Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Givinostat (DUVYZAT®)

ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
2 Modul 2 – allgemeine Informationen **5**
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 13
2.4 Referenzliste für Modul 2 13

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Dystrophin-assoziierter Protein Komplex (DAPC) im gesunden Muskel..... 7
Abbildung 2-2: Signalweg, der Dystrophin mit der mRNA-Expression verbindet 9
Abbildung 2-3: Effekte von HDAC-Inhibitoren auf die Erkrankung DMD 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BAF60	BRG1/BRM-assoziierter Faktor 60
Ca^{2+}	Calcium
DAPC	*Dystrophin-associated protein complex*
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
DYS	Dystrophin
EV	*Extracellular vesicle*
FAP	*Fibro-adipogenic progenitor*
HDAC	Histon-Deacetylase
HDACi	HDAC-Inhibitor
mdx-Maus	*X-linked muscular dysthrophy*
miR	Mikro RNA
mPTP	Mitochondriale Permeabilitäts-Transitions-Pore
mRNA	*Messenger RNA*
MuSC	*Muscle stem cell*
MyoD	Myogener Faktor 3
nNOS	Neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
PGC-1α	*Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 α*
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
TGF	*Transforming growth factor*
WT	Wildtyp

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

– Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)

– Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	**Givinostat**
Handelsname:	**DUVYZAT®**
ATC-Code:	**M09AX14**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19338150	EU/1/25/1930/001	8,86 mg/ml (als Hydrochlorid-Monohydrat)	140 ml Suspension zum Einnehmen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Duchenne Muskeldystrophie

Überblick

Der Ursprung der Duchenne Muskeldystrophie (DMD) liegt in einer Mutation des *Dystrophin*-Gens auf dem X-Chromosom [1; 2]. Die Art der zugrundeliegenden Mutation ist vielfältig: Die meisten DMD-Patienten weisen eine Mutation in Form einer Deletion auf (60 – 70 %), während bei anderen Patienten Duplikationen, Punktmutationen oder Insertionen des *Dystrophin*-Gens vorliegen [3]. Aufgrund der X-chromosomalen Lokalisation des *Dystrophin*-Gens sind fast ausschließlich Jungen von der Erkrankung betroffen. Bei weiblichen Trägern kompensiert das andere, gesunde Allel üblicherweise das mutierte X-Chromosom; weibliche Patienten mit einer ausgeprägten phänotypischen Manifestation sind daher sehr selten [4]. Die Patienten leiden bereits im Kindesalter unter einer progressiven Muskelschwäche und einem Muskelschwund. Dies zeigt sich anfänglich durch motorische Auffälligkeiten und manifestiert sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung durch den Verlust der Fähigkeit des Aufstehens sowie des Treppensteigens und schließlich dem Verlust der Gehfähigkeit [5]. Im späteren Verlauf der Erkrankung ist neben der Skelettmuskulatur ebenso die Atemmuskulatur sowie die Herzmuskulatur betroffen. Daraus folgen respiratorische und kardiale Komplikationen, die zumeist der Grund für die vorzeitige Mortalität der Patienten sind [6-9]. Abseits der bereits aufgeführten motorischen, respiratorischen und kardialen Komplikationen ist die DMD-Erkrankung mit weiteren Gesundheitsproblemen assoziiert. So entwickeln je ein Drittel der Patienten eine Skoliose oder neurologische sowie neuropsychologische Auffälligkeiten und die Anfälligkeit für Frakturen und Kontrakturen steigt [5; 10; 11].

In den letzten Jahren hat sich die Diagnostik und Therapie verbessert (siehe Modul 3), sodass die mediane Lebenserwartung der DMD-Patienten, die vor 1990 zur Welt kamen bei 23,5 Jahren lag, während sie bei Patienten die nach 1990 geboren wurden bei 28,1 Jahren liegt. Nach Erreichen eines Alters von 20 bzw. 30 Jahren sind noch 59,5 % bzw. 26,1 % der Patienten am Leben [12].

Pathophysiologie

Die Mutation des *Dystrophin*-Gens geht mit einer Dysfunktionalität oder einem Defizit des Dystrophin-Proteins einher [13]. Auf zellulärer Ebene bildet Dystrophin einen Komplex mit peripheren Membranproteinen und transmembranen Proteinen. Dieser *dystrophin-associated protein complex* (DAPC) verbindet das Zytoskelett der Muskelzelle mit der extrazellulären Matrix und ist somit unter anderem für die Integrität der Plasmamembran während der Muskelkontraktion zuständig [14].

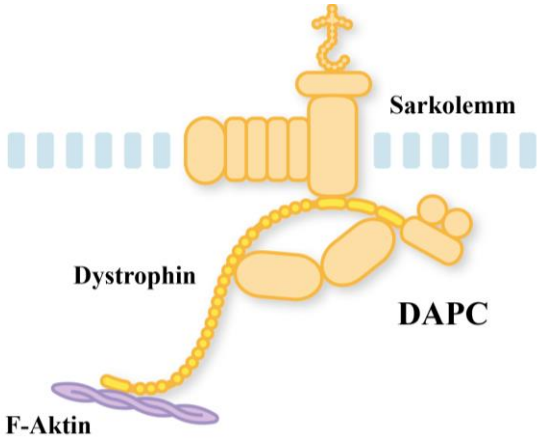

Abbildung 2-1: Dystrophin-assoziierter Protein Komplex (DAPC) im gesunden Muskel
Adaptiert von [15]; DAPC: *Dystrophin-associated protein complex*

Bei DMD-Patienten führt die Fehlfunktion von Dystrophin zur mechanischen Instabilität der Membran. Über die Zeit führen Muskelkontraktionen zu einer zunehmenden Schädigung der Membran, gefolgt von der Freisetzung von Zellbestandteilen aus geschädigten Muskelzellen [16; 17]. Die freigesetzten Zellbestandteile stimulieren das Einwandern von Immunzellen, die wiederum das Immunsystem aktivieren und einen Entzündungsprozess in Gang setzen. Zeitgleich werden die degenerierten Muskelfasern entfernt und der Reparaturprozess durch multipotente Vorläuferzellen des Skelettmuskels (Satellitenzellen) wird eingeleitet [18; 19]. Da das regenerierte Muskelgewebe erneut dysfunktionales Dystrophin exprimiert, wiederholt sich der Zyklus der Muskeldegeneration und -regeneration ständig [18]. Infolgedessen sind die Immunzellen dauerhaft präsent und der Entzündungsprozess wird chronisch. Bedingt durch diese chronisch pro-inflammatorische Umgebung differenzieren sich die im Muskelgewebe residenten, *fibro-adipogenic progenitor* (FAP)-Zellen kontinuierlich und ersetzen das funktionale Muskelgewebe durch fibrotisches Gewebe und Fettgewebe [18; 20]. FAP können sich in verschiedene mesenchymale Zelllinien differenzieren, so tragen sie im physiologischen Muskel zur Regeneration bei, indem sie mit Satellitenzellen interagieren und den Aufbau der Extrazellulären Matrix regulieren, während sie in der chronisch inflammatorischen Umgebung des DMD-Muskels eine degenerative Auswirkung durch die übermäßige Produktion von fibrotischem und Fettgewebe haben [20]. Zeitgleich verlieren die Satellitenzellen ihr regeneratives Potential, da sie sich aufgrund des dysfunktionalen Dystrophins überwiegend symmetrisch teilen und sich somit nicht weiter in Myoblasten differenzieren, wie es im gesunden Muskel nach einer asymmetrischen Teilung der Fall wäre [21; 22]. Darüber hinaus versetzt die chronisch entzündliche Umgebung die Satellitenzellen in einen seneszenten Zustand und trägt somit zusätzlich zur Erschöpfung der regenerativen Kapazität der Satellitenzellen bei [23].

Zugleich führt die Instabilität des Sarkolemms in DMD-Patienten zu einer erhöhten Permeabilität der Membran nach der Muskelkontraktion. So strömen Calcium (Ca^{2+})-Ionen vom extrazellulären Raum in die dystrophische Muskelzelle und stören über zahlreiche Ca^{2+}-Signalwege die Ca^{2+}-Homöostase. Der daraus resultierende Anstieg der

Ca^{2+}-Konzentration in Mitochondrien führt zur deren Dysfunktion, die sich durch eine geringere Adenosintriphosphat (ATP)-Synthese, steigende reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und eine gestörte Mitophagie auszeichnet. Die erhöhte Ca^{2+}-Konzentration in den Mitochondrien löst die Öffnung der mitochondrialen Permeabilitäts-Transitions-Pore (mPTP) aus, die wiederum mit der Initiation der Apoptose in Verbindung steht [10; 24; 25]. Die genauen Mechanismen hinter der mitochondrialen Dysfunktion bei DMD-Patienten sind derzeit Gegenstand laufender Diskussionen und weiterhin Teil der aktuellen Forschung [26]. Die Tatsache, dass sich die Erkrankung DMD auf die mitochondriale Funktion auswirkt, wird jedoch in zahlreichen Publikationen berichtet [10; 18; 19; 22; 27].

Das dysfunktionale Dystrophin hat neben den negativen Auswirkungen auf die mechanische Stabilität des Sarkolemms zusätzlich einen Einfluss auf die Interaktion und Funktion der DAPC-Proteine [10]. In der gesunden Muskelzelle ist die neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS) mit dem DAPC assoziiert. Sie produziert Stickstoffmonoxid (NO), welches unter anderem die S-Nitrosylierung von Histon-Deacetylase (HDAC) 2 (HDAC-Klasse I) vermittelt. Diese spezifische Modifikation der HDAC 2 wirkt inhibierend auf deren Enzymaktivität [28]. Im dystrophischen Muskelgewebe hingegen ist die NO-Synthase nicht mehr Teil des DAPC; zudem ist ihre Expression reduziert mit dem Resultat einer insgesamt signifikant geringeren NO-Synthese [29-31]. Durch die reduzierte NO-Konzentration wird die HDAC-Aktivität im Muskel von DMD-Patienten hochreguliert [32].

Im menschlichen Körper werden 18 verschiedene HDAC exprimiert, die wiederum nach ihrer Struktur, ihrer Funktion und ihrer zellulären Position in die Klassen I, II, III und IV eingeteilt werden [33]. Mit ihrer Enzymaktivität haben HDAC einen wesentlichen Einfluss auf die Konformation von DNA-Protein-Komplexen (Chromatin). Chromatin kann als offene und zugängliche Konformation (Euchromatin) oder als geschlossene unzugängliche Konformation (Heterochromatin) vorliegen. Wenn der DNA-Histon-Komplex als Euchromatin vorliegt, weisen die Histone einen N-terminalen negativ geladenen Acetylrest auf und die elektrostatische Wechselwirkung mit dem negativ geladenen Zucker-Phosphat-Rückgrat der DNA bedingt eine offene, für Transkriptionsfaktoren zugängliche Konformation. Die HDAC entfernen mit dem Acetylrest der Histone (Deacetylierung) auch dessen negative Ladung und weisen somit eine höhere Affinität zur negativ geladenen DNA auf. Das Chromatin geht durch die elektrostatische Wechselwirkung in eine geschlossene Heterochromatin Konformation über, die unzugänglich für Transkriptionsfaktoren ist [34; 35]. Auf diese Weise haben HDAC einen Einfluss auf die Genfunktion ohne die Veränderung der Sequenz der DNA (Epigenetik) [36].

Im Kontext eines gesunden Muskelgewebes bedeutet die Inhibierung der HDAC 2, dass die Histone acetyliert bleiben und es zur Expression der auf dem spezifischen DNA-Abschnitt codierten Proteine kommt. Im dystrophischen Muskel, deacetyliert HDAC 2 mit erhöhter Enzymaktivität die entsprechenden Chromatinabschnitte und diese gehen in eine geschlossene Konformation über. Durch die geschlossene Konformation bleibt die Bindung der Transkriptionsfaktoren und somit auch die Transkription und die Proteinbiosynthese aus [37].

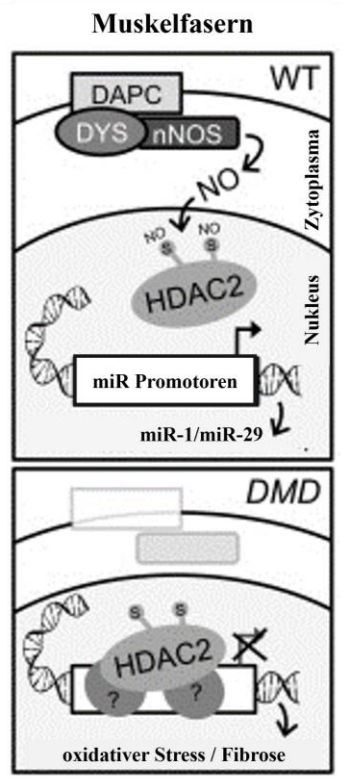

Abbildung 2-2: Signalweg, der Dystrophin mit der mRNA-Expression verbindet
Adaptiert von [37]; DAPC: *dystrophin-associated protein complex*; DMD: Duchenne Muskeldystrophie; DYS: Dystrophin; HDAC2: Histon-Deacetylase 2; miR: mikro RNA; mRNA: *Messenger RNA*; nNOS: Neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase; NO: Stickstoffmonoxid; WT: Wildtyp

In den letzten Jahren wurde zunehmend ein Zusammenhang zwischen der HDAC-Aktivität der verschiedenen HDAC Klassen (auch über HDAC 2 hinaus) und den oben aufgeführten Pathomechanismen der Erkrankung DMD belegt [38; 39]. An dieser Stelle greift der epigenetische Wirkmechanismus von Givinostat über die Inhibition von HDAC an.

Wirkmechanismus von Givinostat

Givinostat ist ein neuartiges, oral wirksames Hydroxamsäure-Derivat, das unabhängig von der zugrundliegenden Dystrophin-Mutation eine hemmende Wirkung auf die HDAC der Klassen I und II ausübt. Givinostat stellt eine Eigenentwicklung des Unternehmens Italfarmaco dar, dass sich auf die Erforschung und Entwicklung innovativer therapeutischer Ansätze spezialisiert hat [32; 40; 41]. Inhibitoren der HDAC (HDACi) wie Givinostat weisen eine epigenetische Wirkung auf, indem sie die Acetylierung der Histone steigern. Daraufhin liegt die DNA wieder vermehrt in der offenen Konformation als Euchromatin vor und ist somit zugänglich für Transkriptionsfaktoren. Dies führt über die Initiierung der Synthese von Messenger-RNA (mRNA) zur Bildung von Proteinen, die den Krankheitsverlauf der DMD positiv beeinflussen [32; 40].

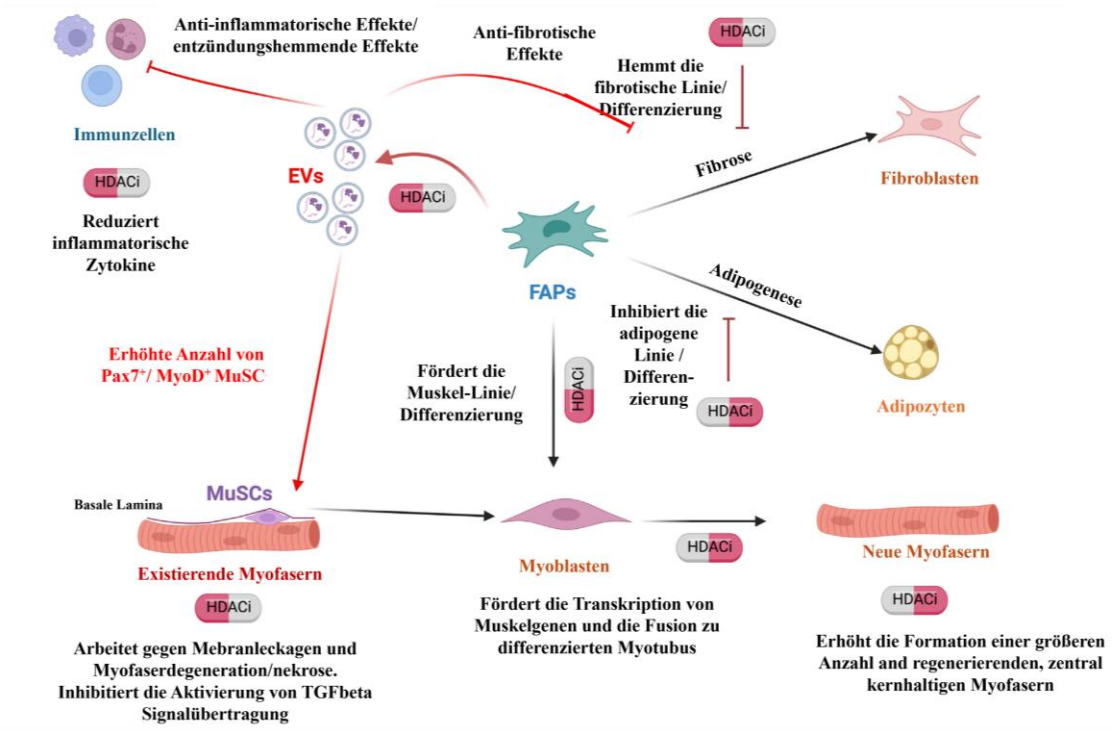

Abbildung 2-3: Effekte von HDAC-Inhibitoren auf die Erkrankung DMD
Adaptiert von [39]; DMD: Duchenne Muskeldystrophie; EV: Extracellular vesicle; FAP: *Fibro-adipogenic progenitor*; HDACi: HDAC-Inhibitor; MuSC: *Muscle stem cell*; TGF: *Transforming growth factor*

Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass Givinostat die Produktion und Aktivität von pro-inflammatorischen Zytokinen (Tumornekrosefaktor-α, Interleukin-1β, Interferon-γ, Interleukin-6, and Interleukin-12) hemmt [42; 43]. Zudem senkt Givinostat die Expression der Myeloperoxidase, deren Aktivität zur Quantifizierung der Entzündungsstärke herangezogen wird [44].

Außerdem nimmt Givinostat mit der Inhibierung der HDAC-Aktivität durch mindestens zwei verschiedene Mechanismen Einfluss auf entsprechende Vorläuferzellen und hemmt somit die weitere Degeneration von Muskelgewebe [45]:

1. In Muskelzellen wird der Promotor des Follistatin-Gens durch HDAC reguliert, d. h. unter dem Einsatz von Givinostat kommt es zu einer vermehrten Expression von Follistatin. Als endogener Gegenspieler des stärksten Inhibitors der Skelettmyogenese (Myostatin) stimuliert Follistatin die Differenzierung von Satellitenzellen zu Muskelzellen. So konnte auch gezeigt werden, dass HDACi die Myogenese *in vitro* stimulieren und einer Muskeldegeneration im DMD-Mausmodell, den *X-linked muscular dystrophy* (mdx)-Mäusen, entgegenwirken kann [32; 46]. So kann Givinostat dazu beitragen, dass sich Satellitenzellen im dystrophischen Muskel trotz ihrer überwiegend symmetrischen Teilung in Myoblasten differenzieren. Neben Myostatin inhibiert Follistatin auch weitere Vertreter der TGF-β Superfamilie [47].

2. Die HDACi haben zudem einen direkten Einfluss auf die Differenzierung von FAP. Ob FAP die Muskelregeneration oder die fibro-adipogene Degeneration unterstützen, ist entscheidend für den Krankheitsverlauf von Patienten mit DMD. Die Inhibierung von HDAC induziert zwei wesentliche Transkriptionsfaktoren der myogenen Differenzierung (Myogener Faktor 3 [MyoD] und BRG1/BRM-assoziierter Faktor 60 [BAF60]C) und reguliert die myogenen Mikro-Ribonukleinsäuren hoch, die wiederum die alternativen BAF60-Varianten (BAF60A und BAF60B) kontrollieren. Letztendlich wird so die promyogene Differenzierung gefördert, während der fibro-adipogene Phänotyp und damit die Degeneration des Muskelgewebes unterdrückt wird. Für HDACi konnte gezeigt werden, dass diese das „latent“ myogene Programm der FAP in dystrophischen Muskeln während früher Stadien der Krankheit fördern [48]. Somit ist von einer positiven Wirkung von Givinostat auf die Regulation des Muskelumbaus in DMD-Patienten auszugehen.

Zusätzlich beeinflusst Givinostat die mitochondriale Funktion auf positive Weise, da der Promotor des Proteins PGC-1α (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 α*), das als Master Regulator der mitochondrialen Biogenese bezeichnet wird, durch HDAC kontrolliert wird. Der Einsatz von Givinostat in mdx-Mäusen führte nachweislich zur Hyperacetylierung von PGC-1α und dem Anstieg des mRNA- und Protein-Levels. Daraufhin konnte eine Zunahme der Mitochondrien-Anzahl, eine erhöhte ATP-Produktion und eine effizientere oxidative Phosphorylierung beobachtet werden [49].

Auswirkung von Givinostat auf den Muskel

In Patienten mit DMD und in *in vivo* Mausmodellen der humanen DMD hatte die Anwendung von Givinostat einen positiven Einfluss auf deren Krankheitsverlauf. In Jungen mit DMD hat die Therapie mit Givinostat nachweislich in histologischen Untersuchungen die Muskelarchitektur verbessert, indem der Anteil des nekrotischen Gewebes, die intramuskulären Fibrose sowie der Ersatz von Muskeln durch Fettgewebe gesenkt und der Anteil von Muskelgewebe angehoben wurde [40]. In mdx-Mäusen konnten die gleichen positiven Effekte

bezüglich der Fibrose, dem Ersatz von Muskel- durch Fettgewebe und dem Muskelgewebeanteil nach der Anwendung von Givinostat beobachtet werden [44; 49; 50]. Darüber hinaus wurde eine Abnahme der Entzündungsparameter im muskulären Gewebe und eine Zunahme an Muskelkraft nachgewiesen [44; 49; 50].

Zusammenfassend handelt es sich bei Givinostat um einen epigenetischen Wirkstoff, der sich über verschiedene Downstream-Effekte, unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation des *Dystrophin*-Gens, positiv und progressionsverzögernd auf das Krankheitsgeschehen der DMD auswirkt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Duvyzat wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet.	ja	06.06.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde liegende Quelle ist die Fachinformation von Givinostat [41].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet" „kein weiteres Anwendungsgebiet" ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend" an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 2.1 und 2.2 wurden zum Teil der aktuellen Fachinformation und dem Studienbericht entnommen. Weitere Quellen wurden in internen Datenbanken und mittels einer unsystematischen Handsuche identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Hoffman, E. P., Brown, R. H., Jr. & Kunkel, L. M. 1987. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell,* 51**,** 919–28.

2. Crisafulli, S., Sultana, J., Fontana, A., Salvo, F., Messina, S. & Trifirò, G. 2020. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases,* 15**,** 141.

3. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E. & Aartsma-Rus, A. 2021. Duchenne muscular dystrophy. *Nature reviews. Disease primers,* 7**,** 13.

4. Nozoe, K. T., Akamine, R. T., Mazzotti, D. R., Polesel, D. N., Grossklauss, L. F., Tufik, S., Andersen, M. L. & Moreira, G. A. 2016. Phenotypic contrasts of Duchenne Muscular Dystrophy in women: Two case reports. *Sleep science (Sao Paulo, Brazil),* 9**,** 129–33.

5. Fujak, A., Haaker, G. & Funk, J. 2014. Aktuelle Betreuungsstrategien bei Duchenne-Muskeldystrophie. *Der Orthopäde,* 43**,** 636–42.

6. LoMauro, A., D'Angelo, M. G. & Aliverti, A. 2015. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Therapeutics and clinical risk management,* 11**,** 1475–88.

7. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2016. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.

8. Wahlgren, L., Kroksmark, A. K., Tulinius, M. & Sofou, K. 2022. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. *European journal of epidemiology,* 37**,** 147–56.

9. Gomez-Merino, E. & Bach, J. R. 2002. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *American journal of physical medicine & rehabilitation,* 81**,** 411–5.

10. Bez Batti Angulski, A., Hosny, N., Cohen, H., Martin, A. A., Hahn, D., Bauer, J. & Metzger, J. M. 2023. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Frontiers in physiology,* 14**,** 1183101.

11. Szabo, S. M., Klimchak, A. C., Qian, C., Iannaccone, S., Popoff, E. & Gooch, K. L. 2022. Characterizing the Occurrence of Key Clinical Milestones in Duchenne Muscular Dystrophy in the United States Using Real-World Data. *Journal of neuromuscular diseases,* 9**,** 689–99.

12. Broomfield, J., Hill, M., Guglieri, M., Crowther, M. & Abrams, K. 2021. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology,* 97**,** e2304–e14.

13. Ryder, S., Leadley, R. M., Armstrong, N., Westwood, M. E., Kock, S. d., Butt, T., Jain, M. J. & Kleijnen, J. 2017. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet journal of rare diseases,* 12.

14. Guiraud, S., Aartsma-Rus, A., Vieira, N. M., Davies, K. E., van Ommen, G. J. & Kunkel, L. M. 2015. The Pathogenesis and Therapy of Muscular Dystrophies. *Annual review of genomics and human genetics,* 16**,** 281–308.

15. Kodippili, K. & Rudnicki, M. A. 2023. Satellite cell contribution to disease pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Frontiers in physiology,* 14**,** 1180980.

16. Petrof, B. J., Shrager, J. B., Stedman, H. H., Kelly, A. M. & Sweeney, H. L. 1993. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 90**,** 3710–4.

17. Starosta, A. & Konieczny, P. 2021. Therapeutic aspects of cell signaling and communication in Duchenne muscular dystrophy. *Cellular and Molecular Life Sciences,* 78**,** 4867–91.

18. Rosenberg, A. S., Puig, M., Nagaraju, K., Hoffman, E. P., Villalta, S. A., Rao, V. A., Wakefield, L. M. & Woodcock, J. 2015. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Science Translational Medicine,* 7**,** 299rv4–rv4.

19. Tidball, J. G., Welc, S. S. & Wehling-Henricks, M. 2018. Immunobiology of Inherited Muscular Dystrophies. *Comprehensive Physiology,* 8**,** 1313–56.

20. Theret, M., Rossi, F. M. V. & Contreras, O. 2021. Evolving Roles of Muscle-Resident Fibro-Adipogenic Progenitors in Health, Regeneration, Neuromuscular Disorders, and Aging. *Frontiers in physiology,* 12**,** 673404.

21. Chang, N. C., Chevalier, F. P. & Rudnicki, M. A. 2016. Satellite Cells in Muscular Dystrophy - Lost in Polarity. *Trends in Molecular Medicine,* 22**,** 479–96.

22. Dumont, N. A., Wang, Y. X., von Maltzahn, J., Pasut, A., Bentzinger, C. F., Brun, C. E. & Rudnicki, M. A. 2015. Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division. *Nature Medicine,* 21**,** 1455–63.

23. Sugihara, H., Teramoto, N., Nakamura, K., Shiga, T., Shirakawa, T., Matsuo, M., Ogasawara, M., Nishino, I., Matsuwaki, T., Nishihara, M. & Yamanouchi, K. 2020. Cellular senescence-mediated exacerbation of Duchenne muscular dystrophy. *Scientific reports,* 10**,** 16385.

24. Vila, M. C., Rayavarapu, S., Hogarth, M. W., Van der Meulen, J. H., Horn, A., Defour, A., Takeda, S., Brown, K. J., Hathout, Y., Nagaraju, K. & Jaiswal, J. K. 2017. Mitochondria mediate cell membrane repair and contribute to Duchenne muscular dystrophy. *Cell death and differentiation,* 24**,** 330–42.

25. Mareedu, S., Million, E. D., Duan, D. & Babu, G. J. 2021. Abnormal Calcium Handling in Duchenne Muscular Dystrophy: Mechanisms and Potential Therapies. *Frontiers in physiology,* 12**,** 647010.

26. Bellissimo, C. A., Garibotti, M. C. & Perry, C. G. R. 2022. Mitochondrial stress responses in Duchenne muscular dystrophy: metabolic dysfunction or adaptive reprogramming? *American Journal of Physiology-Cell Physiology,* 323**,** C718–C30.

27. Mann, C. J., Perdiguero, E., Kharraz, Y., Aguilar, S., Pessina, P., Serrano, A. L. & Muñoz-Cánoves, P. 2011. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. *Skeletal muscle,* 1**,** 21.

28. Colussi, C., Mozzetta, C., Gurtner, A., Illi, B., Rosati, J., Straino, S., Ragone, G., Pescatori, M., Zaccagnini, G., Antonini, A., Minetti, G., Martelli, F., Piaggio, G., Gallinari, P., Steinkuhler, C., Clementi, E., Dell'Aversana, C., Altucci, L., Mai, A., Capogrossi, M. C., Puri, P. L. & Gaetano, C. 2008. HDAC2 blockade by nitric oxide and histone deacetylase inhibitors reveals a common target in Duchenne muscular dystrophy treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 105**,** 19183–7.

29. Gücüyener, K., Ergenekon, E., Erbas, D., Pinarli, G. & Serdaroğlu, A. 2000. The serum nitric oxide levels in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain and Development,* 22**,** 181–3.

30. Brenman, J. E., Chao, D. S., Xia, H., Aldape, K. & Bredt, D. S. 1995. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell,* 82**,** 743–52.

31. Kasai, T., Abeyama, K., Hashiguchi, T., Fukunaga, H., Osame, M. & Maruyama, I. 2004. Decreased total nitric oxide production in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of biomedical science,* 11**,** 534–7.

32. Italfarmaco S.p.A. 2022. Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients with Duchenne Muscular Dystrophy - (DSC/14/2357/48) - FINAL CLINICAL STUDY REPORT (CSR) - Datum des CSR: 10.08.2022.

33. Dokmanovic, M., Clarke, C. & Marks, P. A. 2007. Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Molecular cancer research : MCR,* 5**,** 981–9.

34. Morrison, O. & Thakur, J. 2021. Molecular Complexes at Euchromatin, Heterochromatin and Centromeric Chromatin. *International Journal of Molecular Sciences,* 22**,** 6922.

35. Seto, E. & Yoshida, M. 2014. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harbor perspectives in biology,* 6**,** a018713.

36. Delcuve, G. P., Khan, D. H. & Davie, J. R. 2012. Roles of histone deacetylases in epigenetic regulation: emerging paradigms from studies with inhibitors. *Clinical Epigenetics,* 4**,** 5.

37. Cacchiarelli, D., Martone, J., Girardi, E., Cesana, M., Incitti, T., Morlando, M., Nicoletti, C., Santini, T., Sthandier, O., Barberi, L., Auricchio, A., Musarò, A. & Bozzoni, I. 2010. MicroRNAs involved in molecular circuitries relevant for the Duchenne muscular dystrophy pathogenesis are controlled by the dystrophin/nNOS pathway. *Cell metabolism,* 12**,** 341–51.

38. Sandonà, M., Cavioli, G., Renzini, A., Cedola, A., Gigli, G., Coletti, D., McKinsey, T. A., Moresi, V. & Saccone, V. 2023. Histone Deacetylases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications for Muscular Dystrophies. *International Journal of Molecular Sciences,* 24.

39. Mozzetta, C., Sartorelli, V., Steinkuhler, C. & Puri, P. L. 2024. HDAC inhibitors as pharmacological treatment for Duchenne muscular dystrophy: a discovery journey from bench to patients. *Trends Mol Med,* 30**,** 278–94.

40. Bettica, P., Petrini, S., D'Oria, V., D'Amico, A., Catteruccia, M., Pane, M., Sivo, S., Magri, F., Brajkovic, S., Messina, S., Vita, G. L., Gatti, B., Moggio, M., Puri, P. L., Rocchetti, M., De Nicolao, G., Vita, G., Comi, G. P., Bertini, E. & Mercuri, E. 2016. Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders : NMD,* 26**,** 643–9.

41. Italfarmaco S.p.A. 2025. Fachinformtion Givinostat - Stand: Juli 2025.

42. Leoni, F., Fossati, G., Lewis, E. C., Lee, J. K., Porro, G., Pagani, P., Modena, D., Moras, M. L., Pozzi, P., Reznikov, L. L., Siegmund, B., Fantuzzi, G., Dinarello, C. A. & Mascagni, P. 2005. The histone deacetylase inhibitor ITF2357 reduces production of pro-inflammatory cytokines in vitro and systemic inflammation in vivo. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.),* 11**,** 1–15.

43. Joosten, L. A., Leoni, F., Meghji, S. & Mascagni, P. 2011. Inhibition of HDAC activity by ITF2357 ameliorates joint inflammation and prevents cartilage and bone destruction in experimental arthritis. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.),* 17**,** 391–6.

44. Consalvi, S., Mozzetta, C., Bettica, P., Germani, M., Fiorentini, F., Del Bene, F., Rocchetti, M., Leoni, F., Monzani, V., Mascagni, P., Puri, P. L. & Saccone, V. 2013. Preclinical studies in the mdx mouse model of duchenne muscular dystrophy with the histone deacetylase inhibitor givinostat. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.),* 19**,** 79–87.

45. Consalvi, S., Saccone, V., Giordani, L., Minetti, G., Mozzetta, C. & Puri, P. L. 2011. Histone deacetylase inhibitors in the treatment of muscular dystrophies: epigenetic drugs for genetic diseases. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.),* 17**,** 457–65.

46. Minetti, G. C., Colussi, C., Adami, R., Serra, C., Mozzetta, C., Parente, V., Fortuni, S., Straino, S., Sampaolesi, M., Di Padova, M., Illi, B., Gallinari, P., Steinkühler, C., Capogrossi, M. C., Sartorelli, V., Bottinelli, R., Gaetano, C. & Puri, P. L. 2006. Functional and morphological recovery of dystrophic muscles in mice treated with deacetylase inhibitors. *Nat Med,* 12**,** 1147–50.

47. Walpurgis, K., Weigand, T., Knoop, A., Thomas, A., Reichel, C., Dellanna, F. & Thevis, M. 2020. Detection of follistatin-based inhibitors of the TGF-β signaling pathways in serum/plasma by means of LC-HRMS/MS and Western blotting. *Drug Testing and Analysis,* 12**,** 1636–48.

48. Saccone, V., Consalvi, S., Giordani, L., Mozzetta, C., Barozzi, I., Sandoná, M., Ryan, T., Rojas-Muñoz, A., Madaro, L., Fasanaro, P., Borsellino, G., De Bardi, M., Frigè, G., Termanini, A., Sun, X., Rossant, J., Bruneau, B. G., Mercola, M., Minucci, S. & Puri, P. L. 2014. HDAC-regulated myomiRs control BAF60 variant exchange and direct the functional phenotype of fibro-adipogenic progenitors in dystrophic muscles. *Genes & development,* 28**,** 841–57.

49. Giovarelli, M., Zecchini, S., Catarinella, G., Moscheni, C., Sartori, P., Barbieri, C., Roux-Biejat, P., Napoli, A., Vantaggiato, C., Cervia, D., Perrotta, C., Clementi, E., Latella, L. & De Palma, C. 2021. Givinostat as metabolic enhancer reverting mitochondrial biogenesis deficit in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pharmacological Research,* 170**,** 105751.

50. Licandro, S. A., Crippa, L., Pomarico, R., Perego, R., Fossati, G., Leoni, F. & Steinkühler, C. 2021. The pan HDAC inhibitor Givinostat improves muscle function and histological parameters in two Duchenne muscular dystrophy murine models expressing different haplotypes of the LTBP4 gene. *Skeletal muscle,* 11**,** 19.