungsmerkmal: Altersgruppe (Jahre)</i> <6 / ≥ 6	k. A.	k. A.
<i>Ethnie</i>		
Hispanisch oder Latino	1 (3,3)	2 (6,7)
Nicht hispanisch oder Latino	29 (96,7)	28 (93,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Indigene aus Amerika/Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	3 (10,0)	2 (6,7)
Schwarz/afroamerikanisch	1 (3,3)	0 (0,0)
kaukasisch/weiß	24 (80,0)	26 (86,7)
Unklar	0 (0,0)	1 (3,3)
Mehrere	2 (6,7)	1 (3,3)

VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Placebo N = 30 (n%)
<i>Region, n (%)</i>		
USA (einschließlich Kanada/Australien)	11 (36,7)	11 (36,7)
Europa (einschließlich Israel)	19 (63,3)	19 (63,3)
<i>Vorherige Diagnosen/Prozeduren (SOC ≥ 10 %), n (%)</i>		
Patienten mit vorherigen Diagnosen/Prozeduren	19 (63,34)	15 (50,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	4 (13,3)	2 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (16,7)	3 (10,0)
Erkrankungen des Auges	3 (10,0)	2 (6,7)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (10,0)	2 (6,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (10,0)	7 (23,3)
Untersuchungen	4 (13,3)	4 (12,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (10,0)	3 (10,0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (10,0)	2 (6,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (16,7)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5 (16,7)	6 (20,0)
<i>Vorhergehende Medikation (Inzidenz ≥ 10%), n (%)</i>		
Mind. eine vorhergehende Medikation erhalten	22 (73,3)	21 (70,0)
Glukokortikoide	3 (10,0)	0 (0,0)
Multivitamine, rein	7 (23,3)	8 (26,7)
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Ja	25 (83,3)	27 (90,0)
Anilide	8 (26,7)	13 (43,3)
<i>Nicht erlaubte Begleitmedikation, n (%)</i>		
Ja	0 (0,0)	1 (3,3)
Hydrocortison	0 (0,0)	1 (3,3)
<i>Monate seit Auftreten der ersten DMD-Symptome</i>		
n	29	30
MW (SD)	39,1 (18,45)	33,8 (16,24)
Median (min; max)	35,0 (7; 68)	28,5 (5; 67)
<i>Körperhöhe (cm)</i>		
n	30	30
MW (SD)	107,8 (7,32)	108,7 (9,18)
Median (min; max)	108,0 (96,0; 126,5)	108,6 (92,0; 127,0)
<i>Körperhöhe (z-Scores)</i>		
n	30	30
MW (SD)	-0,9 (1,12)	-0,7 (1,03)
Median (min; max)	-0,9 (-3,5; 1,0)	-0,6 (-3,2; 2,7)
<i>Körpergewicht (kg)</i>		
n	30	30
MW (SD)	19,4 (3,34)	19,4 (3,26)
Median (min; max)	18,5 (14,5; 28,7)	19,4 (13,5; 25,6)

VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Placebo N = 30 (n%)
<i>Körpergewicht (z-Scores)</i> n MW (SD) Median (min; max)	30 -0,2 (1,06) 0,04 (-3,1; 1,3)	30 -0,2 (0,93) -0,02 (-2,2; 1,8)
<i>BMI (kg/m²)</i> n MW (SD) Median (min; max)	30 16,6 (1,42) 16,5 (14,3; 20,7)	30 16,3 (1,09) 16,2 (14,0; 18,5)
<i>BMI (z-Scores)</i> n MW (SD) Median (min; max)	30 0,7 (0,81) 0,72 (-1,0; 2,3)	30 0,5 (0,78) 0,58 (-1,3; 1,8)
<i>Baseline-TTSTAND (Sekunden), n (%)</i> n MW (SD) Median (min; max)	28 6,0 (1,99) 5,7 (3,3; 10,8)	29 5,5 (1,94) 5,1 (2,9; 10,7)
<i>6MWT-Distanz (Meter)</i> n MW (SD) Median (min; max)	26 312,5 (56,19) 328,5 (195,0; 425,0)	25 357,1 (77,07) 348,0 (247,0; 605,0)

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minute Walk Test; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; TTSTAND: Time-to-Stand-Test

**Tabelle 23: Begleitmedikation (mind. 10 % je Behandlungsarm) der Studie VB15-004
Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population**

Begleitmedikation (mind. 10 % je Behandlungsarm) ATC-Klassifizierung	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Placebo N = 30 (n%)
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i> Ja	25 (83,3)	27 (90,0)
Anilide	8 (26,7)	13 (43,3)
Ascorbinsäure	1 (3,3)	2 (6,7)
Glucocorticoide	3 (10,0)	0 (0,0)
Influenzaimpfung	3 (10,0)	7 (23,3)
Multivitamine	7 (23,3)	7 (23,3)
Osmotisch wirkende Laxanzien	2 (6,7)	3 (10,0)
Penicilline mit breitem Wirkspektrum	0 (0,0)	5 (16,7)
Propionsäure-Derivate	4 (13,3)	5 (16,7)
Vitamin D und Analoga	18 (60,0)	19 (63,3)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ITT: Intention-to-Treat;

Mortalität

Es traten keine Todesfälle während der Behandlungsphase 1 der Studie VB15-004 auf.

Morbidität

Aufstehdauer (TTSTAND)

Tabelle 24: TTSTAND (s); MMRM (EMA-Analyse) der Studie VB15-004 Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population

Studie VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Placebo N = 30 n (%)
TTSTAND		
Baseline n (%) ¹⁾ MW (SD)	28 (93,3) 5,97 (1,99)	29 (96,7) 5,47 (1,94)
Woche 24 Differenz zu Baseline n (%) ¹⁾ MW (SD)	27 (90,0) -1,13 (1,58)	26 (86,7) 0,23 (1,89)
Woche 24 – LS means Differenz gegenüber Baseline n (%) ²⁾ LS means (SE) ³⁾	30 (100) 0,89 (0,37)	30 (100) -0,60 (0,38)
LS means Differenz [95%-KI] ³⁾ p-Wert ³⁾		-1,49 [-2,52, -0,45] 0,0050

¹⁾ Anzahl an verfügbaren Daten

²⁾ Imputierte Daten auf Grundlage einer multiplen Imputation (siehe Abschnitt 2.4)

³⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2.0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6.0 mg/kg/tgl., Prednison 0.75 mg/kg/tgl., oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, TTSTAND zu Baseline und Alter zu Baseline aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

EMA: European Medicines Agency; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; REML: Restricted Maximum Likelihood; TTSTAND: Time-to-Stand-Test.

Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m (Time-to-Run/Walk-Test)

Es liegen keine Ergebnisse für den Endpunkt TTRW (Sekunden) vor.

Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB)

Es liegen keine Ergebnisse für den Endpunkt „TTCLIMB“ (Sekunden) vor.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Ergebnisse zum Vergleich Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Placebo zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) der Studie VB15-004 werden nicht dargestellt, da im Placebo-Arm die Rücklaufquote <70% lag.

Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) – ergänzend dargestellt

Tabelle 25: PODCI; Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 15\%$ ¹⁾ in der Studie VB15-004; ITT-Population

Studie VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Placebo. N = 30 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾
Endpunkt PODCI²⁾			
Domäne: Globale Funktionskala⁵⁾ (35 Items) – standardisierter Score (0-100 Punkte)			
Baseline n (%) MW (SD)	26 (86,7) 1,85 (0,43)	28 (93,3) 1,73 (0,46)	
Woche 24 – Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	24 (80,0) 1 (4,2)	26 (86,7) 4 (15,4)	0,27 [0,03; 2,26] 0320
Woche 24 – Verschlechterung um $\geq 15\%$ Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	24 (80,0) 0 (0,0)	26 (86,7) 4 (15,4)	0,12 [0,01; 2,12] 0,148
Subskala: Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items) - standardisierter Score (0-100 Punkte)			
Baseline n (%) MW (SD)	28 (93,3) 76,54 (16,37)	29 (96,7) 78,04 (14,51)	
Woche 24 – Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	27 (90,0) 2 (7,4)	28 (93,3) 3 (10,7)	0,69 [0,13; 3,82] 0,672
Woche 24 – Verschlechterung um $\geq 15\%$ Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	27 (90,0) 4 (14,8)	28 (93,3) 5 (17,9)	0,83 [0,25; 2,77] 0,761
Subskala: Transfer/Basismobilität (11 Items) - standardisierter Score (0-100 Punkte)			
Baseline n (%) MW (SD)	28 (93,3) 81,24 (13,40)	29 (96,7) 83,71 (13,55)	
Woche 24 – Verbesserung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	27 (90,0) 1 (3,7)	27 (90,0) 3 (11,1)	0,33 [0,04; 3,01] 0,328
Woche 24 – Verschlechterung um $\geq 15\%$ ⁶⁾ Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	27 (90,0) 1 (3,7)	27 (90,0) 2 (7,4)	0,50 [0,05; 5,19] 0,562
Subskala: Sport/physikalische Funktion (13 Items) - standardisierter Score (0-100 Punkte)			
Baseline n (%) MW (SD)	26 (86,7) 52,75 (17,91)	28 (93,3) 62,15 (21,57)	
Woche 24 – Verbesserung um $\geq 15\%$ Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	24 (80,0) 4 (16,7)	26 (86,7) 5 (19,2)	0,87 [0,26; 2,85] 0,814
Woche 24 – Verschlechterung um $\geq 15\%$ Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	24 (80,0) 3 (12,5)	26 (86,7) 7 (26,9)	0,46 [0,14; 1,59] 0,223

Studie VB15-004	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Placebo. N = 30 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾
Endpunkt PODCI²⁾			
Subskala: Schmerz/Wohlbefinden (3 Items) – standardisierter Score (0-100 Punkte)			
Baseline n – verfügbare Daten (%) MW (SD)	28 (93,3) 84,05 (18,11)	29 (96,7) 85,13 (16,58)	
Woche 24 – Verbesserung um ≥15% Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	27 (90,0) 3 (11,1)	28 (93,3) 4 (14,3)	0,78 [0,19; 3,16] 0,725
Woche 24 – Verschlechterung um ≥15% Verfügbare Daten, n (%) Ereignisse, n (%)	27 (90,0) 7 (25,9)	28 (93,3) 5 (17,9)	1,45 [0,52; 4,02] 0,4731

¹⁾ Gemäß den Ergebnistabellen des Dossiers Modul 4 werden Ergebnisse der Responderanalysen in eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um genau 15% angegeben. Es wird bei den Ergebnissen jedoch auf Grundlage der berichteten Ergebnisse von einem Responsekriterium um ≥15% ausgegangen.

²⁾ Der globale Funktionsscore umfasst 40 Items. Niedrigere Werte weisen auf eine größere Beeinträchtigung hin.

³⁾ Das relative Risiko [95%-KI] wurde für das Dossier Modul 4 post-hoc berechnet. Es konnten keine Angaben zum Analyseverfahren identifiziert werden.

⁴⁾ Der p-Wert wurde post hoc mittels Fischer-Exakt-Tests berechnet.

⁵⁾ Die globale Funktionskala (35 Items) wird als Mittelwert aus den Subskalen „Obere Extremitäten/körperliche Funktionsfähigkeit“, „Transfer/Basismobilität“, „Sport/physikalische Funktion“, „Schmerz/Wohlbefinden“ gebildet. Niedrigere Werte weisen auf eine größere Beeinträchtigung hin.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert, PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; tgl.: täglich

Sicherheit

Es werden die Ergebnisse zur Sicherheit der Studie VB15-004 zu Woche 24 für den Vergleich Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. vs. Prednison 0,75 mg/kg/tgl. dargestellt. Die medianen Beobachtungszeiten der beiden Behandlungsarme waren mit 168 Tagen gleich.

Tabelle 26: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase (Woche 24) der Studie VB15-004

Patienten mit mindestens einem ...	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Placebo N = 29 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] ¹⁾²⁾ p-Wert ³⁾
UE (ergänzend dargestellt) ⁴⁾	25 (89,3)	23 (79,3)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁴⁾	0 (0,0)	0 (0,0)	-
SUE ⁵⁾	0 (0,0)	0 (0,0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁴⁾	0 (0,0)	0 (0,0)	-

¹⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc berechnet. Gemäß pU wurde bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen.

²⁾ Gemäß Dossier Modul 4 wurden das relative Risiko mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet.

³⁾ Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren identifiziert werden.

⁴⁾ Die UE wurden ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung und bis zum letzten Studienbesuch des Patienten (Studienabschluss oder vorzeitiger Studienabbruch) erhoben.

⁵⁾ SUE wurden ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung und bis 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments erhoben.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 27: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ der Studie VB15-004, Behandlungsphase 1 (Woche 24); Safety-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Vamorolon ¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 29 n (%)	Relatives Risiko ²⁾ [95%-KI] p-Wert ³⁾
Endokrine Erkrankungen	8 (28,6)	1 (3,4)	8,29 [1,11 – 62,02] 0,0395
Cushing-Syndrom	8 (28,6)	0 (0,0)	17,59 [1,06 – 290,99] 0,0452
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (32,1)	8 (27,6)	1,17 [0,52 – 2,59] 0,7074
Erbrechen	4 (14,3)	2 (6,9)	2,07 [0,41 – 10,43] 0,3771
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (3,6)	6 (20,7)	0,17 [0,02 – 1,34] 0,0934
Fieber	0 (0,0)	6 (20,7)	0,08 [0,00 – 1,35] 0,0797
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (32,1)	13 (44,8)	0,72 [0,37 – 1,41] 0,3325
Infektion der oberen Atemwege	2 (7,1)	4 (13,8)	0,52 [0,10 – 2,61] 0,4248
Nasopharyngitis	2 (7,1)	3 (10,3)	0,69 [0,12 – 3,83] 0,6716
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (25,0)	3 (10,3)	2,42 [0,69 – 8,43] 0,1661
Sturz	3 (10,7)	1 (3,4)	3,11 [0,34 – 28,12] 0,3131
Untersuchungen	3 (10,7)	3 (10,3)	1,04 [0,23 – 4,71] 0,9638
Gewichtszunahme	3 (10,7)	1 (3,4)	3,11 [0,34 – 28,12] 0,3131
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (17,9)	1 (3,4)	5,18 [0,64 – 41,59] 0,1218
Vitamin-D-Mangel	3 (10,7)	0 (0,0)	7,24 [0,39 – 134,12] 0,1837
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (10,7)	4 (13,8)	0,78 [0,19 – 3,16] 0,7244
Psychiatrische Erkrankungen	6 (21,4)	4 (13,8)	1,55 [0,49 – 4,92] 0,4542
Reizbarkeit	3 (10,7)	0 (0,0)	7,24 [0,39 – 134,12] 0,1837
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (10,7)	0 (0,0)	7,24 [0,39 – 134,12] 0,1837
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (17,9)	3 (10,3)	1,73 [0,45 – 6,55] 0,4224

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Vamorolon¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 <i>n (%)</i>	Placebo¹⁾ N = 29 <i>n (%)</i>	Relatives Risiko²⁾ [95%-KI] p-Wert³⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (14,3)	6 (20,7)	0,69 [0,22 – 2,19] 0,5292
Exanthem	2 (7,1)	3 (10,3)	0,69 [0,12 – 3,83] 0,6716

¹⁾ Die UE wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung bis zum letzten Studienbesuch des Patienten (Studienabschluss oder vorzeitiger Studienabbruch) erhoben.

¹⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Gemäß pU wurde bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren bzw. ob Adjustierungen (u. a. zu Stratifizierungsmerkmalen) vorgenommen wurden, identifiziert werden. berechnet.

²⁾ Es ist unklar, mit welchem stat. Model der p-Wert berechnet wurde. Angaben zu möglichen Adjustierungen (u. a. zu Stratifizierungsmerkmalen), konnten nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

UE von besonderem Interesse

Tabelle 28: UE von besonderem Interesse der Studie VB15-004, Behandlungsphase ¹⁾ (Woche 24); Safety-Population

Studie VB15-004 UE von besonderem Interesse	Vamorolon¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 <i>n (%)</i>	Placebo¹⁾ N = 29 <i>n (%)</i>	Relatives Risiko [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾
Mind. einem AESI	22 (78,6)	20 (69,0)	1.14 [0.83 – 1.56] 0.4119
Mind. ein AESI mit CTCAE Grad ≥ 3	0 (0,0)	0 (0,0)	k. A.
Immunsuppression	9 (32,1)	13 (44,8)	k. A.
Nasopharyngitis	2 (7,1)	3 (10,3)	k. A.
Rhinitis	2 (7,1)	1 (3,4)	k. A.
Infektionen der oberen Atemwege	2 (7,1)	4 (13,8)	k. A.
Konjunktivitis	1 (3,6)	1 (3,4)	k. A.
Ohrinfektion	1 (3,6)	1 (3,4)	k. A.
Enterobiasis	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Pharyngitis	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Virale Infektion	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
COVID-19	0 (0,0)	1 (3,4)	k. A.
Gastroenteritis	0 (0,0)	2 (6,9)	k. A.
Influenza	0 (0,0)	1 (3,4)	k. A.
Bakterielle Mittelohrentzündung	0 (0,0)	1 (3,4)	k. A.
Tonsillitis	0 (0,0)	1 (3,4)	k. A.
Cushingoide Merkmale	8 (28,6)	0 (0,0)	k. A.
Cushingoid	8 (28,6)	0 (0,0)	k. A.

Studie VB15-004 UE von besonderem Interesse	Vamorolon¹⁾ 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Placebo¹⁾ N = 29 n (%)	Relatives Risiko [95%- KI]²⁾ p-Wert³⁾
Gastrointestinale Beschwerden	8 (28,6)	8 (27,6)	k. A.
Übelkeit	4 (14,3)	2 (6,9)	k. A.
Bauchbeschwerden	2 (7,1)	2 (6,9)	k. A.
Obere Bauchbeschwerden	2 (7,1)	1 (3,4)	k. A.
Diarrhö	2 (7,1)	1 (3,4)	k. A.
Konstipation	1 (3,6)	2 (6,9)	k. A.
Hämorrhagischer Durchfall	0 (0,0)	1 (3,4)	k. A.
Verhaltensprobleme	6 (21,4)	4 (13,8)	k. A.
Reizbarkeit	3 (10,7)	0 (0,0)	k. A.
Abnormales Verhalten	1 (3,6)	1 (3,4)	k. A.
Aggression	1 (3,6)	1 (3,4)	k. A.
Agitation	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Ängstlichkeit	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Veränderte Stimmungslage	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Schlafstörungen	1 (3,6)	1 (3,4)	k. A.
Schlaflosigkeit	0 (0,0)	1 (3,4)	k. A.
Stimmungsschwankungen	0 (0,0)	1 (3,4)	k. A.
Gewichtszunahme⁴⁾	5 (17,9)	2 (6,9)	k. A.
Gewicht erhöht	3 (10,7)	1 (3,4)	k. A.
Erhöhter Appetit	2 (7,1)	1 (3,4)	k. A.
Diabetischer Zustand	1 (3,6)	1 (3,4)	k. A.
Dehydration	1 (3,6)	0 (0,0)	k. A.
Haut/Haarveränderungen	1 (3,6)	2 (6,9)	k. A.
Hypertrichose	1 (3,6)	1 (3,4)	k. A.
Erythem	0 (0,0)	1 (3,4)	k. A.

¹⁾ Die UE wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung bis zum letzten Studienbesuch des Patienten (Studienabschluss oder vorzeitiger Studienabbruch) erhoben.

²⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Gemäß pU wurde bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen. Es konnten keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren bzw. ob Adjustierungen (u. a. zu Stratifizierungsmerkmalen) vorgenommen wurden, identifiziert werden. berechnet.

³⁾ Es ist unklar, mit welchem stat. Model der p-Wert berechnet wurde. Angaben zu möglichen Adjustierungen (u. a. zu Stratifizierungsmerkmalen), konnten nicht identifiziert werden.

⁴⁾ Zu beachten ist eine Doppelerfassung von Gewichtszunahme als UE von besonderem Interesse sowie als Sicherheitsendpunkt Körpergewicht (z-Scores).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

Körperhöhe (z-Scores)

**Tabelle 29: Körperhöhe (z-Scores); MMRM (FDA-Analyse) der Studie VB15-004
Behandlungsphase 1 (Woche 24), ITT-Population**

Studie VB15-004 Endpunkt Körperhöhe	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 30 n (%)	Placebo N = 30 n (%)
Baseline n (%) ¹⁾ MW (SD)	28 (93,3) -1,04 (1,05)	29 (96,7) -0,58 (1,21)
Woche 24 n (%) ¹⁾ MW (SD)	28 (93,3) 0,18 (0,30)	28 (93,3) 0,10 (0,30)
Woche 24 – LS means Differenz zu Baseline n (%) LS means (SE) ²⁾	26 (92,9) 0.13 (0.06)	28 (96,6) -0,07 (0,06)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] ²⁾ p-Wert ²⁾		0.06 [-0,12, 0,23] 0,524

¹⁾ Anzahl an verfügbaren Daten

²⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz post hoc anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl., Prednison 0,75 mg/kg/tgl., oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, Körperhöhe (z-Score) zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

Abkürzungen: FDA: Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert, REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

Körpergewicht (z-Scores)

**Tabelle 30: Körpergewicht (z-Scores); MMRM (FDA-Analyse); Studie VB15-004:
Behandlungsphase 1 (Woche 24), Safety-Population**

Studie VB15-004 Endpunkt Körpergewicht	Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. N = 28 n (%)	Placebo N = 29 n (%)
Baseline n (%) ¹⁾ MW (SD)	28 (100) -0,32 (1,02)	29 (100) -0,10 (0,86)
Woche 24 n (%) ¹⁾ MW (SD)	27 (96,4) 0,29 (1,11)	28 (96,6) -0,18 (0,98)
Woche 24 – LS means Differenz zu Baseline n (%) LS means (SE) ²⁾	27 (96,4) 0,59 (0,08)	28 (96,6) -0,04 (0,08)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] ²⁾ p-Wert ²⁾		0,63 [0,40, 0,85] <0,0001
Hedges g		k. A.

- ¹⁾ Anzahl an verfügbaren Daten
- ²⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz post hoc anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl., Prednison 0.75 mg/kg/tgl., oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung × Visite, Körpergewicht (z-score) zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet und die zugrunde liegenden Modellierungsannahmen wurden überprüft.

Abkürzungen: FDA: Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; m: Meter; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert, REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error