

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Givinostat (Duvyzat®)

ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Modul 3 A

*Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei
gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer
Corticosteroid-Behandlung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 15.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	46
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	47
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	56
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	57
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	58
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	58
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	59
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	60

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	61
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Herleitung der Anzahl an DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren im Jahr 2025	21
Tabelle 3-2: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Givinostat im Jahr 2025	22
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation DMD	25
Tabelle 3-5: Entwicklung der Patienten in der Zielpopulation von Givinostat innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland	26
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	27
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	43
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	44
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	44
Tabelle 3-14 Empfohlene Dosierung	48
Tabelle 3-15 Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	49
Tabelle 3-16 Nebenwirkungen, die in der placebokontrollierten EPIDYS-Studie bei mit Givinostat behandelten Patienten um mehr als 2 % häufiger als unter Placebo gemeldet wurden	54
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	59
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	62

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Natürlicher Krankheitsverlauf von DMD bei therapienaiven Patienten..... 14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
Array-CHG	<i>Array-based Comparative Genomic Hybridization</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DAPC	<i>Dystrophin-Associated Protein Complex</i>
DMD	Duchenne-Muskeldystrophie
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FAP	<i>Fibro-adipogenic progenitor</i>
FI	Fachinformation
FVC	<i>Forced Vital Capacity</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDAC	Histon-Deacetylase
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IQ	Intelligenzquotient
IU	<i>International Unit</i>
KG	Körpergewicht
LPFV	<i>Last patient first visit</i>
LPI	<i>Last patient in</i>
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
ms	Millisekunden
nNOS	Neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
P-gp	P-Glykoprotein
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) hat Givinostat am 04.07.2012 eine Orphan Drug Designation für die Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie (DMD) erteilt (Vorgangsnummer: EU/3/12/1009) [1]. Die Orphan Drug Designation wurde im Rahmen der Zulassungserteilung bestätigt, wodurch der Zusatznutzen von Givinostat gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt gilt [2]. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind somit nicht zu erbringen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Givinostat haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden, am 28.09.2023 (Vorgangsnummer: 2023-B-199) sowie am 29.08.2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-158) [3; 4]. Gemäß den gesetzlichen Vorgaben ist die Bestimmung der zVT für Orphan Drugs im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung erfolgte anhand des SGB V, der VerfO des G-BA, der Niederschrift des Beratungsgesprächs sowie der Erteilung und Bestätigung der Orphan Drug Designation.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2012. Public summary of opinion on orphan designation. Givinostat for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.
2. European Medicines Agency (EMA) 2025. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application - Duvyzat (Givinostat).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-199. Givinostat zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-158. Givinostat zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Zielpopulation von Givinostat

Duvyzat® (Givinostat) ist indiziert zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung [1]. Muskeldystrophien sind seltene Erbkrankheiten, welche vornehmlich durch eine progressive Degeneration der Muskulatur gekennzeichnet sind [2]. Die Gruppe der Muskeldystrophien (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ICD] Code G71.0 Muskeldystrophie) umfasst eine Vielzahl an Erkrankungen, welche in verschiedene Untergruppen eingeteilt werden können [3-5]. Am häufigsten kommen Muskeldystrophien in Form von Dystrophinopathien vor, zu denen die DMD (ICD-Code G71.00 Muskeldystrophie, maligne [Typ Duchenne]) gehört [2; 6]. Bei dieser Erkrankung liegt eine Mutation im *Dystrophin*-Gen vor, welche X-chromosomal vererbt wird und daher fast ausschließlich Jungen und Männer betrifft. Die Mutation im *Dystrophin*-Gen führt zu einem Mangel an funktionsfähigem Dystrophin [7]. Dystrophin ist ein Strukturprotein, welches für die Regeneration der Muskulatur essenziell ist. Der Mangel an funktionsfähigem Dystrophin geht bei DMD mit einer progressiven und irreversiblen Muskeldegeneration einher, wobei der Krankheitsverlauf bei DMD schwerwiegend ist und die Lebenserwartung erheblich einschränkt [8].

Neugeborene mit DMD sind überwiegend asymptomatisch, wodurch die Erkrankung häufig vorläufig unerkannt bleibt. Entwicklungsverzögerungen wie z. B. das verzögerte Erreichen von motorischen Meilensteinen wie freies Gehen oder eine verzögerte Sprachentwicklung können erste Hinweise auf die Erkrankung geben [7; 9]. Ab einem Alter von etwa drei Jahren werden meist erste motorische Symptome wie z. B. ein auffälliger Gang, Schwierigkeiten beim Treppensteigen und das Gowers-Zeichen beobachtet. Durch die progressive Muskeldegeneration verlieren die Patienten sukzessive ihre motorische Selbständigkeit. Patienten sind trotz Standardbehandlung in einem Alter von durchschnittlich 11,5 Jahren nicht mehr gehfähig und auf die Nutzung eines Rollstuhls angewiesen [10]. Darüber hinaus ist die Erkrankung mit respiratorischen und kardialen Komplikationen verbunden, welche für die deutlich verkürzte Lebenserwartung von DMD-Patienten verantwortlich sind [11]. Patienten, die nach 1990 geboren wurden und somit von den verbesserten Therapieoptionen (wie z. B.

nicht-invasiver Beatmung) profitieren konnten, haben eine mediane Lebenserwartung von 28,1 Jahren [12].

Ätiologie

Das *Dystrophin*-Gen ist auf Position Xp21.1 des X-Chromosoms lokalisiert und ist mit einer Größe von 2,5 Millionen Basenpaaren das größte bekannte Gen im menschlichen Körper. Die Größe des *Dystrophin*-Gens hat zur Folge, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen auftreten können [13]. Seit der erstmaligen Beschreibung des *Dystrophin*-Gens im Jahr 1987 wurden bei DMD-Patienten und Patienten mit Becker-Kiener Muskeldystrophie mehr als 7000 verschiedene Mutationen im *Dystrophin*-Gen identifiziert [13; 14]. Mit einem Anteil von etwa 60 – 70 % handelt es sich dabei am häufigsten um Deletionen [13; 15]. Bei etwa 11 % der Patienten liegt eine Duplikation vor. Die verbleibenden Patienten weisen kleinere Mutationen wie Punktmutationen oder Insertionen im *Dystrophin*-Gen auf, welche die kodierende Sequenz oder Spleißstellen beeinflussen. Die vorliegende Mutation stört den offenen Leserahmen und somit die Genexpression von Dystrophin. Dies führt zu einer Dysfunktionalität oder einem Mangel an Dystrophin bei DMD-Patienten [13].

Pathophysiologie

Dystrophin ist ein Strukturprotein und bildet auf zellulärer Ebene einen Komplex mit peripheren Membranproteinen und transmembranen Proteinen. Der sogenannte *Dystrophin-Associated Protein Complex* (Dystrophin-assoziiierter Proteinkomplex; DAPC) verbindet das Zytoskelett der Muskelzelle mit der extrazellulären Matrix [8]. Bei DMD-Patienten mit fehlendem oder dysfunktionalem Dystrophin und somit auch dysfunktionalem DAPC kann die strukturelle Integrität des Sarkolemm während der aktiven Muskelkontraktion nicht aufrechterhalten werden [8; 16]. Das Sarkolemm wird durch die kontraktionsbedingten mechanischen Schädigungen anfällig für Mikrotraumata, diese führen im Verlauf zu einer fortlaufenden Membranschädigung [13]. Die Instabilität des Sarkolemm geht mit weiteren pathophysiologischen Prozessen einher. Dazu gehören u. a. eine Dysregulation der intrazellulären Calciumhomöostase und reaktiven Sauerstoffspezies (*Reactive Oxygen Species*), eine Dysfunktion von Mitochondrien, sowie chronische Entzündungsprozesse und der Umbau des funktionalen Muskelgewebes in Fettgewebe oder fibrotisches Gewebe durch die Aktivierung von fibro-adipogenen Vorläuferzellen (*fibro-adipogenic progenitor*; FAP) [13; 17].

Das dysfunktionale Dystrophin führt außerdem dazu, dass die im gesunden Muskel am DAPC befindliche neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS) nicht mehr mit dem DAPC assoziiert ist [18]. Im gesunden Muskel produziert die nNOS Stickstoffmonoxid (NO), welches unter anderem die Enzymaktivität der Histon-Deacetylase (HDAC) 2 durch S-Nitrosylierung inhibiert [19]. In DMD-Patienten führt die Dislokation und die geringere Expression der nNOS zu einer verringerten NO-Konzentration, in Folge wird die HDAC-Aktivität im Muskel hochreguliert [20-22]. Die gesteigerte Enzymaktivität des HDACs resultiert darin, dass Chromatin in einer überwiegend deacetylierten und dadurch geschlossenen Konformation vorliegt [23; 24]. Die Heterochromatin Konformation wirkt sich wiederum negativ auf die Proteinbiosynthese des entsprechenden Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*;

DNA)-Abschnitts aus [25; 26]. Im gesunden Muskel finden physiologische Reparaturprozesse statt, durch die degenerierte Muskelfasern entfernt und gesunde Muskelfasern gebildet werden. Im dystrophischen Muskel wiederholt sich der Zyklus der Degeneration und Regeneration ständig, da auch neue Muskelfasern ein dysfunktionales Dystrophin exprimieren [27]. Infolgedessen werden die Entzündungsprozesse chronisch und die Muskelstammzellen, die für die Myoblastenbildung relevant sind, verlieren an regenerativer Kapazität [17; 27; 28]. Gleichzeitig nimmt die Bildung von Fettgewebe und fibrotischem Gewebe zu, wodurch die Muskelfunktion sukzessive eingeschränkt wird. Der fibrotische Prozess im Muskel zeigt sich schon im sehr jungen Alter. Bei einjährigen DMD-Patienten wurde im Rahmen einer Muskelbiopsie ein Bindegewebsanteil von 16 % nachgewiesen (im Vergleich zu 3 % bei Kontrollen vergleichbaren Alters). Ab einem Alter von sieben Jahren nimmt der Anteil der Fibrose deutlich zu [29] (für eine detaillierte Beschreibung der Pathophysiologie von DMD siehe auch Modul 2).

Diagnose

Patienten mit DMD können von einer frühzeitigen Diagnose profitieren. Vor dem Hintergrund, dass DMD einen degenerativen und irreversiblen Verlauf aufweist, kann ein früher Therapiebeginn vor einem relevanten Verlust der Muskelfunktion für den weiteren Verlauf der Erkrankung entscheidend.

Der Diagnoseprozess der DMD beginnt in der Regel, wenn bei den Patienten motorische Symptome wie das Gowers-Zeichen, der sogenannte Zehenspitzenengang oder Schwierigkeiten beim Treppensteigen beobachtet werden. Erste Hinweise für das Vorliegen von DMD kann die Messung der Creatinkinase-Konzentration im Blut liefern. Stark erhöhte Werte weisen auf das Vorhandensein einer erheblichen Muskelschädigung hin und sollten im Anschluss genetisch abgeklärt werden. Anhand von *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) oder *Array-based Comparative Genomic Hybridization* (Array-CHG) können potenzielle Deletionen und Duplikationen im *Dystrophin*-Gen identifiziert werden. Bei einem negativen Ergebnis wird anschließend anhand von DNA-Sequenzierung nach den weiteren Mutationsformen im *Dystrophin*-Gen gesucht. Bei einem negativen Testergebnis kann in Ausnahmefällen eine Muskelbiopsie notwendig sein. Zum Ausschluss der DMD-Diagnose wird dabei untersucht, ob Dystrophin im Muskel auffindbar ist [30].

Da bei DMD-Patienten in den ersten Lebensjahren meist nur unspezifische Symptome auftreten und in Deutschland kein regelhaftes Neugeborenen-Screening im Hinblick auf DMD angeboten wird, erfolgt die genaue Diagnosestellung häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt [31]. Im ersten Lebensjahr erhalten in der Regel nur Kinder eine DMD-Diagnose, welche entweder aufgrund der Diagnose eines Geschwisterkindes auf DMD getestet werden oder bei denen zufällig eine erhöhte Creatinkinase-Konzentration entdeckt wird [10; 32]. Analysen der Daten des Patientenregisters Treat-NMD zeigen, dass DMD-Patienten in Deutschland ihre Diagnose im Mittel in einem Alter von 3,5 Jahren – und somit 4,7 Monate nach Beobachten erster Symptome – erhalten. Dabei werden 80 % der Patienten genetisch diagnostiziert [10].

Krankheitsverlauf

Bei Neugeborenen sind in der Regel noch keine Symptome einer DMD-Erkrankung erkennbar. Diese treten erst im weiteren Krankheitsverlauf in Erscheinung [13]. Der Krankheitsverlauf von DMD ist im Wesentlichen geprägt durch 1) die Entwicklung motorischer Funktionen in den ersten Lebensjahren, 2) einem anschließenden Plateau sowie 3) dem sukzessiven Verlust der Muskelkraft und motorischen Funktionsfähigkeit (siehe Abbildung 3-1). Darüber hinaus treten mit steigendem Alter zunehmend respiratorische und kardiale Komplikationen auf. Der genaue zeitliche Verlauf der Erkrankung ist individuell sehr variabel und u. a. von der zugrundeliegenden Mutation und der Behandlungsstrategie abhängig [9].

Motorische Funktionsfähigkeit

In den ersten Lebensjahren verläuft die Entwicklung bei DMD-Patienten weitestgehend normal. Die Patienten erwerben motorische Funktionen analog zu gleichaltrigen gesunden Kindern [33]. Es können jedoch teilweise erste Anzeichen und Symptome einer Entwicklungsverzögerung beobachtet werden [7]. Die Entwicklungsverzögerung äußert sich z. B. in einem verzögerten Gehbeginn oder Schwierigkeiten beim freien Sitzen [9]. Eine Gangstörung liegt in diesem Alter noch nicht vor [7]. Mit steigendem Alter werden weiterhin Fortschritte in der motorischen Entwicklung beobachtet [34]. Gleichzeitig treten aber auch die ersten motorischen Symptome in Erscheinung, welche in der Regel den Diagnoseprozess in Gang setzen. Dazu gehören ein auffälliger Gang (z. B. Zehenspitzengang), eine Hyperlordose in der Lendenwirbelsäule, eine Hypertrophie der Wadenmuskulatur und Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Besonders typisch für die Erkrankung ist auch das Gowers-Zeichen, welches beim Aufstehen aus der Rückenlage beobachtet werden kann. Betroffene Kinder drehen sich dabei zuerst auf den Bauch, drücken sich anschließend hoch in den Vierfüßlerstand und stützen sich letztendlich mit den Händen auf den Knien ab, um in die Standposition zu gelangen [9; 13]. Die Progression der Muskeldegeneration verläuft von den proximalen Muskeln der Extremitäten zu den distalen Muskeln [7; 13].

Die motorische Entwicklung erreicht zwischen 6 – 7 Jahren ein Plateau mit anschließendem Transfer von der Gehfähigkeit zur Nicht-Gehfähigkeit [35]. Durch den sukzessiven Verlust der Muskelkraft gehen die bereits erworbenen motorischen Fähigkeiten verloren und die motorischen Einschränkungen nehmen zu [10; 34]. Kontrakturen gehen mit einer Abnahme der Beweglichkeit in den Gelenken einher, welche zu einem Verlust der Streckfähigkeit in Hüfte und Knie sowie zu Einschränkungen in der Hüftadduktion sowie der Dorsalextension der Sprunggelenke führt [9]. Der Gang wird zunehmend schwerfälliger und die Fähigkeiten zum Treppensteigen und zum Aufstehen aus der Rückenlage gehen verloren [7]. In Deutschland sind DMD-Patienten bei Verlust der Gehfähigkeit im Durchschnitt 11,5 Jahre alt. Ab einem Alter von 19 Jahren haben alle Patienten ihre Gehfähigkeit verloren [10]. Nach Verlust der Gehfähigkeit können die Patienten anfangs noch eine aufrechte Sitzposition halten und die selbständige Nutzung eines leichten Aktivrollstuhls ist häufig möglich [7; 9]. Mit der Zeit sind jedoch die Funktion der oberen Extremitäten (inkl. der Hand-zu-Mund-Funktion) und die posturale Kontrolle zunehmend eingeschränkt [7]. Somit sind die Patienten längerfristig auf einen Elektrorollstuhl mit Fußstütze sowie Aufsteh- und Liegefunktion angewiesen [9].

DMD ist gekennzeichnet durch eine frühe, progressive Muskelschädigung und Verlust motorischer Fähigkeiten

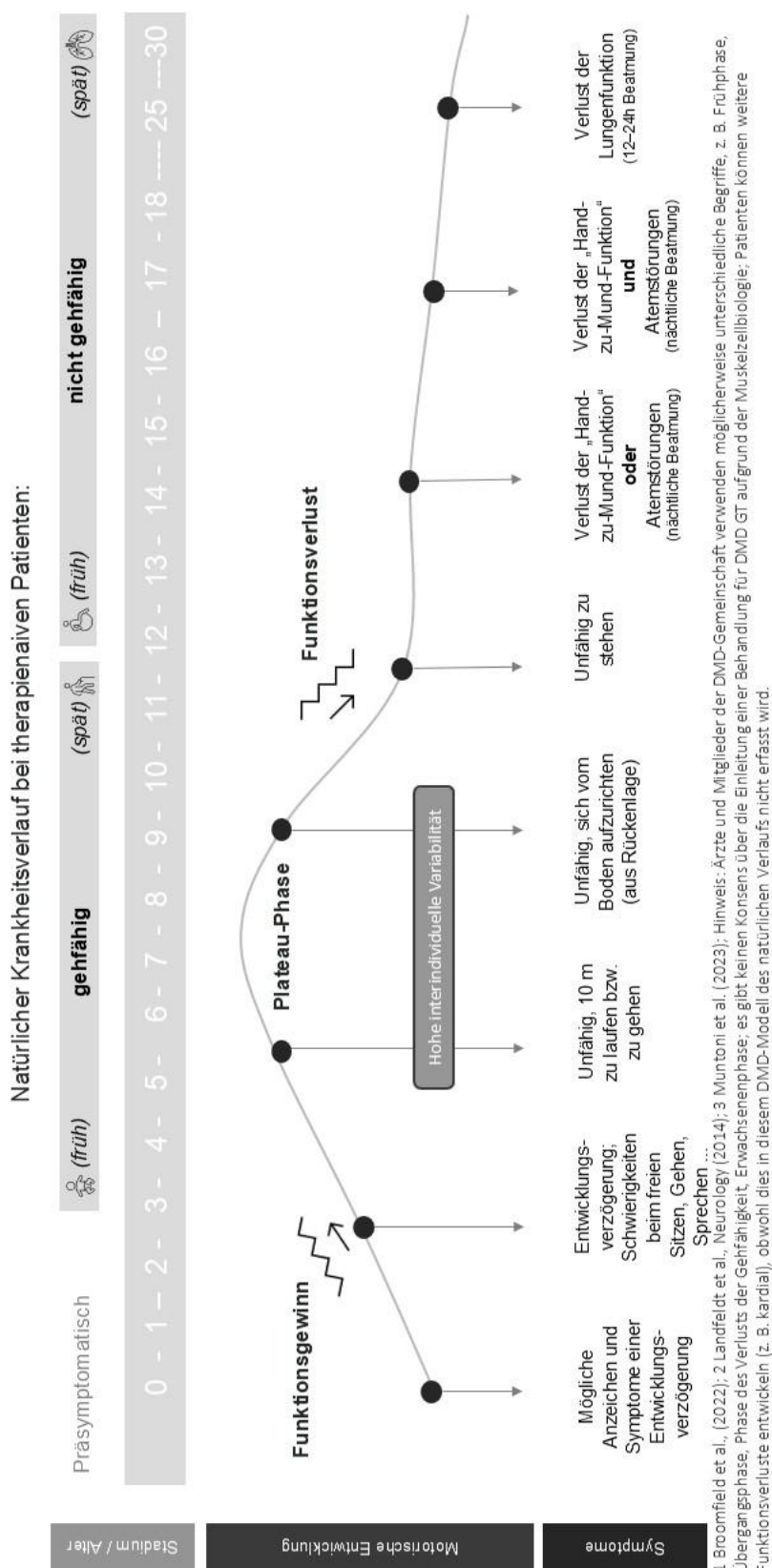


Abbildung 3-1: Natürlicher Krankheitsverlauf von DMD bei therapienaiven Patienten

Respiratorische Komplikationen

Im Krankheitsverlauf der DMD geht die Degeneration der Atemmuskulatur und Entwicklung einer Skoliose mit einem zunehmenden Risiko für respiratorische Komplikationen einher [7; 36]. Die forcierte Vitalkapazität (*Forced Vital Capacity*; FVC) ist positiv mit dem Körpergrößenwachstum assoziiert [37], welches jedoch sowohl bei Steroid-behandelten als auch bei Steroid-naiven DMD-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung eingeschränkt ist [38; 39]. So zeigt sich mit steigendem Alter ein Anstieg der FVC bis ein Plateau erreicht wird, gefolgt von einem Abfall der FVC. Patienten mit einem früheren Verlust der Gehfähigkeit erreichen auch das Plateau der FVC früher und verbleiben insgesamt auf einem niedrigeren Level [37]. Nach Verlust der Gehfähigkeit besteht ein erhöhtes Risiko für respiratorische Komplikationen, weshalb hier eine regelmäßige Kontrolle der pulmonalen Funktion sowie häufig erste respiratorische Interventionen (z. B. Lungenvolumenrekrutierung) erforderlich sind [7; 37].

Nicht-gehfähige Patienten haben ein hohes Risiko für das Auftreten respiratorischer Komplikationen [7]. Durch die fortschreitende Degeneration der Atemmuskulatur und dem damit einhergehenden Verlust der pulmonalen Funktionen entwickeln die Patienten Symptome der Hypoventilation wie z. B. Dyspnoe, Fatigue und Konzentrationsprobleme [37]. Ab einem Alter von 15 Jahren ist häufig eine nicht-invasive Beatmung erforderlich. Ab einem Alter von 20 Jahren wird bereits etwa die Hälfte der DMD-Patienten nicht-invasiv beatmet [40]. Anfangs ist eine nächtliche Beatmung ausreichend, später benötigen die Patienten eine Beatmung rund um die Uhr. Die Patienten entwickeln zudem mit der Zeit Schwierigkeiten, effektiv abzu husten. Um das dadurch erhöhte Risiko u. a. für Atelektase, Pneumonie und Lungenversagen zu verringern, werden Hustenassistenten eingesetzt [37]. Unbehandelt können schwerwiegende Infekte und respiratorische Komplikationen bereits bei Patienten im Alter von 16 – 18 Jahren tödlich verlaufen [9].

Kardiovaskuläre Komplikationen

Der Mangel an Dystrophin hat nicht nur Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, sondern kann sich auch im Herzen manifestieren [37]. Bei den meisten DMD-Patienten zeigen sich abnorme Ergebnisse im Elektrokardiogramm (EKG). Das typische EKG eines DMD-Patienten zeigt hohe R-Zacken und einen vergrößerten R/S-Umschlag in Brustwandableitung V1, Q-Zacken in den linkspräkordialen Ableitungen, Achsenabweichungen nach rechts oder einen kompletten Rechtsschenkelblock [41]. Darüber hinaus konnten verlängerte QT-Intervalle beobachtet werden [42]. Viele DMD-Patienten weisen Herzrhythmusstörungen auf [41].

Im Verlauf der DMD-Erkrankung wird das Myokard nicht mehr den physiologischen Anforderungen gerecht und es entwickelt sich eine klinische Herzinsuffizienz. Da die Symptome einer Herzinsuffizienz eher unspezifisch sind (z. B. Fatigue, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, abdominelle Schmerzen), ist eine engmaschige Kontrolle inklusive Screening durch den Kardiologen indiziert [37]. Durch das frühe Erkennen kardialer Komplikationen kann die Morbidität und Mortalität reduziert werden [37].

Weitere Komplikationen im Krankheitsverlauf

Neben den motorischen, respiratorischen und kardialen Komplikationen ist die DMD-Erkrankung mit weiteren Komplikationen assoziiert. Viele DMD-Patienten entwickeln etwa ein Jahr nach Gehverlust eine Skoliose [9; 37]. Die genauen Gründe für die Skolioseentwicklung sind bisher ungeklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die geringe Mobilität sowie die zunehmende Degeneration der rumpfstabilisierenden Muskulatur zu Veränderungen im Rumpf führen, welche die Entwicklung einer Skoliose als Folge haben. Diese erfordert in der Regel eine operative Korrektur mit dem Ziel, die Sitzposition zu verbessern sowie das Auftreten vertebraler Frakturen und respiratorischer Einschränkungen zu verringern [43].

Die zunehmende körperliche Inaktivität im Krankheitsverlauf fördert den Verlust der Knochendichte, wodurch das Risiko für Frakturen ansteigt [13]. Bei DMD-Patienten beträgt die Inzidenz von Frakturen 682 pro 10 000 Personenjahre und ist damit mindestens viermal höher als bei gesunden Jungen, die Inzidenz vertebraler Frakturen ist sogar mehr als 500-mal höher [44].

Symptome des Zentralnervensystems

Neben den körperlichen Auswirkungen werden bei DMD-Patienten häufig auch kognitive, neuropsychologische und verhaltensbezogene Auffälligkeiten beobachtet, welche mit erheblichen Einschränkungen in der Teilhabe an Aktivitäten des täglichen Lebens und der Lebensqualität einhergehen können [45]. Derzeit wird davon ausgegangen, dass spezifische Isoformen von Dystrophin, welche im Gehirn exprimiert werden, einen Einfluss auf die neuronale Entwicklung haben [46]. Dabei zeigen sich Unterschiede je nach vorliegender spezifischer Genmutation. So werden bei Patienten, bei denen die Mutation auf dem distalen Abschnitt des *Dystrophin*-Gens vorliegt, stärkere Einschränkungen beobachtet im Vergleich zu den Patienten mit Mutation auf dem proximalen Abschnitt [47]. Inwiefern die Symptome des Zentralnervensystems analog zu den anderen DMD-Symptomen einen progressiven Charakter haben, konnte bislang aufgrund fehlender longitudinaler Studien nicht abschließend geklärt werden [45].

Etwa 30 % der Patienten haben kognitive Einschränkungen mit einem Intelligenzquotienten (IQ) < 70 [45]. Der mittlere IQ von DMD-Patienten liegt bei 82 und damit etwa eine Standardabweichung unterhalb des normalen Durchschnitts [47]. Bei ca. 35 % der Patienten liegt eine geistige Behinderung vor [13; 45]. Etwa 5 % bzw. 6 % sind jeweils von Zwangsstörungen oder Epilepsie betroffen [45], 12 % haben eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), 3 % eine Autismus-Spektrum-Störung und 20 % eine moderate bis erhebliche Leseschwäche [13].

Lebensqualität der Patienten und Belastung der Angehörigen

Für DMD-Patienten wird überwiegend eine verringerte Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen berichtet. Die Erfassung der Lebensqualität bei DMD-Patienten ist komplex und sollte verschiedene Dimensionen umfassen. Einschränkungen zeigen sich sowohl für die physische, psychische und soziale Lebensqualität als auch für das Wohlbefinden.

Während für die physische Lebensqualität mit steigendem Alter und den vermehrt auftretenden funktionellen Limitationen zunehmende Einschränkungen beschrieben werden, hat dies keine Auswirkungen auf die psychische Lebensqualität [48]. Es wird angenommen, dass die Abnahme der Lebensqualität mit steigendem Alter nicht linear verläuft. So wird z. B. beschrieben, dass der Beginn der Rollstuhlnutzung durch die erhöhte Mobilität einen positiven Einfluss auf Lebensqualität von DMD-Patienten hat [49]. Eine Behandlung der Erkrankung kann insbesondere die physische Lebensqualität positiv beeinflussen [48].

Patienten mit DMD sind stark auf die Unterstützung durch Angehörige angewiesen, insbesondere bei Aktivitäten des täglichen Lebens wie z. B. Duschen, Anziehen oder Essen [50]. Für pflegende Angehörige stellt dies eine erhebliche Belastung dar, welche mit steigendem Alter der Patienten zunimmt [51; 52]. Die Belastung durch die informelle Pflege ist u. a. mit Einschränkungen in der Gesundheit und Lebensqualität, einer verringerten Schlafqualität, einem erhöhten Risiko für Depressionen sowie einer verminderten Produktivität im Berufsleben assoziiert [51].

Lebenserwartung

Die Prognose von DMD-Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten durch die Behandlung mit Corticosteroiden sowie vor allem durch die Optimierung von Prävention und Versorgung respiratorischer und kardialer Komplikationen verbessert [11; 53; 54]. Trotz der verbesserten Prognose in den vergangenen Jahrzehnten ist die Lebenserwartung von DMD-Patienten weiterhin aufgrund fehlender kurativer Behandlungsoptionen stark eingeschränkt [55]. Laut einer Meta-Analyse werden DMD-Patienten, die nach 1990 geboren wurden und somit von den verbesserten Therapieoptionen (wie z. B. nicht-invasiver Beatmung) profitieren konnten, im Median 28,1 Jahre alt. Im Vergleich dazu hatten Patienten, die vor 1970 bzw. zwischen 1970 und 1990 geboren wurden, eine mediane Lebenserwartung von 18,1 bzw. 22,9 Jahren [12].

Lange galten respiratorische Komplikationen als häufigste Todesursache bei DMD und die meisten Patienten wurden keine 20 Jahre alt. Durch den Beginn der assistierten Beatmung in den 1990ern sank das Risiko für tödliche respiratorische Komplikationen, die Lebenserwartung stieg und damit einhergehend auch das Risiko für kardiale Komplikationen [56; 57]. Daten aus Schweden zeigen, dass kardiale Komplikationen mit 42 % inzwischen die häufigste Todesursache bei DMD-Patienten darstellen, gefolgt von respiratorischen Komplikationen (38 %) und nicht-kardiopulmonalen Komplikationen (20 %) wie z. B. Schlaganfällen oder Infektionen [11].

Die Optimierung der Versorgungssituation von DMD-Patienten hat in den letzten Jahrzehnten wesentlich zu einem Anstieg der Lebenserwartung beigetragen und es wird angenommen, dass die Lebenserwartung von DMD-Patienten, die heutzutage geboren werden, bis in das vierte Lebensjahrzehnt reichen könnte [7; 58]. Dennoch besteht weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung, um den Patienten ein möglichst langes, selbständiges und beschwerdearmes Leben zu ermöglichen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Vor dem Hintergrund, dass bisher keine kurativen Behandlungsoptionen für DMD zur Verfügung stehen, stellt die Verlangsamung der Krankheitsprogression das primäre Behandlungsziel dar. So gaben gehfähige DMD-Patienten und ihre Eltern an, dass sie sich von einer neuen Therapie insbesondere den Erhalt der aktuellen Funktionsfähigkeit erhoffen. Darüber hinaus wurden als kleine Veränderungen, die bereits einen bedeutsamen Unterschied in ihrem Leben machen würden, eine Verbesserung der Mobilität (z. B. weniger Stolpern und Stürzen), der Muskelschwäche und der Ausdauer genannt [59].

Das Therapiekonzept von DMD umfasst eine Vielzahl an nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Interventionen. Zu den nicht-pharmakologischen Interventionen zählen u. a. Physiotherapie, Psychotherapie, Ernährungsberatung, Sprachtherapie und Logopädie [7; 30; 60]. Darüber hinaus sind die meisten Patienten im Laufe ihres Lebens auf orthopädische Hilfsmittel (inkl. Rollstuhl), Atemhilfen und Operationen (z. B. Skoliosekorrektur) angewiesen [30; 37; 60].

Basierend auf Expertenempfehlungen ist DMD eine Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden bedarf [30; 61]. Dafür stehen verschiedene Corticosteroide wie Deflazacort, Prednison/Prednisolon oder Vamorolon zur Verfügung. Während Deflazacort und Prednison/Prednisolon bereits seit mehreren Jahrzehnten bei DMD-Patienten eingesetzt werden, erhielt Vamorolon erst Ende 2023 die europäische Zulassung. Auf Grundlage von Empfehlungen eines Fachkomitees sollte die Corticosteroid-Behandlung vor einem substanziellen Verlust der motorischen Funktionen begonnen und auch nach Verlust der Gehfähigkeit fortgesetzt werden [30]. Die Behandlung mit Corticosteroiden ist mit einer Verlangsamung der DMD-Progression assoziiert: Es zeigen sich Vorteile in Bezug auf funktionelle Outcomes – wie z. B. Verlängerung der Gehfähigkeit und Verbesserung der motorischen, respiratorischen und kardialen Funktion – sowie auf die Lebenserwartung [62]. Auch nach Verlust der Gehfähigkeit können weiterhin positive Effekte durch eine Behandlung mit Corticosteroiden beobachtet werden. So bleiben z. B. die Hand-zu-Mund-Funktion sowie das selbständige Drehen im Bett länger erhalten, zwei wichtige Fähigkeiten, die zu einer besseren Lebensqualität beitragen [63]. Auch wenn die Vorteile einer Corticosteroid-Therapie bei DMD-Patienten gut belegt sind, ist die Einnahme von Corticosteroiden mit belastenden Nebenwirkungen verbunden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, verringertes Größenwachstum, verzögerte Pubertät, Katarakt, verringerte Knochendichte und damit einhergehende mögliche Frakturen, erhöhtes Infektionsrisiko, adrenale Suppression und Induktion eines Cushing-Syndroms [64-66]. Eine Befragung unter DMD-Patienten und ihren

Eltern verdeutlicht, dass die Vorteile der Behandlung die Nebenwirkungen überwiegen [64]. Registerdaten zeigen, dass in Deutschland die überwiegende Mehrheit (90 %) der DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren zumindest zeitweise mit Corticosteroiden behandelt wird [10]. Zum Zeitpunkt der Datenabfrage erhielten zwischen 58,1 – 63,0 % der DMD-Patienten in der entsprechenden Altersgruppe aktuell eine Corticosteroid-Behandlung [10; 67].

Neben Corticosteroiden, welche bei allen DMD-Patienten zur Anwendung kommen können, besteht für DMD-Patienten mit einer Nonsense-Mutation im *Dystrophin*-Gen (etwa 10 – 12 % aller DMD-Patienten) die Möglichkeit einer Behandlung mit Ataluren (Translarna™) [68; 69]. Bei Ataluren handelt es sich um eine sogenannte Read-Through-Therapie. Eine Behandlung mit Ataluren soll somit das mutationsbedingte vorzeitige Stopcodon in der Proteintranslation überlesen und dadurch eine vollständige Expression von Dystrophin ermöglichen [33]. Aufgrund fehlender Evidenz bezüglich der Wirksamkeit wurde vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) am 15.09.2023 eine Empfehlung zur Nicht-Verlängerung der Zulassung von Ataluren gegeben [70]. Nach mehrfacher Re-Evaluation wurde die negative CHMP Opinion zuletzt am 18.10.2024 bestätigt [70-72]. Am 28.03.2025 entschied die Europäische Kommission die bedingte Zulassung von Ataluren nicht zu verlängern [73].

Die pharmakologische Therapie von DMD stützt sich primär auf die systemische Behandlung mit Corticosteroiden [30; 61]. Die Versorgungssituation von DMD-Patienten ist jedoch weiterhin nicht ausreichend und wird der Schwere dieser Erkrankung nicht gerecht. In den USA ist Elevidys, eine Gentherapie zur Behandlung der DMD, seit 2023 zugelassen, während die Zulassung in Europa durch die EMA aktuell noch geprüft wird [74; 75]. Kurative Behandlungsoptionen gibt es für DMD derzeit nicht, weshalb eine Verlangsamung der Krankheitsprogression das primäre Behandlungsziel darstellt. Es besteht somit ein großer Bedarf an neuen medikamentösen Therapieoptionen, welche der fortschreitenden Muskeldegeneration bei DMD entgegenwirken und dadurch die motorischen Fähigkeiten der Patienten erhalten, einer Verschlechterung der Lebensqualität entgegenwirken sowie langfristig die Lebenserwartung erhöhen. Ein neuer Wirkstoff, welcher diese Ziele verfolgt, ist Givinostat. Dabei handelt es sich um ein oral wirksames Hydroxamsäurederivat mit einer HDAC-inhibierenden Wirkung, welches zu einer Verringerung von Entzündungen, Nekrosen, Fettdepositionen und Fibrosen im Muskelgewebe sowie zur Vergrößerung des Querschnitts von Muskelfasern beiträgt (für nähere Informationen zum Wirkmechanismus siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2) [76; 77].

Givinostat hat das Potenzial, das gestörte Gleichgewicht zwischen Degeneration und Regeneration im dystrophischen Muskel auszugleichen, der fortschreitenden Muskeldegeneration bei DMD entgegenzuwirken und somit die motorischen Fähigkeiten der Patienten zu erhalten. Dazu trägt insbesondere die Kombination aus der anti-inflammatorischen Wirkung und dem positiven Effekt auf die regenerativen und antifibrotischen Effekte auf die Muskelzelle bei. Die Wirkung von Givinostat ist unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation und kann somit bei allen gehfähigen DMD-Patienten ab einem Alter von sechs Jahren eingesetzt werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Zielpopulation von Givinostat umfasst gehfähige DMD-Patienten im Alter ab sechs Jahren, die mit Corticosteroiden behandelt werden. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet erfolgte in mehreren Schritten. Diese sind im Folgenden dargestellt.

Schritt 1: DMD-Patienten im Alter zwischen 6 – 18 Jahren

Givinostat ist ausschließlich für die Behandlung gehfähiger DMD-Patienten ab sechs Jahren vorgesehen. Daten des deutschen DMD-Patientenregisters zeigen, dass ab einem Alter von 19 Jahren alle DMD-Patienten ihre Gehfähigkeit verloren haben [10]. Die relevante Zielpopulation von Givinostat beschränkt sich somit auf DMD-Patienten zwischen 6 – 18 Jahren, welche für das Bezugsjahr 2025 zwischen 2007 – 2019 geboren wurden.

Für die Ermittlung der Anzahl an DMD-Patienten, die zwischen 2007 – 2019 geboren wurden, wurde die Publikation von König *et al.* aus dem Jahr 2019 herangezogen. Die Autoren der Studie nutzen verschiedene Datenquellen, um möglichst alle DMD-Patienten in Deutschland zu erfassen. So wurden Patienteninformationen von neuromuskulären Kliniken, genetischen Instituten und des deutschen DMD-Patientenregisters zwischen 05/2017 – 08/2018 angefordert. Doppelte Einträge von einzelnen Patienten wurden entfernt. Auf diesem Weg wurden insgesamt 1433 DMD-Patienten identifiziert. Die Geburtsjahre der identifizierten Patienten wurden verwendet, um Geburtsprävalenzen ab dem Jahr 1995 zu berechnen. Trotz der verzögerten Diagnose von DMD wurden Geburtsprävalenzen bis zum Jahr 2017 berichtet [78]. Wie bereits unter Abschnitt 3.2.1 beschrieben, liegt das mittlere Diagnosealter für DMD in Deutschland bei 3,5 Jahren mit einer Spannweite zwischen 0 und 12 Jahren [10]. Eine weitere Publikation berichtet für Deutschland ein mittleres Diagnosealter von 3,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,4 Jahren [79]. Eine Abfrage des deutschen Patientenregisters zeigt, dass die registrierten Patienten im Mittel mit 3,3 Jahren ihre DMD-Diagnose erhalten haben [67]. Ein Großteil der Patienten, die nach 2012 geboren wurden, hatte somit bei Erscheinen der Publikation von König *et al.* noch keine gesicherte Diagnose und es muss von einer erheblichen Unterschätzung ausgegangen werden. Basierend auf der Annahme, dass ein Großteil der DMD-Patienten mit sechs Jahren die Diagnose erhalten hat [79], wurden ausschließlich die Angaben zur Geburtsprävalenz bis zum Jahr 2012 verwendet.

Tabelle 3-1: Herleitung der Anzahl an DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren im Jahr 2025

Jahr	Männliche Lebendgeborene (Anzahl) ¹	Geburtsprävalenz (pro 100 000) ²		DMD-Patienten (Anzahl)	
		Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
2007	351 839		20,7		73
2008	349 862		16,3		57
2009	341 249		18,5		63
2010	347 237		18,7		65
2011	339 899		16,8		57
2012	345 629		15,0		52
2013	349 820	15,0	25,7	53	90
2014	366 835	15,0	25,7	56	95
2015	378 478	15,0	25,7	57	98
2016	405 585	15,0	25,7	61	105
2017	402 510	15,0	25,7	61	104
2018	404 052	15,0	25,7	61	104
2019	399 292	15,0	25,7	60	103
Gesamt				776	1066

Hinweis: Die Geburtsprävalenzen zwischen 2007 – 2012 wurden spezifisch für diese Jahre in König *et al.* (2019) berichtet. Für die Jahre 2013 – 2019 wurde die minimale bzw. maximale berichtete Geburtsprävalenz zwischen 1995 und 2012 aus König *et al.* (2019) verwendet.

DMD: Duchenne Muskeldystrophie

¹ Statistisches Bundesamt (Destatis), 2025. Lebendgeborene Deutschland Tabelle 12612-0001 (Stand: 15.01.2025) [80]

² König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, Lochmüller H, Müller-Reible C, Kirschner J. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 24;14(1):152. Supplement, S. 2. [78]

Die Anzahl an neugeborenen männlichen DMD-Patienten zwischen 2007 und 2012 wurde direkt aus der oben genannten Publikation übernommen. Die Anzahl an neugeborenen männlichen DMD-Patienten zwischen 2013 und 2019 wurde auf Grundlage der minimalen (15,0 pro 100 000 männlichen Lebendgeburten) und maximalen (25,7 pro 100 000 männlichen Lebendgeburten) Geburtsprävalenz zwischen 1995 und 2012 berechnet [78]. Die Lebenserwartung wurde in den Analysen nicht beachtet, da die überwiegende Mehrheit an DMD-Patienten, die nach 1990 geboren wurden, älter als 18 Jahre wird [53]. Die Lebenserwartung hätte somit keinen relevanten Einfluss auf die Patientenzahlen.

Auf Grundlage der Geburtsprävalenz von DMD aus König *et al.* [78] und dem beschriebenen Vorgehen ergibt sich für das Jahr 2025 eine Spanne zwischen 776 und 1066 DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren (siehe Tabelle 3-1).

Schritt 2: Corticosteroid-Behandlung

In einem zweiten Schritt wurde der Anteil an DMD-Patienten zwischen 6 und 18 Jahren ermittelt, welche unter Corticosteroid-Behandlung sind. Dafür wurden Daten des deutschen DMD-Patientenregisters herangezogen, welches 2008 im Rahmen des EU-Netzwerks TREAT-NMD am Friedrich-Bauer-Institut eingerichtet wurde. Seitdem werden in dem Register die Daten der registrierten DMD-Patienten mit genetisch gesicherter Diagnose erfasst und für wissenschaftliche Zwecke weitergegeben [81].

Eine Abfrage der Registerdaten zeigt, dass 258 von 444 registrierten DMD-Patienten zwischen 6 und 18 Jahren eine Corticosteroid-Behandlung erhalten (Stand: 04/2024) [67]. Dies entspricht einem Anteil von 58,1 % und wird für die weiteren Berechnungen als Untergrenze herangezogen.

In der Publikation von Hiebeler *et al.* werden ebenfalls Daten des deutschen DMD-Registers berichtet. Es bleibt unklar, wann diese Daten abgefragt wurden. Da das Manuskript am 15.09.2022 bei dem Journal eingereicht wurde, wird davon ausgegangen, dass die Angaben demselben Jahr zuzuordnen sind. In der Publikation wird berichtet, dass 63,0 % der DMD-Patienten in der für Givinostat relevanten Altersgruppe Corticosteroide erhalten [10]. Dieser Wert wird als Obergrenze angesetzt.

Basierend auf den Patientenzahlen aus Schritt 1 und der gewählten Unter- und Obergrenze für den Anteil der Corticosteroid-Behandlung ergibt sich eine Population zwischen 451 und 672 Patienten (siehe Tabelle 3-2).

Schritt 3: Gehfähigkeit

Im dritten Schritt wurde gemäß der zugelassenen Indikation der Anteil der Gehfähigkeit ergänzt. Dafür wurden ebenfalls Daten des deutschen DMD-Patientenregisters genutzt.

Basierend auf der Abfrage des Registers sind 175 der 258 Patienten mit genetisch gesicherter DMD-Diagnose zwischen 6 und 18 Jahren mit Corticosteroid-Behandlung gehfähig (Stand: 04/2024) [67]. Dies entspricht einem Anteil von 67,8 % mit Gehfähigkeit.

Dieser Anteil wurde auf die Patientenzahlen aus Schritt 1 und 2 bezogen. Die Herleitung der Patientenzahlen anhand Schritt 1 – 3 ergibt eine Spanne zwischen 306 und 456 gehfähigen DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren, welche mit Corticosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Givinostat im Jahr 2025

Bezugsjahr: 2025	Anteil (%)		DMD-Patienten (Anzahl)	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren ¹			776	1066

Bezugsjahr: 2025	Anteil (%)		DMD-Patienten (Anzahl)	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren mit Corticosteroid-Behandlung ^{2,3}	58,1	63,0	451	672
Gehfähige DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren mit Corticosteroid-Behandlung ²	67,8		306	456

DMD: Duchenne-Muskeldystrophie

¹ König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, Lochmüller H, Müller-Reible C, Kirschner J. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 24;14(1):152. Supplement, S. 2. [78]

² TREAT-NMD DMD-Patientenregister Deutschland. Aktuelle Daten der registrierten DMD-Patienten. 2024. [67]

³ Hiebeler M, Thiele S, Reilich P, Bernert G, Walter MC. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. Sci Rep. 2023 Jan 5;13(1):179, S. 6. [10]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Givinostat (Duvyzat [®])	306 – 456 Patienten	270 – 402 Patienten
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf

Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Das Vorgehen für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerung in Deutschland sowie Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit zum Jahresdurchschnitt an Mitgliedern in der GKV verwendet. Im Jahr 2024 lebten ca. 84 620 800 Menschen in Deutschland [82]. Im selben Jahr waren 74 489 400 Menschen gesetzlich krankenversichert; dies entspricht somit einem Anteil von ca. 88,03 % [83]. Für das Bezugsjahr 2025 liegt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Givinostat demnach bei 270 – 402 Patienten (siehe Tabelle 3-3). Die Berechnungen unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen sind der beigelegten Excel-Tabelle zu entnehmen [84].

In der Indikation DMD wurden bisher drei Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA durchgeführt, wobei sich die spezifischen Zielpopulationen jeweils von Givinostat unterscheiden (siehe Tabelle 3-4). Zwei Nutzenbewertungsverfahren betreffen den Wirkstoff Ataluren, welcher ausschließlich für die Behandlung von gehfähigen Patienten mit einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen indiziert ist [68]. Unter Berücksichtigung, dass ausschließlich 10 – 12 % aller DMD-Patienten eine Nonsense-Mutation haben, liegt die Anzahl der GKV-Patienten des G-BA-Beschlusses aus 2016 in einem vergleichbaren Rahmen zu Givinostat [69; 85]. Bei dem dritten Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation DMD handelt es sich um Vamorolon, dessen Zielpopulation alle DMD-Patienten ab 4 Jahren umfasst [86]. In dem Beschluss vom G-BA wurde eine Spanne von 740 – 3670 GKV-Patienten in der Zielpopulation angegeben [87]. Der G-BA bezieht sich dabei auf Patientenzahlen, welche im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG berechnet wurden [88]. Für die Untergrenze wurden Zahlen von Orphanet herangezogen, für die jedoch keine zugrundeliegende Quelle angegeben wird [89]. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich diese Angaben auf eine deutsche Population beziehen. Für die Obergrenze wurde eine Geburtsprävalenz von DMD in Deutschland in Höhe von 25,7 pro 100 000 männlichen Lebendgeburten aus der Publikation von König *et al.* verwendet [78]. Diese Publikation wurde ebenfalls als Basis für die Herleitung der Patientenzahlen für Givinostat genutzt. Dennoch sind die vom IQWiG hergeleiteten Patientenzahlen für Vamorolon deutlich höher als die in Tabelle 3-3 genannten Zahlen für Givinostat. Der primäre Grund für diese Unterschiede ist, dass Givinostat ausschließlich für gehfähige Patienten indiziert ist und somit unter anderem alle Patienten ab einem Alter von 19 Jahren ausgeschlossen wurden [1; 10]. Darüber hinaus ist Vamorolon bereits für Patienten ab 4 Jahren indiziert (gegenüber 6 Jahren bei Givinostat). Für die Herleitung der

Patientenzahlen von Givinostat wurden zudem ausschließlich Patienten berücksichtigt, welche in Kombination mit Corticosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 3.2.3).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation DMD

Nutzenbewertungsverfahren	Indikation gemäß Dossier	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
		Gemäß pU	Gemäß G-BA Beschluss
Ataluren (Translarna™)	Translarna wird angewendet für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen. ¹	82 Patienten ¹	82 – 110 Patienten ²
Ataluren (Translarna™); Neubewertung nach Fristablauf	Translarna wird angewendet für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen. ³	34 – 42 Patienten ³	30 – 40 Patienten ⁴
Vamorolon (Agamree®)	AGAMREE wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren. ⁵	2063 – 2593 Patienten ⁵	740 – 3670 Patienten ⁶
DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer ¹ PTC Therapeutics International Limited 2014. Ataluren (Translarna™) - Modul 3 A - Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren. [90] ² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren. [91] ³ PTC Therapeutics International Ltd. 2016. Ataluren (Translarna™) - Modul 3 A - Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen. [92] ⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren (Ablauf Befristung). [85] ⁵ Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2024. Vamorolon (AGAMREE®) - Modul 3 A - Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren. [93] ⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V) Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahre). [87]			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten

sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Geburtsprävalenz von DMD war in den vergangenen Jahrzehnten nur leichten Schwankungen ohne beobachtbaren Trend ausgesetzt [78]. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich für die Geburtsprävalenz von DMD auch in den nächsten fünf Jahren keine signifikanten Veränderungen zeigen werden.

Aussagen zu den Anteilen von Corticosteroid-Behandlung und Gehfähigkeit der DMD-Patienten sind mit Unsicherheiten behaftet. Mit Vamorolon wurde 2023 ein Corticosteroid spezifisch für die Behandlung von DMD zugelassen [86]. Die Auswirkung auf die Behandlung der DMD-Patienten ist noch unklar. Die bei der am 27. Mai 2024 stattgefundenen mündlichen Anhörung von Vamorolon anwesenden Klinikerinnen erwarten, dass durch die Zulassung von Vamorolon der Start der Corticosteroid-Behandlung in einem jüngeren Alter erfolgt und die Therapie bei älteren Patienten länger fortgesetzt wird [94]. Des Weiteren ist durch die Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen (inkl. Givinostat) eine Verlängerung der gehfähigen Phase von DMD-Patienten und somit auch eine Vergrößerung der Zielpopulation ableitbar. Bei diesen Überlegungen handelt es sich jedoch um längerfristige Entwicklungen, die in den kommenden fünf Jahren keinen wesentlichen Einfluss auf die Zielpopulation haben werden. Andererseits sind auch Schwankungen der Geburtenrate denkbar, die einen Einfluss auf die Zielpopulation haben können.

Vor diesem Hintergrund wurde auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung für die kommenden fünf Jahre mit einer stabilen Geburtsprävalenz sowie stabilen Anteilen für die Corticosteroid-Behandlung und Gehfähigkeit gerechnet. Da in den kommenden fünf Jahren keine großen Veränderungen bezüglich der männlichen Geburten erwartet werden [82], ist davon auszugehen, dass die Größe der Zielpopulation von Givinostat vorerst auf einem vergleichbaren Niveau bleibt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Entwicklung der Patienten in der Zielpopulation von Givinostat innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland

	2026	2027	2028	2029	2030
DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren	763 – 1096	768 – 1144	762 – 1179	751 – 1206	754 – 1251
DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren mit Corticosteroid-Behandlung	444 – 691	447 – 721	443 – 743	437 – 760	439 – 789
Gehfähige DMD-Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren mit Corticosteroid-Behandlung	302 – 469	304 – 490	301 – 504	297 – 516	298 – 536
GKV-versicherte Patienten in der Zielpopulation	266 – 413	268 – 432	265 – 444	262 – 455	263 – 472

DMD: Duchenne-Muskeldystrophie

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Givinostat (Duvyza [®])	Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	270 – 402 Patienten
DMD: Duchenne-Muskeldystrophie			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da alle Patienten in der Zielpopulation von einer Behandlung mit Givinostat profitieren, stimmt die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen mit der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation überein (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Für die Identifikation relevanter Quellen für die Abschnitte 3.2.1 – 3.2.5 wurde eine Handsuche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) durchgeführt. Anhand der Schneeball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert.

Darüber hinaus wurde für die Herleitung der Patientenzahlen eine Anfrage an das deutsche DMD-Patientenregister gestellt, um aktuelle Daten zu Charakteristika der Zielpopulation zu erhalten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Italfarmaco S.p.A. 2025. Fachinformation DUVYZAT - Stand: Juni 2025.
2. Leung, D. G. & Wagner, K. R. 2013. Therapeutic advances in muscular dystrophy. *Annals of neurology*, 74, 404–11.
3. Bouchard, C. & Tremblay, J. P. 2023. Limb-Girdle Muscular Dystrophies Classification and Therapies. *Journal of clinical medicine*, 12.
4. Falsaperla, R., Praticò, A. D., Ruggieri, M., Parano, E., Rizzo, R., Corsello, G., Vitaliti, G. & Pavone, P. 2016. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Italian journal of pediatrics*, 42, 78.
5. (BfArM), B. f. A. u. M. 2024. ICD-10-GM Version 2025 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. Stand: 13. September 2024.
6. Mercuri, E., Muntoni, F., Osorio, A. N., Tulinius, M., Buccella, F., Morgenroth, L. P., Gordish-Dressman, H., Jiang, J., Trifillis, P., Zhu, J., Kristensen, A., Santos, C. L., Henricson, E. K., McDonald, C. M. & Desguerre, I. 2020. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *Journal of comparative effectiveness research*, 9, 341–60.
7. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J. &

- Constantin, C. 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet. Neurology*, 9, 77–93.
8. 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.
 9. Fujak, A., Haaker, G. & Funk, J. 2014. [Current care strategies for Duchenne muscular dystrophy] - Aktuelle Betreuungsstrategien bei Duchenne-Muskeldystrophie. *Der Orthopäde*, 43, 636–42.
 10. Hiebeler, M., Thiele, S., Reilich, P., Bernert, G. & Walter, M. C. 2023. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. *Scientific reports*, 13, 179.
 11. 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.
 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. 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.
 14. Sun, C., Shen, L., Zhang, Z. & Xie, X. 2020. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. *Genes*, 11.
 15. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E. & Aartsma-Rus, A. 2021. Duchenne muscular dystrophy. *Nature reviews. Disease primers*, 7, 13.
 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. 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.
 18. Brenman, J. E., Chao, D. S., Xia, H., Aldape, K. & Brecht, D. S. 1995. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell*, 82, 743–52.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.

22. 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.
23. Morrison, O. & Thakur, J. 2021. Molecular Complexes at Euchromatin, Heterochromatin and Centromeric Chromatin. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 6922.
24. Seto, E. & Yoshida, M. 2014. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6, a018713.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Peverelli, L., Testolin, S., Villa, L., D'Amico, A., Petrini, S., Favero, C., Magri, F., Morandi, L., Mora, M., Mongini, T., Bertini, E., Sciacco, M., Comi, G. P. & Moggio, M. 2015. Histologic muscular history in steroid-treated and untreated patients with Duchenne dystrophy. *Neurology*, 85, 1886–93.
30. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L. E., Clemens, P. R., Hadjiyannakis, S., Pandya, S., Street, N., Tomezsko, J., Wagner, K. R., Ward, L. M. & Weber, D. R. 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet. Neurology*, 17, 251–67.
31. Walter, M., Bernert, G., Bittner, R., Fischbach, T., Kirschner, J. & Köhler, C. 2019. Frühdiagnose der Duchenne Muskeldystrophie—Entwicklungsverzögerung kann wegweisend sein. *Kinder- und Jugendarzt*, 7, 1–6.
32. Laing, N. G., Ong, R. W. & Ravenscroft, G. 2021. Genetic neuromuscular disorders: what is the best that we can do? *Neuromuscular disorders : NMD*, 31, 1081–9.
33. Muntoni, F., Signorovitch, J., Sajeev, G., Lane, H., Jenkins, M., Dieye, I., Ward, S. J., McDonald, C., Goemans, N., Niks, E. H., Wong, B., Servais, L., Straub, V., Guglieri, M., de Groot, I. J. M., Chesshyre, M., Tian, C., Manzur, A. Y., Mercuri, E. & Aartsma-Rus, A. 2023. DMD Genotypes and Motor Function in Duchenne Muscular Dystrophy: A Multi-institution Meta-analysis With Implications for Clinical Trials. *Neurology*, 100, e1540–e54.
34. Nascimento Osorio, A., Medina Cantillo, J., Camacho Salas, A., Madruga Garrido, M. & Vilchez Padilla, J. J. 2019. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia*, 34, 469–81.

35. Broomfield, J., Hill, M., Chandler, F., Crowther, M. J., Godfrey, J., Guglieri, M., Hastie, J., Larkindale, J., Mumby-Croft, J., Reuben, E., Woodcock, F. & Abrams, K. R. 2024. Developing a Natural History Model for Duchenne Muscular Dystrophy. *PharmacoEconomics - open*, 8, 79–89.
36. MacKintosh, E. W., Chen, M. L. & Benditt, J. O. 2020. Lifetime Care of Duchenne Muscular Dystrophy. *Sleep medicine clinics*, 15, 485–95.
37. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., Case, L. E., Cripe, L., Hadjiyannakis, S., Olson, A. K., Sheehan, D. W., Bolen, J., Weber, D. R. & Ward, L. M. 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet. Neurology*, 17, 347–61.
38. Billich, N., Adams, J., Carroll, K., Truby, H., Evans, M., Ryan, M. M. & Davidson, Z. E. 2022. The Relationship between Obesity and Clinical Outcomes in Young People with Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutrients*, 14.
39. Lamb, M. M., Cai, B., Royer, J., Pandya, S., Soim, A., Valdez, R., DiGuseppi, C., James, K., Whitehead, N., Peay, H., Venkatesh, S. Y. & Matthews, D. 2018. The effect of steroid treatment on weight in nonambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *American journal of medical genetics. Part A*, 176, 2350–8.
40. Szabo, S. M., Salhany, R. M., Deighton, A., Harwood, M., Mah, J. & Gooch, K. L. 2021. The clinical course of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid treatment era: a systematic literature review. *Orphanet journal of rare diseases*, 16, 237.
41. Kamdar, F. & Garry, D. J. 2016. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 67, 2533–46.
42. Girija, M. S., Menon, D., Polavarapu, K., Preethish-Kumar, V., Vengalil, S., Nashi, S., Keertipriya, M., Bardhan, M., Thomas, P. T., Kiran, V. R., Nishadham, V., Sadasivan, A., Huddar, A., Unnikrishnan, G. K., Inbaraj, G., Krishnamurthy, A., Kramer, B. W., Sathyaprabha, T. N. & Nalini, A. 2024. Qualitative and Quantitative Electrocardiogram Parameters in a Large Cohort of Children with Duchenne Muscle Dystrophy in Comparison with Age-Matched Healthy Subjects: A Study from South India. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 27, 53–7.
43. Archer, J. E., Gardner, A. C., Roper, H. P., Chikermane, A. A. & Tatman, A. J. 2016. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *Journal of spine surgery (Hong Kong)*, 2, 185–94.
44. Joseph, S., Wang, C., Bushby, K., Guglieri, M., Horrocks, I., Straub, V., Ahmed, S. F. & Wong, S. C. 2019. Fractures and Linear Growth in a Nationwide Cohort of Boys With Duchenne Muscular Dystrophy With and Without Glucocorticoid Treatment: Results From the UK NorthStar Database. *JAMA neurology*, 76, 701–9.
45. Doorenweerd, N., Mahfouz, A., van Putten, M., Kaliyaperumal, R., PAC, T. H., Hendriksen, J. G. M., Aartsma-Rus, A. M., Verschuuren, J., Niks, E. H., Reinders, M. J. T., Kan, H. E. & Lelieveldt, B. P. F. 2017. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Scientific reports*, 7, 12575.
46. Chieffo, D. P. R., Moriconi, F., Mastrilli, L., Lino, F., Brogna, C., Coratti, G., Altobelli, M., Massaroni, V., Norcia, G., Ferraroli, E., Lucibello, S., Pane, M. & Mercuri, E. 2022. Language Development in Preschool Duchenne Muscular Dystrophy Boys. *Brain sciences*, 12.

47. D'Angelo, M. G., Lorusso, M. L., Civati, F., Comi, G. P., Magri, F., Del Bo, R., Guglieri, M., Molteni, M., Turconi, A. C. & Bresolin, N. 2011. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatric neurology*, 45, 292–9.
48. Uttley, L., Carlton, J., Woods, H. B. & Brazier, J. 2018. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health and quality of life outcomes*, 16, 237.
49. Powell, P. A. & Carlton, J. 2023. A comprehensive qualitative framework for health-related quality of life in Duchenne muscular dystrophy. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 32, 225–36.
50. Bever, A., Audhya, I., Szabo, S. M., Mickle, A., Feeny, D., Malone, D., Neumann, P., Iannaccone, S. & Gooch, K. 2024. "You Take This Day by Day, Come What May": A Qualitative Study of the Psychosocial Impacts of Living with Duchenne Muscular Dystrophy. *Advances in therapy*, 41, 2460–76.
51. Landfeldt, E., Edström, J., Buccella, F., Kirschner, J. & Lochmüller, H. 2018. Duchenne muscular dystrophy and caregiver burden: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology*, 60, 987–96.
52. de Moura, M. C., Wutzki, H. C., Voos, M. C., Resende, M. B., Reed, U. C. & Hasue, R. H. 2015. Is functional dependence of Duchenne muscular dystrophy patients determinant of the quality of life and burden of their caregivers? *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 73, 52–7.
53. Broomfield, J., Abrams, K., Latimer, N., Guglieri, M., Rutherford, M. & Crowther, M. 2023. Natural history of Duchenne muscular dystrophy in the United Kingdom: A descriptive study using the Clinical Practice Research Datalink. *Brain and behavior*, 13, e3331.
54. Landfeldt, E., Thompson, R., Sejersen, T., McMillan, H. J., Kirschner, J. & Lochmüller, H. 2020. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, 35, 643–53.
55. Rudolfson, J. H., Vissing, J., Werlauff, U., Olesen, C., Illum, N., Olsen, J., Poulsen, P. B., Strand, M. & Born, A. P. 2024. Burden of Disease of Duchenne Muscular Dystrophy in Denmark - A National Register-Based Study of Individuals with Duchenne Muscular Dystrophy and their Closest Relatives. *Journal of neuromuscular diseases*.
56. Kieny, P., Chollet, S., Delalande, P., Le Fort, M., Magot, A., Pereon, Y. & Perrouin Verbe, B. 2013. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 56, 443–54.
57. Shah, M. N. A. & Yokota, T. 2023. Cardiac therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 16, 17562864231182934.
58. Orphanet 2020. Muskeldystrophie Typ Duchenne.
59. Brown, V., Merikle, E., Johnston, K., Gooch, K., Audhya, I. & Lowes, L. 2023. A qualitative study to understand the Duchenne muscular dystrophy experience from the parent/patient perspective. *Journal of patient-reported outcomes*, 7, 129.
60. Leone, E., Pandyan, A., Rogers, A., Kulshrestha, R., Hill, J. & Philp, F. 2023. Effectiveness of conservative non-pharmacological interventions in people with muscular dystrophies: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
61. Davidson, Z. E., Bray, P., Rose, K., Rodrigues, M. J., Corben, L., North, K. N., Ryan, M. M. & Burns, J. 2021. Development of clinical practice guidelines for allied health

- and nursing assessment and management of Duchenne muscular dystrophy. *Disability and rehabilitation*, 44, 5450–67.
62. McDonald, C. M., Marden, J. R., Shieh, P. B., Wong, B. L., Lane, H., Zhang, A., Nguyen, H., Frean, M., Trifillis, P., Koladicz, K. & Signorovitch, J. 2023. Disease progression rates in ambulatory Duchenne muscular dystrophy by steroid type, patient age and functional status. *Journal of comparative effectiveness research*, 12, e220190.
63. McDonald, C. M., Mayer, O. H., Hor, K. N., Miller, D., Goemans, N., Henricson, E. K., Marden, J. R., Freimark, J., Lane, H., Zhang, A., Frean, M., Trifillis, P., Koladicz, K. & Signorovitch, J. 2023. Functional and Clinical Outcomes Associated with Steroid Treatment among Non-ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy1. *Journal of neuromuscular diseases*, 10, 67–79.
64. Fischer, R., Porter, K., Donovan, J. M., Scavina, M. T., Armstrong, N., Denger, B., Hasham, S. & Peay, H. 2023. A Mixed-Method Study Exploring Patient-Experienced and Caregiver-Reported Benefits and Side Effects of Corticosteroid Use in Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of neuromuscular diseases*, 10, 593–613.
65. Bowden, S. A., Connolly, A. M., Kinnett, K. & Zeitler, P. S. 2019. Management of Adrenal Insufficiency Risk After Long-term Systemic Glucocorticoid Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy: Clinical Practice Recommendations. *Journal of neuromuscular diseases*, 6, 31–41.
66. Matthews, E., Brassington, R., Kuntzer, T., Jichi, F. & Manzur, A. Y. 2016. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016, Cd003725.
67. TREAT-NMD DMD-Patientenregister Deutschland 2024. Registerdaten der registrierten DMD-Patienten (Stand: 02/2024, 04/2024).
68. PTC Therapeutics International Limited 2023. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Translarna™ 125 mg/250 mg/1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: 16. März 2023).
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung).
70. European Medicines Agency (EMA) 2024. EMA confirms recommendation for non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna.
71. European Medicines Agency (EMA) 2024. EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna.
72. European Medicines Agency (EMA) 2024. Translarna: EMA re-confirms non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine.
73. European Commission 2025. Commission Implementing Decision of 28 March 2025 refusing the renewal of the conditional marketing authorisation for the medicinal product for human use "Translarna - ataluren", granted by Decision C(2014)5619 final.
74. Administration, F. a. D. 2024. FDA Expands Approval of Gene Therapy for Patients with Duchenne Muscular Dystrophy.
75. F. Hoffmann-La Roche Ltd 2024. Roche announces EMA has initiated review of the Elevidys Marketing Authorisation application for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD).
76. 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.

77. 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.
78. König, K., Pechmann, A., Thiele, S., Walter, M. C., Schorling, D., Tassoni, A., Lochmüller, H., Müller-Reible, C. & Kirschner, J. 2019. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet journal of rare diseases*, 14, 152.
79. Vry, J., Gramsch, K., Rodger, S., Thompson, R., Steffensen, B. F., Rahbek, J., Doerken, S., Tassoni, A., Beytía, M. L., Guergueltcheva, V., Chamova, T., Tournev, I., Kostera-Pruszyk, A., Kaminska, A., Lusakowska, A., Mrazova, L., Pavlovska, L., Strenkova, J., Vondráček, P., Garami, M., Karcagi, V., Herczegfalvi, Á., Bushby, K., Lochmüller, H. & Kirschner, J. 2016. European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences. *Journal of neuromuscular diseases*, 3, 517–27.
80. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Lebendgeborene Deutschland Tabelle 12612-0001 (Stand 08.01.2025).
81. Friedrich-Baur-Institut 2024. *Muskeldystrophie Duchenne und Becker-Kiener (DMD/BMD)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Friedrich-Baur-Institut/de/patientenregister/dmd_bmd/index.html#top [Zugriff am 16.05.2024].
82. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2) - (Stand: 15.01.2025).
83. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024.
84. ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group) 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Patientenzahlen von Givinostat
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren (Ablauf Befristung).
86. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) 2023. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Stand: 12/2023).
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V) Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahre).
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V.
89. Orphanet 2020. Duchenne and Becker muscular dystrophy.

90. PTC Therapeutics International Limited 2014. Ataluren (Translarna™) - Modul 3 A - Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren.
92. PTC Therapeutics International Ltd. 2016. Ataluren (Translarna™) - Modul 3 A - Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen.
93. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2024. Vamorolon (AGAMREE®) - Modul 3 A - Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Vamorolon (D-1037).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlung en pro Patient pro Jahr (gegebenen- falls Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstag e pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Givinostat (Duvyzat®)	Behandlung der Duchenne-Musk eldystrophie (DMD) bei gefähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid- Behandlung	Kontinuierlich , 2x täglich	730,0	1	730,0
Corticosteroid- Behandlung: Vamorolon Deflazacort Prednison/ Prednisolon		Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	
DMD: Duchenne-Muskeldystrophie <i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Givinostat

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

Corticosteroid-Behandlung:

Givinostat ist angezeigt zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren und wird zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet. Die Dosierung der Corticosteroide ist nicht standardisiert und wird während der Behandlung nach Verlauf angepasst. Die Kosten einer Therapie mit Corticosteroide sind folglich patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Givinostat (Duvyzat®)	Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung	730,0	Patienten bis 20 kg 2x täglich 2,5 ml Patienten ab 60 kg 2x täglich 6 ml	1.825 – 4.380 ml
Corticosteroid-Behandlung: Vamorolon Deflazacort Prednison/ Prednisolon		Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	---	---	---	---
DMD: Duchenne-Muskeldystrophie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Givinostat

Gemäß Fachinformation erfolgt die Dosierung von Givinostat 2x täglich in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) [1]. Als geringster Verbrauch pro Gabe werden für Patienten mit einem KG von 10 bis ≤ 20 kg 2x täglich 2,5 ml Suspension Givinostat (8,86 mg/ml Duvyzat[®]) verwendet. Ab einem KG von 60 kg erhalten alle Patienten die Maximaldosis von 2x täglich 6 ml Givinostat. Somit ergibt sich als Berechnungsgrundlage für den Jahresverbrauch eine Spanne von 2,5 – 6 ml Givinostat und für den Jahresverbrauch selbst eine Spanne von 1.825 – 4.380 ml Givinostat.

Corticosteroid-Behandlung:

Die Dosierung für die Kombinationstherapie mit Corticosteroiden ist patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 13 0 § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Givinostat (Duvyzat®)	PZN: 19338150 Packung mit 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen AVP: 19.738,05 €	18.609,63 € [1,77 € ^a ; 1.126,65 € ^b]
Corticosteroid-Behandlung: Vamorolon Deflazacort Prednison/ Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend.	---	---
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; FB: Festbetrag; AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer		

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

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

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

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.

Der Apothekenabgabepreis für Givinostat beträgt 19.738,05 €; ein Großhandelszuschlag fällt aufgrund des Direktvertriebs nicht an. Nach Abzug der zuvor genannten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 18.609,63 € pro Packung an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Givinostat (Duvyzat®)	Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung	Bestimmung der Thrombozytenzahlen (EBM: 32037)	Vor Behandlungsbeginn, in den ersten zwei Behandlungsmonaten alle 2 Wochen, nach drei Monaten und danach alle 3 Monate	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 9 <u>Folgejahre:</u> 4
		Bestimmung des Triglyceridspiegels (EBM: 32063)	Vor Behandlungsbeginn, in Monat 3, Monat 6 und danach alle 6 Monate	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> 2
		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.		
Corticosteroid-Behandlung: Vamorolon Deflazacort Prednison/ Prednisolon				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	---	---	---	---
DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben in der Fachinformation von Givinostat (Stand: Juni 2025) in Abschnitt 4.4.

Vor Beginn der Behandlung mit Givinostat sind die Ausgangswerte der Thrombozyten sowie der Triglyceride zu erheben. Während der Behandlung ist eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenzahlen erforderlich. In den ersten zwei Behandlungsmonaten sollte diese alle zwei Wochen erfolgen. Im dritten Monat sowie im weiteren Verlauf der Behandlung ist die

Kontrolle in dreimonatlichen Abständen durchzuführen. Die Kontrolle der Triglyceridwerte sollte mindestens im dritten und sechsten Behandlungsmonat sowie anschließend im Abstand von sechs Monaten erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung der Thrombozytenzahlen (EBM: 32037)	0,25 €
Bestimmung des Triglyceridspiegels (EBM: 32063)	0,25 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Givinostat (Stand: Juni 2025) entnommen. Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem Onlinekatalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 2. Quartal 2025 [2].

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Givinostat (Duvyzat®)	Behandlung der Duchenne-Muskel dystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung	Bestimmung der Thrombozytenzahlen (EBM: 32037)	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 9 x 0,25 € = 2,25 € <u>Folgejahre:</u> 4 x 0,25 € = 1,00 €
		Bestimmung des Triglyceridspiegels (EBM: 32063)	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 4 x 0,25 € = 1,00 € <u>Folgejahre:</u> 2 x 0,25 € = 0,50 €
		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	
Vamorolon Deflazacort Prednison/ Prednisolon			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend.	---	---	---
DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro
--	--	--	---	--	---

therapie)			Jahr in Euro	pro Jahr in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Givinostat (Duvyzat®)	Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung	242.589,82 € – 582.215,57 €	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 3,25 € <u>Folgejahre:</u> 1,50 €	Keine sonstigen GKV-Leistungen erforderlich.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 242.593,07 € - 582.218,82 € <u>Folgejahre:</u> 242.591,32 € - 582.217,07 €
Corticosteroid-Behandlung: Vamorolon Deflazacort Prednison/ Prednisolon		Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---
DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Grundsätzlich kommen gemäß Fachinformation alle gehfähigen Patienten mit DMD ab 6 Jahren, die mit Corticosteroiden behandelt werden, für eine Behandlung mit Givinostat in Frage [1]. Eine Einschränkung der Patientenpopulation ist nicht zu erwarten, da keine der einschränkenden Faktoren vorliegen. Givinostat wird hauptsächlich im ambulanten Sektor eingesetzt, eine Unterteilung in den Verbrauch innerhalb der beiden Sektoren wird daher als nicht notwendig erachtet.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Italfarmaco S.p.A. 2025. Fachinformation DUVYZAT - Stand: Juni 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2025.
3. ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group) 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Kosten.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurde der Fachinformation des Arzneimittels Duvyzat® (Stand: Juni 2025) entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Givinostat sollte von einem in der Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Vor Beginn der Behandlung mit Givinostat müssen die Ausgangswerte der Thrombozyten und Triglyceride erhoben und beurteilt werden. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als $150 \times 10^9 / l$ darf die Behandlung mit Givinostat nicht begonnen werden. Thrombozytenzahlen und Triglyceride sollten wie empfohlen während der Behandlung überwacht werden, um zu erkennen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und nachstehende Hinweise zu Dosisanpassungen).

Außerdem sollte bei Patienten mit zugrundeliegender Herzerkrankung oder Begleitmedikation, die eine QT-Verlängerung verursacht, ein EKG zu Beginn der Behandlung mit Givinostat, bei Anwendung von Begleitmedikation und wenn klinisch indiziert aufgezeichnet werden (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die empfohlene Dosis Givinostat beruht auf dem Körpergewicht und wird zweimal täglich eingenommen (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14 Empfohlene Dosierung

Gewicht^(a)	Dosierung	Menge der oralen Suspension
15 kg bis < 20 kg	22,2 mg zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich
20 kg bis < 40 kg	31 mg zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich
40 kg bis < 60 kg	44,3 mg zweimal täglich	5 ml zweimal täglich
Ab 60 kg	53,2 mg zweimal täglich	6 ml zweimal täglich
^(a) Basierend auf dem derzeitigen Körpergewicht		

Die Entscheidung, ob die Behandlung bei Patienten, die ihre Gehfähigkeit verlieren, fortgesetzt werden soll, wird nach Ermessen des Arztes nach Beurteilung der gesamten Vorteile und Risiken getroffen.

Dosisanpassung bei Thrombozytopenie, Diarrhö oder Hypertriglyzeridämie

Eine Dosisreduktion (siehe Tabelle 3-15) sollte erfolgen für Patienten mit:

- Thrombozytenzahl < $150 \times 10^9/l$, bestätigt durch zwei Messungen im Abstand von einer Woche,

oder

- mittelschwerer oder schwerer Diarrhö (mehr als 4-mal Stuhlgang pro Tag),

oder

- Nüchtern-Triglyceriden > 300 mg/dl, bestätigt durch zwei Messungen im Abstand von einer Woche.

Je nach der Schwere dieser Nebenwirkungen sollte vor der Dosismodifikation eine Behandlungsunterbrechung in Betracht gezogen werden.

Tabelle 3-15 Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

	Erste Dosisanpassung^(b)		Zweite Dosisanpassung^(c)	
Gewicht^(a)	Dosierung	Menge der oralen Suspension	Dosierung	Menge der oralen Suspension
15 kg bis < 20 kg	17,7 mg zweimal täglich	2 ml zweimal täglich	13,3 mg zweimal täglich	1,5 ml zweimal täglich
20 kg bis < 40 kg	22,2 mg zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich	17,7 mg zweimal täglich	2 ml zweimal täglich
40 kg bis < 60 kg	31 mg zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich	26,6 mg zweimal täglich	3 ml zweimal täglich
Ab 60 kg	39,9 mg zweimal täglich	4,5 ml zweimal täglich	35,4 mg zweimal täglich	4 ml zweimal täglich
^(a) Basierend auf dem derzeitigen Körpergewicht ^(b) Wenn die Nebenwirkungen nach der ersten Dosisanpassung anhalten, ist mit der zweiten Dosisanpassung fortzufahren. ^(c) Wenn die Nebenwirkungen nach der zweiten Dosisanpassung anhalten, ist Duvyzat abzusetzen.				

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollten Patienten keine doppelte oder zusätzliche Dosis einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvyzat bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vor der Anwendung muss die Suspension mindestens 30 Sekunden lang durch ca. 40-maliges Drehen der Flasche um 180° geschüttelt und die Homogenität der Suspension visuell überprüft werden.

Nicht ausreichendes Schütteln kann zu Über- oder Unterdosierung führen.

Duvyzat muss in dieser Form eingenommen werden (d. h. nicht mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten verdünnen).

Die Suspension ist mithilfe der beiliegenden graduierten Dosierspritze zur Abmessung des korrekten Suspensionsvolumens, das der verschriebenen Dosis entspricht, zu verabreichen.

Duvyzat sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden, um den bitteren Geschmack von Givinostat zu mildern.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation (FI) genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Hämatologische Wirkungen***

Die Anwendung von Givinostat ist mit einer dosisabhängigen Thrombozytopenie und anderen Zeichen einer Myelosuppression, einschließlich Reduktion des Hämoglobins und Neutropenie, assoziiert.

Diese Wirkung ist bei den Thrombozytenwerten am bedeutendsten (siehe Abschnitt Nebenwirkungen).

Vor Beginn der Behandlung mit Givinostat sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Die Thrombozytenzahlen sind während der Behandlung mit Givinostat engmaschig zu überwachen, d. h. in den ersten zwei Behandlungsmonaten alle 2 Wochen, nach drei Monaten und danach alle 3 Monate.

Bei anhaltender Thrombozytopenie sollte die Givinostat-Dosis angepasst werden. Die Behandlung ist abubrechen, wenn die Abweichungen fortbestehen (siehe Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung).

Bei Patienten mit Dosiserhöhung aufgrund einer Gewichtszunahme sollte die Thrombozytenzahl in den ersten zwei Monaten nach der Dosiserhöhung alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Erhöhte Triglyceride

Die Anwendung von Givinostat ist mit erhöhten Serum-Triglyceriden assoziiert.

Vor Beginn der Behandlung mit Givinostat sollten die Triglyceridspiegel gemessen werden.

Die Triglyceride sind mindestens in Monat 3, Monat 6 und danach alle 6 Monate zu kontrollieren.

Bei DMD-Patienten mit anhaltend erhöhten Nüchtern-Triglyceridspiegeln (> 300 mg/dl) sollte die Givinostat-Dosis wie in Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung angegeben angepasst werden.

Die Behandlung mit Givinostat ist zu beenden, wenn die Triglyceride trotz ausreichender diätetischer Maßnahmen und Dosisanpassung erhöht bleiben (siehe Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung).

Gastrointestinale Störungen

In den klinischen Studien mit Givinostat bei DMD waren Diarrhö und Erbrechen sehr häufige Nebenwirkungen (siehe Abschnitt Nebenwirkungen).

Diarrhö und Erbrechen treten normalerweise in den ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Givinostat auf.

Die Gabe von Antiemetika oder Antidiarrhoika kann während der Behandlung mit Givinostat erwogen werden.

Zur Vorbeugung einer Dehydratation sind Flüssigkeiten und Elektrolyte nach Bedarf zu ersetzen.

Die Dosis von Givinostat sollte bei mittelschwerer oder schwerer Diarrhö (mehr als 4-mal Stuhlgang pro Tag) angepasst werden (siehe Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung).

Die Behandlung ist abubrechen, wenn die Nebenwirkungen fortbestehen (siehe Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung).

Qtc-Verlängerung

Givinostat kann bei 5-mal höheren als den empfohlenen Dosen eine Verlängerung des Qtc-Intervalls verursachen.

Givinostat ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes), Patienten mit erblichem Long-QT-Syndrom, koronarer Herzkrankheit, Elektrolytstörungen oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die eine QT-Verlängerung hervorrufen. Bei diesen Patienten sollten EKGs zu Beginn der Behandlung mit Duvyzat, bei Begleitmedikation und sofern klinisch angezeigt aufgezeichnet werden. Bei Patienten mit einer Hypokaliämie ist diese vor Beginn der Behandlung mit Givinostat zu korrigieren und im Falle einer Dehydratation aufgrund von Diarrhö zu überwachen. Duvyzat soll nicht angewendet werden, wenn das QTc-Intervall > 500 ms oder die Änderung vom Ausgangswert > 60 ms beträgt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Patienten mit einer erblichen Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält 400 mg Sorbitol pro Milliliter; dies entspricht 40 mg/kg. Die additive Wirkung von gleichzeitig angewendeten Produkten, die Sorbitol (oder Fructose) enthalten, sowie die Aufnahme von Sorbitol (oder Fructose) mit der Nahrung sind zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt in oralen Arzneimitteln kann die Bioverfügbarkeit anderer gleichzeitig angewendeter oraler Arzneimittel beeinflussen.

Dieses Arzneimittel enthält 4,4 mg Natriumbenzoat pro Milliliter, entsprechend 0,44 mg/kg. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn Duvyzat zusammen mit Medikamenten verschrieben wird, die das QT-Intervall bei bekanntem oder möglichem Risiko für Torsade de pointes verlängern, wie zum Beispiel Anästhetika (z. B. Sevofluran, Propofol), Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol), Antiemetika (Ondansetron), Antibiotika (Azithromycin, Clarithromycin, Ciprofloxacin), Antimykotika (Fluconazol), Antipsychotika (Aripiprazol, Risperidon) und Antihistaminika (z. B. Famotidin). Diese Auflistung ist beispielhaft und nicht vollständig.

Die Wirkung einer gemeinsamen Anwendung von Duvyzat und Antithrombotika auf die Thrombozytenzahlen ist nicht bekannt.

Duvyzat sollte bei Patienten, die eine Begleitmedikation erhalten, die die Triglyceridwerte erhöht, mit Vorsicht angewendet werden, da es das Risiko einer Hypertriglyceridämie erhöhen kann.

Wirkung von Givinostat auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In einer Wechselwirkungsstudie an Menschen wurde eine schwache CYP3A4-Hemmung, überwiegend im Darm, gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Givinostat mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben, ist Vorsicht geboten.

Die Möglichkeit der Hemmung des Transportproteins P-gp im Darm ist nicht auszuschließen. Arzneimittel, die Substrate des P-gp-Transporters sind und eine geringe therapeutische Breite haben, sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Givinostat angewendet werden.

Eine schwache Hemmung des renalen Aufnahmetransporters OCT2 wurde in vitro und in klinischen Studien mit Givinostat anhand von Kreatininmessungen beobachtet. Arzneimittel, die Substrate des OCT2-Transporters sind und eine geringe therapeutische Breite haben, sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Givinostat angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Schwangerschaft*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Givinostat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Als Vorsichtsmaßnahme ist in der Schwangerschaft ein Verzicht auf die Anwendung von Givinostat anzuraten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Givinostat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling ist nicht auszuschließen. Givinostat soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Givinostat auf die menschliche Fertilität vor. Givinostat zeigte bei männlichen Ratten unerwünschte Wirkungen auf die akzessorischen Geschlechtsdrüsen; die Fertilität der Tiere war jedoch nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Givinostat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nach der Anwendung von Givinostat können Schwindel und Erschöpfung auftreten (siehe Abschnitt Nebenwirkungen).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Duvyzat basiert auf einer doppelblinden, placebokontrollierten 18-monatigen Phase-III-Studie mit insgesamt 179 gehfähigen DMD-Patienten ab 6 Jahren mit Steroid-Begleitmedikation, von denen 118 Givinostat bis zu 62 mg zweimal täglich und 61 Placebo erhielten (EPIDYS-Studie).

Die häufigsten Ereignisse, die in der placebokontrollierten Studie auftraten (basierend auf zusammengefassten Begriffen, soweit zutreffend) waren Diarrhö (38,1 %), Bauchschmerzen (33,9 %), Thrombozytopenie (32,2 %), Erbrechen (28,8 %) und Hypertriglyceridämie (22,9 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Medical Dictionary for Regulatory Activities-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt (siehe Tabelle 3-16). Die Tabelle enthält Nebenwirkungen, die in der EPIDYS-Studie bei mit Givinostat behandelten Patienten um mehr als 2 % häufiger als unter Placebo gemeldet wurden.

Die Häufigkeitskategorien sind definiert wie folgt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-16 Nebenwirkungen, die in der placebokontrollierten EPIDYS-Studie bei mit Givinostat behandelten Patienten um mehr als 2 % häufiger als unter Placebo gemeldet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ^(a)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypertriglyceridämie ^(b)	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel
Gefäßerkrankungen		Hämatom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhöe ^(c) , Erbrechen, Bauchschmerzen ^(d)	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Erythem, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Fatigue
Untersuchungen		Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht ^(e)
^(a) Thrombozytopenie umfasst verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie; ^(b) Hypertriglyceridämie umfasst Hypertriglyceridämie und erhöhte Triglyceride im Blut; ^(c) Diarrhöe umfasst Diarrhö und weicher Stuhl; ^(d) Bauchschmerzen umfasst Bauchschmerzen und Oberbauchschmerzen; ^(e) Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht umfasst anormale Schilddrüsenfunktionswerte und Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Änderungen

Es zeigte sich, dass Givinostat die Thrombozytenzahlen reduziert, wobei die größte Reduktion nach etwa 88 Tagen beobachtet wurde und die Thrombozytenzahlen während der gesamten Behandlung niedrig blieben. Es traten keine schweren Blutungsereignisse im Zusammenhang

mit einer Thrombozytopenie auf. Nach einer Reduktion der Givinostatdosis normalisierten sich die Thrombozytenwerte in etwa 3–4 Wochen.

Eine Thrombozytopenie trat bei 32,2 % der mit Duvyzat behandelten Patienten und bei keinem Patienten unter Placebo auf. Von diesen Reaktionen wurden 86,8 % als leicht und 13,2 % als mittelgradig gemeldet.

Niedrige Thrombozytenzahlen führten bei 28 % der Patienten zu einer Reduktion der Givinostatdosis. Patienten mit Thrombozyten-Ausgangswerten unter dem unteren Grenzwert des Normbereichs wurden aus den Studien ausgeschlossen.

Bei mit Givinostat behandelten Patienten wurden auch reduzierte Hämoglobin- und Neutrophilenwerte im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Änderungen der Triglyceride

Es zeigte sich, dass Givinostat die Triglyceridspiegel erhöht; der höchste Wert wurde nach etwa 221 Tagen beobachtet. Nach einer Unterbrechung der Givinostat-Einnahme gehen die Triglyceridwerte in etwa 90 Tagen auf die Ausgangswerte zurück.

Hohe Triglyceridwerte (d. h. > 300 mg/dl) führten bei 2 % der mit Duvyzat behandelten Patienten zum Absetzen und bei 8 % zu einer Dosisanpassung von Duvyzat.

Eine Hypertriglyceridämie trat bei 22,9 % der mit Duvyzat behandelten Patienten auf. Von diesen Ereignissen wurden 70,4 % als leicht, 25,9 % als mittelgradig und ein Fall (3,7 %) als schwer gemeldet.

Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Störungen, darunter Diarrhö, Erbrechen und Bauchschmerzen, traten bei mit Givinostat behandelten Patienten auf.

Diarrhö wurde bei 38 % der mit Duvyzat behandelten Patienten gemeldet (1 schwerer Fall), verglichen mit 18 % der Patienten unter Placebo. Diarrhö trat normalerweise in den ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Duvyzat auf.

Erbrechen trat bei 29 % der mit Duvyzat behandelten Patienten (2 schwere Fälle), verglichen mit 13 % der Patienten unter Placebo auf. Das Erbrechen trat normalerweise in den ersten zwei Monaten der Behandlung auf.

Bauchschmerzen kamen bei 34 % der mit Duvyzat behandelten Patienten und 23 % der Patienten unter Placebo vor. Ein Fall der Bauchschmerzen war schwer.

Beschreibung anderer Laborwertabweichungen

Die unerwünschten Reaktionen Hypothyreose und/oder erhöhter TSH (Thyreostimulierendes Hormon)-Wert traten bei 5 % der mit Duvyzat behandelten Patienten im Vergleich zu 2 % der Patienten unter Placebo auf.

Außerdem wurde bei längerer Behandlung das Ereignis Hypothyreose (häufig) beobachtet.

Die TSH-Werte im Blut lagen allgemein innerhalb des Doppelten des oberen Grenzwertes des Normbereichs und die Schilddrüsenhormonwerte waren nicht oder geringfügig verändert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V des *European Public Assessment Report* (EPAR) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Bei Verdacht auf Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Versorgung, einschließlich kardialer Überwachung, eingeleitet werden.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [2].

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

Nicht zutreffend.

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

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

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

• Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird [2].

• Ähnlichkeit

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, Duvyzat nicht dem (den) zugelassenen Arzneimittel(n) für seltene Leiden im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission ähnlich ist [2].

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) [2].

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Die Anwendung von Duvyzat® gemäß den Angaben in der Fachinformation stellt eine qualitätsgesicherte Anwendung sicher [2].

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben entstammen der Fachinformation (Stand Juni 2025) [1], dem Anhang II bis IV des EPAR [2], ebenso wie dem Risk-Management-Plan [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Italfarmaco S.p.A. 2025. Fachinformation DUVYZAT - Stand: Juni 2025.
2. European Medicines Agency (EMA) 2025. Givinostat (Duvyzat®) EPAR - Product information, Stand: Juli 2025.
3. European Medicines Agency (EMA) 2025. Risk Management Plan for Givinostat (Duvyzat®), Stand: Juni 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben basieren auf der Fachinformation mit dem Stand Juni 2025 [1]. Gemäß der Fachinformation fallen folgende GKV-Leistungen im Rahmen der Anwendung von Givinostat an: Überwachung der Entwicklung von Infektionen sowie die Überwachung der Thrombozytenzahl mittels eines routinemäßigen Blutbildes, insbesondere auf hämatologische Anomalien. Da es sich bei allen diesen Maßnahmen jedoch auch um gemäß der Experten aktuell empfohlene Maßnahmen für die Behandlung von DMD-Patienten handelt, werden diese als bereits im Rahmen der Regelversorgung von DMD-Patienten abgegolten angesehen.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es

Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Italfarmaco S.p.A. 2025. Fachinformation DUVYZAT - Stand: Juni 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
1	Study 43 (DSC/11/2357/43)	CT: NCT01761292 [1]	Abgeschlossen	-	Ja	[2]	20	0
2	EPIDYS (DSC/14/2357/48)	CT: NCT02851797 [3]	Abgeschlossen	-	Ja	[2]	179	15
3	ITF/2357/54	CT: NCT04821063 [4]	Abgeschlossen	-	Ja	[5]	31	0
4	ITF/2357/55 - Part 1	CT: NCT05492318 [6]	Abgeschlossen	-	Ja	[5]	26	0
5	ITF/2357/55 - Part 2	CT: NCT05845567 [7]	Abgeschlossen	-	Ja	[5]	20	0
6	ITF/2357/55 - Part 3	CT: NCT05860114 [8]	Abgeschlossen	-	Ja	[5]	8	0
7	DSC/03/2357/06	EUCTR: 2004-004854-19 [9]	Abgeschlossen	-	Ja	[10]	106	6
8	DSC/06/2357/23	CT: NCT00792740 [11]	Abgeschlossen	-	Ja	[5]	51	0
9	DSC/15/2357/53	CT: NCT03238235 [12]	Abgeschlossen	-	Ja	[5]	51	0
10	DSC/05/2357/19	CT: NCT00570661 [13]	Abgeschlossen	-	Ja	[5]	17	0
11	DSC/08/	CT:	Abgesc	-	Ja	[5]	16	0

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	2357/36	NCT01261 624 [14]	hlossen					
12	DSC/04/ 2357/10	EUCTR: 2005- 001084-56 [15]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	20	0
13	DSC/07/ 2357/29	CT: NCT00792 506 [16]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	1	0
14	DSC/05/ 2357/15	EUCTR: 2005- 005321-63 [17]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	17	0
15	DSC/05/ 2357/17	EUCTR: 2006- 002113-12 [18]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	4	0
16	DSC/06/ 2357/21	CT: NCT00792 831 [19]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	3	0
17	DSC/07/ 2357/26	CT: NCT00496 431 [20]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	19	0
18	DSC/07/ 2357/31	CT: NCT00792 467 [21]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	24	0
19	DSC/07/ 2357/28	CT: NCT00606 307 [22]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	29	0
20	DSC/08/ 2357/38	CT: NCT00928 707 [23]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	45	0
21	DSC/12/ 2357/45	CT: NCT01901 432 [24]	Abgesc hlossen	-	Ja	[10]	47	7
22	DSC/14/ 2357/51	CT: NCT03373 968 [25]	Aktiv	LPI/LPFV: 03.11.2022	Ja	[10]	30 [26]	2
Gesamt							764	30
In Prozent (%)								3,9 %

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

An der OLE-Studie 51 (DSC/14/2357/51) haben insgesamt 194 Patienten teilgenommen. 164 Patienten dieser Studienteilnehmer wurden zuvor schon in den Studien 48 und 43 randomisiert. Um doppelte Zählungen zu vermeiden, werden für die OLE-Studie 51 nur die 30 Patienten erwähnt, die im Rahmen der OLE-Studie 51 zum ersten Mal randomisiert wurden [26].

Bei Betrachtung der vom Committee for Medicinal Products for Human Use in der Indikation DMD herangezogene Studien zur Nutzen-Risiko-Bewertung (Studie 43, Studie EPIDYS und OLE-Studie 51) ergibt sich mit 7,4 % deutschen Studienteilnehmern ein Anteil von > 5 % an deutschen Studienteilnehmern insgesamt.

Bei Betrachtung aller Studien, die das Committee for Medicinal Products for Human Use tatsächlich zur Nutzen-Risiko-Bewertung herangezogen hat und die in einem Studienregister registriert sind (Studie 43, Studie EPIDYS, OLE-Studie 51, ITF/2357/54, ITF/2357/55 Part 1, ITF/2357/55 Part 2, ITF/2357/55 Part 3) ergibt sich mit 17/ 314 Patienten ein Anteil von 5,4 % deutschen Studienteilnehmern, was ebenfalls > 5 % deutschen Studienteilnehmern entspricht [27].

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Clinicaltrials.gov (CT) 2013. NCT01761292 - A Study to Assess Safety/Tolerability, pk, Effects on Histology, Clinical Parameters of Givinostat in Children With DMD.
2. ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group) 2025. Prüfungsteilnehmer der relevanten Studien nach Land.
3. Clinicaltrials.gov (CT) 2017. NCT02851797 - Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy - Results.

4. Clinicaltrials.gov (CT) 2024. NCT04821063 - Placebo-Corrected Effects of Therapeutic Dose (100 mg) and Supratherapeutic Dose (300 mg) of ITF2357 (Givinostat) and Moxifloxacin on QT/QTc Interval.
5. Italfarmaco S.p.A. 2025. Declaration for involvement of Germany in Italfarmaco Clinical Trials Program.
6. Clinicaltrials.gov (CT) 2025. NCT05492318 - Perpetrator DDI Potential of Givinostat as Inhibitor and Inducer of CYP3A and P-gp Activity.
7. Clinicaltrials.gov (CT) 2024. NCT05845567 - The Potential of Givinostat as DDI Victim in Co-administration P-gp Inhibitor (Part 2).
8. Clinicaltrials.gov (CT) 2025. NCT05860114 - Givinostat and Metabolites Pharmacokinetics in Urine and Plasma (Part 3).
9. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2005. 2004-004854-19 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group multicenter study to investigate efficacy and safety of ITF 2357 in the management of patients with active moderate to severe Crohn's disease.
10. Italfarmaco S.p.A. 2025. Overall German patients treated with givinostat.
11. Clinicaltrials.gov (CT) 2023. NCT00792740 - Effect of ITF2357 on Mucosal Healing in Patients With Moderate-to-severe Active Crohn's Disease.
12. Clinicaltrials.gov (CT) 2024. NCT03238235 - Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Becker Muscular Dystrophy.
13. Clinicaltrials.gov (CT) 2021. NCT00570661 - Open Label, Multicentre Trial to Assess Safety and Efficacy of ITF2357 in Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.
14. Clinicaltrials.gov (CT) 2014. NCT01261624 - Efficacy and Safety Dose Finding Study of Givinostat to Treat Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis.
15. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2007. 2005-001084-56 - Phase II Multiple-Dose Clinical Trial of Oral ITF 2357 In Patients with Advanced Multiple Myeloma.
16. Clinicaltrials.gov (CT) 2022. NCT00792506 - Phase II Clinical Trial of ITF2357 In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.
17. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2007. 2005-005321-63 - Multicentre, open label, uncontrolled, pilot, phase II study of oral ITF2357 in subjects with acute myeloid leukemia refractory/resistant and/or not suitable for any alternative therapy.
18. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2007. 2006-002113-12 -Open label, uncontrolled, pilot, phase II study of histone-deacetylase inhibitor ITF2357 administered orally to subjects aged over 60 years with primary or secondary DLBCL refractory/ relapsed after conventional chemotherapy with or without prior immunotherapy.
19. Clinicaltrials.gov (CT) 2022. NCT00792831 - Phase II Study of Histone-deacetylase Inhibitor ITF2357 in Refractory/Relapsed Lymphocytic Leukemia.
20. Clinicaltrials.gov (CT) 2022. NCT00496431 - pHII Study of an HDAC Inhibitor in Very High-risk Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients.
21. Clinicaltrials.gov (CT) 2021. NCT00792467 - Trial of the Histone-Deacetylase Inhibitor ITF2357 Followed by Mechlorethamine in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma.
22. Clinicaltrials.gov (CT) 2019. NCT00606307 - Phase IIA Study of the HDAC Inhibitor ITF2357 in Patients With JAK-2 V617F Positive Chronic Myeloproliferative Diseases.
23. Clinicaltrials.gov (CT) 2019. NCT00928707 - Phase II Study of GIVINOSTAT (ITF2357) in Combination With Hydroxyurea in Polycythemia Vera.
24. Clinicaltrials.gov (CT) 2019. NCT01901432 - A Two-part Study to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Givinostat in Patients With Polycythemia Vera.

25. Clinicaltrials.gov (CT) 2025. NCT03373968 - Givinostat in Duchenne's Muscular Dystrophy Long-term Safety and Tolerability Study.
26. Italfarmaco S.p.A. 2024. OPEN LABEL, LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY STUDY OF GIVINOSTAT IN ALL DMD PATIENTS WHO HAVE BEEN PREVIOUSLY TREATED IN ONE OF THE GIVINOSTAT STUDIES - iCSR - 5th interim analysis dated 31 Dec 2023 (iCSR Version 1.0, dated 25 Jun 2024).
27. König, J., Bałkowiec-Iskra, E., Gross-Martirosyan, L. & Kollb-Sielecka, M. 2024. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report Overview Duvyzat Givinostat Hydrochloride Monohydrate EMEA/H/C/006079 Applicant: Italfarmaco S.p.A.