Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Givinostat (Duvyzat®)

ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group)

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 32
4.2.1 Fragestellung 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 33
4.2.3 Informationsbeschaffung 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 41
4.2.5.3 Meta-Analysen 58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 81
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 82
4.3.1.3.1.1 Morbidität 85

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 154
4.3.1.3.1.3 Sicherheit (inkl. Überleben) – RCT 161
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 189
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 211
4.3.2 Weitere Unterlagen 212
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 212
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 212
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 212
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 212
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 213
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 215
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 215
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 215
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 215
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 216
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 216
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 216
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 217
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 218
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 218
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 218
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 218
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 219
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 219
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 219
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 220
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 220
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 220
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 221
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 233
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 233
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 233
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 233
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 233
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 234
4.6 Referenzliste 235
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 244
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 247

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 248
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 249
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 256
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 281
Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs der ITT-Population 304
Anhang 4-H : Direkte statistische Outputs der *Target-Population* und Subpopulation Europa..... 305

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EPIDYS 22
Tabelle 4-2: Übersicht für die systematische Auswahl von Studien mit Givinostat..... 33
Tabelle 4-3: Items der NSAA-Skala und Bewertung der Durchführung 45
Tabelle 4-4: Standardisierte Skala zur Bewertung der funktionalen Anpassung (RFTF)..... 49
Tabelle 4-5: Standardisierte Skala zur Bewertung der funktionalen Anpassung (10 MWT) .. 51
Tabelle 4-6: Beschreibung der Schweregrade von UE nach CTCAE, Version 4.03 57
Tabelle 4-7: Übersicht durchgeführter Subgruppenanalysen der Studie EPIDYS 61
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 67
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 69
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 70
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 71
Tabelle 4-13 : Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 74
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 75
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 80
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA)“..... 85
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NSAA Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population..... 89
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 89

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 90

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 90

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Treppensteigen (4SC)“ 92

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 4SC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 95

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 95

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 96

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 96

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 97

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 97

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)“ 99

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für RFTF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 102

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 102

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 103

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 103

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 104

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 104

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gehfähigkeit mittels 10 MWT“ 106

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 10 MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 109

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 109

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 110

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 110

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 111

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 111

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Gehfähigkeit mittels 6MWT“ 113

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 116

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 116

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 117

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) 117

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Verlust der Gehfähigkeit (LOA)“ 119

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LOA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit LOA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 121

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS)“ 122

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PLOS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis PLOS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 124

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Muskelfettanteil (MFF)“ 127

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *M. vastus lateralis* MFF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 130

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 131

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 134

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 136

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 138

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 140

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 142

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 144

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population..... 146

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 148

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population..... 150

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 152

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)” 154

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im PODCI mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verbessern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 157

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im PODCI mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verbessern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 157

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im PODCI mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 159

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im PODCI mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 159

Tabelle 4-80: Operationalisierung der Gesamtmortalität..... 161

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-82: Operationalisierung von UE und Therapieabbrüchen 163

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 165
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 166
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 170
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 171
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 175
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 176
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 177
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 177
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 178
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung – Sicherheitspopulation 178
Tabelle 4-94: Operationalisierung von anthropometrischen Daten 180
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Gewicht (kg) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 182
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation 185
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den BMI (kg/m^2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 186
Tabelle 4-99: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 191
Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für EPIDYS 193
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72); Subgruppenkategorie „Altersgruppe“ – ITT-Population 197
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Mittlere Veränderung des *M vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung

von Baseline zu Woche 72; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“ – ITT-Population 199
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“ 202
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppenkategorie „Startdosis“ 203
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“ 204
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen; Subgruppenkategorie „Startdosis“..... 205
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“ 206
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppenkategorie „Startdosis“..... 207
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“ 208
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen; Subgruppenkategorie „Startdosis“..... 209
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt moderate UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppenkategorie „Startdosis“..... 210
Tabelle 4-112: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT..... 211
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 213
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 213
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 213
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 214
Tabelle 4-117: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 214
Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 216
Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 216
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 217

Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 217
Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 219
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 219
Tabelle 4-124: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EPIDYS 223
Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 233
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EPIDYS 257
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EPIDYS 282

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Die MFF des *M. vastus lateralis* korreliert invers mit der Muskelfunktionalität. 55

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis PLOS – ITT-Population 125

Abbildung 4-4: Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 131

Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 132

Abbildung 4-6: Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 135

Abbildung 4-7: Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 137

Abbildung 4-8: Mittlere Veränderung des *biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 139

Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung des *biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 141

Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 143

Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 145

Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 147

Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) 149

Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 151

Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)..... 153

Abbildung 4-16: Gewicht (kg) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 184

Abbildung 4-17: Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 186

Abbildung 4-18: BMI (kg/m2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population 188

Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung des *vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median“..... 200

Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung des *vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median..... 201

Abbildung 4-21: Patientenfluss der RCT-Studie EPIDYS 280

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
10 MWT	*Ten Meter Walk Test / Run or Walk 10 Meters*
4SC	*Four Stair Climb Test*
6MWT	*Six Minute Walk Test*
AESI	*Adverse Event of Special Interest*
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ANCOVA	*Analysis of Covariance*
ANSM	*Agence Nationale de Sécurité du Médicament*
ARR	Absolute Risikoreduktion
BID	*Bis In Die*
BMI	Body Maß Index
BSC	*Best Supportive Care*
CINRG	*The Cooperative International Neuromuscular Research Group*
COMP	*Committee for Orphan Medicinal Products*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COVID	*Corona Virus Disease*
CSP	*Clinical Study Protocol*
CSR	*Clinical Study Report*
CT	*ClinicalTrials.gov*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMD	Duchenne-Muskeldystrophie
DNHS	*Duchenne Natural History Study*
ECRF	*Electronic Case Report Form*
EMA	*European Medicines Agency*
EOS	*End of Study*
EPIDYS	*Epigenetic Rescue of Dystrophin Dysfunction*
EUCTR	*EU Clinical Trials Register*
FAP	Fibro-adipogenen Vorläuferzellen
FDA	*Food and Drug Administration*
FEV1	*Forced Expiratory Volume at 1 second*

Abkürzung	Bedeutung
FVC	*Forced Vital Capacity*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDAC	Histon-Deacetylase
HR	*Hazard Ratio*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
IDMC	*Independent Data Monitoring Committee*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktives Rückmeldesystem
ITT	*Intention-To-Treat*
KI	Konfidenzintervall
LLN	*Lower Limit of Normal*
LOA	*Loss of Ambulation*
LS	*Least Square*
LSM	*Least Square Mean*
M.	*Musculus*
MCID	*Minimal Clinically Important Difference*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MFF	*Muscle Fat Fraction*
MID	*Minimal Important Difference*
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
N	Gesamtzahl
n	Anzahl
NSAA	*North Star Ambulatory Assessment*
OLE	*Open-Label Extension study*
OR	*Odds Ratio*
PK	Pharmakokinetik
PLOS	*Persistent Loss Of Standing*
PODCI	*Pediatric Outcomes Data Collection Instrument*

Abkürzung	Bedeutung
PT	*Preferred Terms*
QTcF	*QT Fridericia Formula*
RCT	*Randomized Controlled Trial* (Randomisierte kontrollierte Studie)
RFTF	*Rise From The Floor*
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierten Mittelwertdifferenzen
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	*Treatment-Emergent Adverse Event*
TFT	*Timed Function Test*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTE	*Time To Event*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	*United Kingdom*
ULN	*Upper Limit of Normal*
USA	*United States of Amerika*
VerfO	Verfahrensordnung
VHP	*Voluntary Harmonisation Procedure*
WHO	*World Health Organization*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Kurzzusammenfassung

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine seltene Erbkrankheit, die zu einer progressiven Muskeldegeneration und einen dadurch bedingten sukzessiven Verlust der motorischen Funktionen und Selbstständigkeit von Patienten führt. Ab einem Alter von etwa drei Jahren werden bei diesen Kindern meist erste motorische Symptome wie z. B. Schwierigkeiten beim Treppensteigen beobachtet. Die Krankheit schreitet rasch und irreversibel voran. Während zunächst die Skelettmuskulatur betroffen ist, so dass die motorischen Einschränkungen im Laufe der Zeit zum Verlust der Gehfähigkeit führen, sind im weiteren Verlauf auch das Herz und die Atemmuskulatur betroffen.

Basierend auf Expertenempfehlungen ist DMD eine Erkrankung, die einer systemischen Behandlung mit Corticosteroiden bedarf; die Versorgungssituation von DMD-Patienten ist jedoch weiterhin nicht ausreichend und wird der Schwere dieser Erkrankung nicht gerecht. Vor dem Hintergrund, dass bisher keine kurativen Behandlungsoptionen für DMD zur Verfügung stehen, stellt die Verlangsamung der Krankheitsprogression das primäre Behandlungsziel dar.

Givinostat ist ein oral wirksames Hydroxamsäurederivat mit einer Histon-Deacetylase (HDAC)-inhibierenden Wirkung, welches zu einer Verringerung von Entzündungen, Nekrosen, Fettdepositionen und Fibrosen im Muskelgewebe sowie zur Vergrößerung des Querschnitts von Muskelfasern beiträgt. Die Behandlung mit Givinostat kann somit der fortschreitenden Muskeldegeneration bei DMD entgegenwirken und somit zum Erhalt der motorischen Fähigkeiten der Patienten – unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation – beitragen.

Die Studiendaten zeigen, dass Givinostat einen signifikanten, direkten, positiven Einfluss auf den anatomischen und physiologischen Erhalt der Muskeln hat und in der Folge den Fortschritt der DMD im Hinblick auf den patientenrelevanten motorischen Funktionsverlust verlangsamen kann. Es zeigte sich über verschiedene motorische Funktionstests hinweg, dass die krankheitsbedingte progressive Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten unter Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden signifikant geringer ausfiel im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden – u. a. anhand eines um 30 % verringerten Risikos für eine klinisch relevante Verschlechterung patientenrelevanter motorischer Funktionen, ermittelt anhand des *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA). Für die Patienten spiegelt sich dieser klinisch relevante Effekt im Erhalt ihrer motorischen Selbstständigkeit und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuüben, wider.

Fragestellung

Für Givinostat wurde am 06.06.2025 eine zentrale Zulassung für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung durch die Europäische Kommission erteilt.

Darüber hinaus hat das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) den Orphan-Drug-Status für Givinostat im Jahr 2012 erstmalig anerkannt und im Zuge des Zulassungsverfahrens bestätigt [1; 2]. Gemäß § 35a (1) S. 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Givinostat somit bereits durch die Zulassung als belegt und es müssen keine Nachweise gemäß §35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden. Grundsätzlich sind hierfür die zur Zulassung eingereichten Studien maßgeblich.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Givinostat (Duvyzat®) für die Behandlung der DMD bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit darzustellen und zu bewerten.

Datenquellen

Die im Dossier dargestellte Evidenz zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Givinostat in der o. g. Indikation beruht auf der pivotalen Phase III-Studie EPIDYS (*Epigenetic Rescue of Dystrophin Dysfunction*; DSC/14/2357/48).

Die Studie EPIDYS ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden. Es wurden gehfähige, männliche DMD-Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium der Studie EPIDYS war eine mindestens 6-monatige vorrangegangene Therapie mit Corticosteroiden, die bezüglich des Corticosteroidtyps, der Dosierung und des Dosierungsschemas stabil war. Die Corticosteroid-Therapie wurde patientenindividuell für die gesamte Studiendauer in beiden Studienarmen fortgeführt. Zusätzlich durfte die Studientherapie mit weiteren supportiven *Best Supportive Care* (BSC)-Maßnahmen ergänzt werden.

Basierend auf Expertenempfehlungen ist DMD eine Erkrankung, die einer systemischen Behandlung mit Corticosteroiden bedarf [3; 4]. Auf Grundlage von Empfehlungen eines Fachkomitees (*DMD Care Considerations Working Group*) sollte die Corticosteroid-Behandlung vor einem substanziellen Verlust der motorischen Funktionen begonnen und auch nach dem Verlust der Gehfähigkeit fortgesetzt werden [3]. 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 [5].

Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme (Givinostat: N = 118; Placebo: N = 61) im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und zusätzlich nach Corticosteroid-Typ (Deflazacort, Prednison

oder Sonstige) und Behandlungsschema (täglich, täglich [Wechsel von Prednison zu Deflazacort], jeden zweiten Tag, nur am Wochenende, 10 Tage Einnahme, 5 Tage Pause oder 10 Tage Einnahme, 10 Tage Pause) ihrer begleitenden Therapie mit Corticosteroiden stratifiziert. Die Givinostat- bzw. Placebo-Suspension wurde von den Patienten zweimal täglich als orale Suspension für insgesamt 72 Wochen nach einem körpergewichtsabhängigen Behandlungsschema eingenommen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung in der Fähigkeit der Patienten, Treppen zu steigen – gemessen anhand des *Four Stair Climb Tests* (4SC) – zwischen Baseline und Woche 72.

Die Beobachtungsdauer innerhalb der Studie EPIDYS betrug im Median 506,5 Tage im Givinostat-Arm und 507 Tage in der Placebo-Gruppe.

Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten direkt in die *Open-Label Extension* (OLE) Langzeitstudie DSC/14/2357/51 (Studie 51) wechseln; wenn ein Patient nicht in die OLE-Studie wechselte, wurde nach vier Wochen eine finale Follow-Up Visite durchgeführt.

Weitere relevante Studien wurden durch eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Tabelle 4-10) nicht identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um alle relevanten randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*; RCT) zu identifizieren, wurden die in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt.

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Givinostat wird mit der Studie EPIDYS ein RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Im Hinblick auf die Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention sowie Wahl der Endpunkte ist die pivotale Studie EPIDYS für die zu bewertende Indikation relevant und ermöglicht eine valide Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte wurde nach den Vorgaben für RCT in Abschnitt 4.3.1.2.2 zusammengefasst und das Verzerrungspotential auf Studien- sowie Endpunktebene in Anhang 4-F ausführlich bewertet.

Das Design und die Methodik der Studie EPIDYS wurden nach den Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials-Statements* (CONSORT) beschrieben. Hierfür wurden die Studiendokumente (*Clinical Study Report*; CSR), statistische Analysepläne (SAP) und klinische Studienprotokolle (*Clinical Study Protocol*; CSP) als Grundlage herangezogen [6-8].

Im vorliegenden Dossier werden patientenrelevante Endpunkte der bewertungsrelevanten EPIDYS-Studie gemäß den Anforderungen des G-BA basierend auf der *Intention-To-Treat* (ITT)-Population analysiert.

Um die spezifische Bedeutung der EPIDYS-Studiendaten im Hinblick auf die Versorgungssituation in Europa zu untersuchen, wurden die dargestellten Analysen anhand einer für den europäischen Versorgungskontext repräsentativen Subpopulation (Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa [N = 120] oder Israel [N = 1] behandelt wurden; Givinostat [N = 85] vs. Placebo [N = 36]) wiederholt (siehe Anhang 4-H). Ergebnisse der Auswertung basierend auf der so genannten *Target-Population* (Patienten mit einem *M. vastus lateralis Muscle Fat Fraction* [MFF] zu Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %), welche für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit im Zuge des Zulassungsprozesses herangezogen wurden, werden in Anhang 4-H ergänzend dargestellt.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der bewertungsrelevanten Studienpopulation ITT werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 zusammengefasst. Die herangezogene Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE); die Validität der eingesetzten Messinstrumente wird in Abschnitt 4.2.5.2 überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die folgende Tabelle 4-1 zeigt die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie EPIDYS bei gehfähigen DMD-Patienten ab 6 Jahren zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Behandlung mit Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden im Vergleich zu einer alleinigen Corticosteroid-Behandlung.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EPIDYS

ITT-Population **Nutzendimension** **Patientenrelevanter Endpunkt**	**Givinostat (N = 118) vs. Placebo (N =61)** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität – motorische Funktion		
Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (North Star Ambulatory Assessment, **NSAA)** [1]		
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern	9/118 (8 %) vs. 4/61 (7 %) **RR**: 1,07 [0,353; 3,677]; 0,9062	-
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern	46/118 (39 %) vs. 35/61 (57 %) **RR**: 0,70 [0,495; 0,982]; **0,0392**	**Gering**
Treppensteigen (4SC)		
4SC - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verbessern[2]	59/118 (50 %) vs. 19/61 (31 %) **RR**: 1,66 [1,122; 2,516]; **0,0147**	**Beträchtlich**
4SC - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verschlechtern[2]	88/118 (75 %) vs. 54/61 (89 %) RR: 0,81 [0,687; 0,949]; **0,0099**	**Gering**
4SC - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,14 Stufen/s verbessern[3]	62/118 (53 %) vs. 23/61 (38 %) **RR**: 1,36 [0,956; 1,970]; 0,0968	-
4SC - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechtern[3]	92/118 (78 %) vs. 51/61 (84 %) **RR**: 0,90 [0,763; 1,054]; 0,1828	-
Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)		
RFTF - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 2,5 s verbessern[2]	14/118 (12 %) vs. 5/61 (8 %) **RR**: 1,06 [0,425; 2,914]; 0,9030	-
RFTF - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 2,5 s verschlechtern[2]	64/118 (54 %) vs. 41/61 (67 %) **RR**: 0,80 [0,613; 1,043]; 0,0967	-
RFTF - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbessern[3]	60/118 (51 %) vs. 19/61 (31 %) **RR**: 1,58 [1,073; 2,401]; **0,0258**	**Gering**
RFTF - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechtern[3]	93/118 (79 %) vs. 52/61 (85 %) **RR**: 0,92 [0,786; 1,076]; 0,2910	-
Gehfähigkeit mittels 10 MWT		

ITT-Population **Nutzendimension** **Patientenrelevanter Endpunkt**	**Givinostat (N = 118) vs. Placebo (N =61)** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
10 MWT - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verbessern[2]	59/118 (50 %) vs. 16/61 (26 %) **RR**: 1,63 [1,076; 2,559]; **0,0274**	**Gering**
10 MWT - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verschlechtern[2]	82/118 (69 %) vs. 57/61 (93 %) **RR**: 0,79 [0,669; 0,934]; **0,0062**	**Gering**
10 MWT - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/ s verbessern[3]	47/118 (40 %) vs. 14/61 (23 %) **RR**: 1,56 [0,973; 2,624]; 0,0771	
10 MWT - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/ s verschlechtern[3]	73/118 (62 %) vs. 51/61 (84 %) **RR**: 0,81 [0,662; 0,998]; **0,0477**	**Gering**
Gehfähigkeit mittels 6MWT [4]		
Anteil der Patienten, die sich um die MCID von ≥ 30 m verbessern	39/118 (33 %) vs. 14/61 (23 %) **RR**: 1,44 [0,882; 2,433]; 0,1581	-
Anteil der Patienten, die sich um die MCID von ≥ 30 m verschlechtern	89/118 (75 %) vs. 51/61 (84 %) **RR**: 0,90 [0,757; 1,063]; 0,2058	-
Verlust der Gehfähigkeit (LOA)		
Anteil der Patienten mit LOA	1/118 (1 %) vs. 2/61 (3 %) **RR**: 0,26 [0,024; 2,794]; 0,2685	-
Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS)		
Zeit bis PLOS	1/118 (1 %) vs. 2/61 (3 %) **HR**: 0,14 [0,009; 2,263]; 0,1664	-
Morbidität – Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD (ergänzend dargestellt) [5]		
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -2,92 [-5,641; -0,204]; **0,0354** **Hedges**: -0,43 [-0,822; -0,030]	-
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -3,95 [-6,556; -1,348]; **0,0033** **Hedges**: -0,60 [-1,002; -0,201]	**Gering**

ITT-Population **Nutzendimension** **Patientenrelevanter Endpunkt**	**Givinostat (N = 118) vs. Placebo (N =61)** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -4,44 [-8,263; -0,611]; **0,0235** **Hedges**: -0,46 [-0,857; -0,064]	-
Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -4,43 [-7,012; -1,855]; **0,0009** **Hedges**: -0,68 [-1,085; -0,281]	**Gering**
Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -4,19 [-6,626; -1,745]; **0,0009** **Hedges**: -0,68 [-1,082; -0,278]	**Gering**
Mittlere Veränderung der *Hamstring*-Muskulatur MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -4,38 [-7,187; -1,567]; **0,0026** **Hedges**: -0,62 [-1,018; -0,217]	**Gering**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PODCI [1]		
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) verbessern	9/118 (8 %) vs. 5/61 (8 %) **RR**: 0,93 [0,326; 2,655]; 0,9012	-
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) verschlechtern	29/118 (25 %) vs. 18/61 (30 %) **RR**: 0,84 [0,505; 1,434]; 0,5172	-
Sicherheit (inkl. Überleben) [6]		
Todesfälle (Mortalität)	Es traten keine Todesfälle auf	-
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE	112/118 (95 %) vs. 57/61 (93 %) **RR**: 1,02 [0,945; 1,107]; 0,5844	-
Gesamtrate der Patienten mit je ≥ 1 UE (Mild)	110/118 (93 %) vs. 56/61 (92 %) **RR**: 1,03 [0,939; 1,128]; 0,5468	-
Gesamtrate der Patienten mit je ≥ 1 UE (Moderat)	40/118 (34 %) vs. 17/61 (28 %)	-

ITT-Population **Nutzendimension** **Patientenrelevanter Endpunkt**	**Givinostat (N = 118) vs. Placebo (N =61)** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	RR: 1,30 [0,803; 2,172]; 0,3000	
Gesamtrate der Patienten mit je ≥ 1 UE (Schwer)	5/118 (4 %) vs. 1/61 (2 %) **RR**: 2,58 [0,309; 21,635]; 0,3878	-
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE	8/118 (7 %) vs. 2/61 (3 %) **RR**: 2,07 [0,453; 9,439]; 0,3541	-
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führt	4/118 (3 %) vs. 0/61 (0 %) **RR**: 4,69 [0,257; 85,696]; 0,3014	-
Anthropometrische Merkmale (ergänzend dargestellt) [6]		
Gewicht (kg) als Veränderung von Baseline zu Woche 72	111/118 (94 %) vs. 58/61 (95 %) **LS MD**: -1,67 [-2,325; -1,020] **< 0,0001** **Hedge**s: -0,82 [-1,147; -0,488]	**Beträchtlich**
Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72	109/118 (92 %) vs. 58/61 (95 %) **LS MD**: -0,58 [-1,330; 0,174] 0,1310 **Hedges**: -0,25 [-0,568; 0,071]	-
BMI (kg/m^2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72	109/118 (92 %) vs. 58/61 (95 %) **LS MD**: 0,15 [-0,090; 0,382] 0,2236 **Hedges**: 0,20 [-0,119; 0,520]	-

1: Basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite für die Ermittlung der Responder festgelegt.

2: Es liegt keine etablierte ankerbasierte MCID vor; die Responderdefinition erfolgte mittels distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend (MCID von 1/3 SD zu Baseline) [9; 10].

3: Ankerbasierte MCID – Schwelle für den klinisch signifikanten Verlust von Fähigkeiten der unteren Extremitäten [11; 12].

4: Für die Ermittlung der Responder wurde eine MCID von 30 m analog zu früheren Verfahren festgelegt [13].

5: Auswertung auf Basis der MRT-Population; die MRT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten der *Target-Population*, die nach Baseline mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben (Givinostat [n = 77]; Placebo [n = 37]. Sie wurde für alle Wirksamkeitsanalysen mit MRT/MRS Daten herangezogen. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden.

6: Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation; die Sicherheitspopulation beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Givinostat [n = 118]; Placebo [n = 61]). Die Auswertung bezieht sich hierbei auf die tatsächlich erhaltene Behandlung.

Morbidität

Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden verlangsamt den Fortschritt der DMD im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Motorik in signifikantem und klinisch relevantem Ausmaß – die dargestellten Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie EPIDYS zeigen über verschiedene motorische Funktionstests hinweg, dass die krankheitsbedingte progressive Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten unter Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden signifikant geringer ausfiel im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden – für die Patienten spiegelt sich dieser klinisch relevante Effekt im Erhalt ihrer motorischen Selbstständigkeit und somit der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuüben, wider.

In der Studie EPIDYS wurde der NSAA eingesetzt, um die patientenrelevante motorische Funktionsfähigkeit umfassend zu untersuchen. Der NSAA ist eine validierte klinische Bewertungsskala, die anhand von 17 Items unmittelbar für den Patienten relevante motorische Funktionen erfasst [14-16]. Der NSAA-Gesamtscore wird derzeit von Experten auf diesem Gebiet als der bevorzugte Wirksamkeitsendpunkt angesehen [17]. Untersuchte motorische Grundfunktionen wie Laufen, auf einem Bein stehen/hüpfen und Springen sind nicht nur für die ungehinderte Mobilität der Patienten im Alltag relevant, sondern sind essenziell, insbesondere für die kindliche Entwicklung und soziale Interaktion mit Gleichaltrigen. Zudem werden Bewegungsabläufe wie Treppensteigen und Gehen untersucht. Insbesondere der Verlust der Gehfähigkeit ist ein einschneidendes Ereignis und Indikator der Krankheitsprogression bei DMD-Patienten [18; 19]. Sowohl Treppensteigen als auch Gehen zeigten eine gute Sensitivität und prädiktive Funktion für die körperliche Entwicklung im darauffolgenden Jahr und sind für die selbstständige Bewältigung des Alltags entscheidend [18]. Weitere im Rahmen des NSAA untersuchte motorische Fähigkeiten wie den Kopf anzuheben und sich aufzurichten sind entscheidend, um selbstständig aus der Rückenlage vom Boden aufzustehen und werden im fortgeschrittenen Stadium der DMD beeinträchtigt, sodass eine Abhängigkeit der Patienten in Alltagssituationen entsteht; auch die Fähigkeit selbstständig, von einem Stuhl aufzustehen, wird im Rahmen des NSAA abgebildet [20]. Somit erlaubt der NSAA eine valide Quantifizierung und umfassende Bewertung des typischen Mobilitätsverlusts von DMD-Patienten und der individuellen Progression der Krankheit [14-16].

Für die Bewertung des NSAA wurde eine *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) von 15 % der Skalenspannweite (5,1 Punkte), basierend auf dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Methodenpapier Version 7.0, zur Ermittlung der Responder mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung im NSAA-Gesamtscore angewendet.

Zum Ende der RCT-Phase (zu Woche 72) zeigten 57 % der mit systemischen Corticosteroiden behandelten Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore, im Vergleich zu nur 39 % im Givinostat-Arm (RR: 0,70 [0,495; 0,982]; p = 0,0392). Somit hatten Patienten im Givinostat-Arm ein um 30 % geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung ihrer motorischen Funktion.

Dieser klinisch relevante Vorteil unter Givinostat zeigte sich auch in weiteren patientenrelevanten Motorik-Endpunkten: Die Untersuchung der Fähigkeit, Treppen zu steigen – ermittelt anhand des 4SC - diente als primärer Endpunkt in der Studie EPIDYS. Es wurde die Zeit gemessen, die der Patient benötigte, um 4 Treppenstufen zu steigen sowie die entsprechende, reziproke Geschwindigkeit (Stufen/s). Darüber hinaus wurde die Gehfähigkeit anhand des *10 Meter Walk-Test* (oder *Run or Walk 10 Meters*; 10 MWT) und des *Six Minute Walk-Test* (6MWT) und die Fähigkeit der Patienten, selbstständig aus der Rückenlage in einen aufrechten Stand zu gelangen (*Rise From The Floor*; RFTF) ermittelt. Es wurde die Zeit gemessen, die der Patient für den jeweiligen Test benötigte sowie die entsprechende, reziproke Geschwindigkeit.

Für die Bestimmung der Responder in der Zeit für den 4SC, RFTF sowie den 10 MWT wurde in Ermangelung einer etablierten ankerbasierten MCID via distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend (MCID von 1/3 Standardabweichung [SD] zu Baseline), eine MCID herangezogen [9; 10]. Für die Bestimmung der Responder in der Geschwindigkeit im 4SC, RFTF sowie dem 10 MWT wurden via ankerbasierter Methode nach Duong et al. (2021) und Muntoni et al. (2024) bestimmte MCIDs herangezogen [11; 12]. Für die Ermittlung der Responder im 6MWT wurde gemäß früheren Verfahren eine MCID von 30 m festgelegt [13].

Zum Ende der RCT-Phase (zu Woche 72) zeigten 75 % der mit Givinostat behandelten Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 0,4 s im 4SC, im Vergleich zu 89 % im Vergleichsarm. Somit hatten Patienten im Givinostat-Arm eine um 19 % geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung als die Patienten im Vergleichsarm (Relatives Risiko [RR]: 0,81 [0,687; 0,949]; p = 0,0099). Dieser Vorteil durch die Behandlung mit Givinostat zeigte sich auch in einer häufigeren klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 0,4 s im 4SC als im Vergleichsarm (RR: 1,66 [1,122; 2,516]; p = 0,0147). Diese Behandlungseffekte spiegelten sich numerisch in der klinisch relevanten Verbesserung und Verschlechterung der 4SC-Geschwindigkeit wider. Im RFTF-Test war der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung in der Geschwindigkeit (ankerbasierte MCID von 0,023 Erhebungen/s) ebenfalls signifikant höher unter Givinostat (51 %) im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden (31 %; RR: 1,58 [1,073; 2,401]; p = 0,0258). Auch im 10 MWT zeigten zum Ende der RCT-Phase (zu Woche 72) signifikant weniger Patienten im Givinostat-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung als im Vergleichsarm, sodass Patienten im Givinostat-Arm ein um 21 % geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung im 10 MWT hatten (RR: 0,79 [0,669; 0,934]; p = 0,0062). Dieser Behandlungseffekt zeigte sich ebenfalls in einer häufigeren klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 0,4 s im 10 MWT der mit Givinostat behandelten Patienten (RR: 1,63 [1,076; 2,559]; p = 0,0274). Damit einhergehend zeigte sich auch ein signifikanter Vorteil für Givinostat bezogen auf den Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechterte (RR: 0,81 [0,662; 0,998]]; p = 0,0477) im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden. Diese Effekte wurden zuletzt durch die

Ergebnisse des 6MWT bestätigt, in dem sich numerische Vorteile für Givinostat, bezogen auf den Anteil der Patienten, deren gelaufene Distanz sich im 6MWT klinisch relevant verbesserte als auch verschlechterte, zeigten.

Diese Ergebnisse unterstreichen die wirksame und klinisch relevante Verzögerung des Verlusts grundlegender motorischer Fähigkeiten unter Givinostat. Der Wirkmechanismus von Givinostat hemmt den fibrotischen Muskelgewebeumbau der DMD und wirkt somit der fortschreitenden Muskeldegeneration und resultierenden motorischen Funktionsverlusten entgegen. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Givinostat zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der hinzukommenden Fettdeposition im Muskelgewebe verschiedener Muskeln, welche für den Erhalt der Steh- und Gehfähigkeit essenziell sind, führt (siehe Tabelle 4-1 - Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD) [21]. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass Givinostat die Muskeldegeneration aufhalten kann, welche typisch für DMD ist [17]. Die MFF dient dabei als ein Indikator für die konstitutionelle Beschaffenheit des Muskels. Es besteht beispielsweise ein Zusammenhang zwischen der *M. vastus lateralis* MFF und verschiedenen motorischen Fähigkeiten wie Stehen, Gehen, Treppensteigen und dem Aufstehen aus Rückenlage sowie der täglichen Aktivität bei DMD-Patienten [22-25]. Givinostat fördert somit den anatomischen und physiologischen Erhalt der Muskelfunktion, was sich für den Patienten direkt in den Erhalt der motorischen Selbstständigkeit übersetzt.

Die Zielpopulation von Givinostat besteht aus gehfähigen DMD-Patienten ab 6 Jahren, die aufgrund ihrer irreversiblen und fortschreitenden erblichen Erkrankung eine besonders vulnerable Patientengruppe darstellen. Diese jungen Patienten sind nicht nur durch den mit DMD einhergehenden motorischen Funktionsverlust schwer beeinträchtigt, sondern auch durch die Aussicht auf ein nicht zu stoppendes Fortschreiten der Erkrankung, das unweigerlich zum Tod der Patienten führt.

Unter Berücksichtigung der starken Beeinträchtigung der Patienten infolge des durch die DMD-verursachten motorischen Funktionsverlusts ist in der Gesamtschau für die Nutzendimension Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abzuleiten.

Historischer Vergleich sowie Simulationsergebnisse mit EPIDYS-Studiendaten bestätigen patientenrelevante Vorteile für Givinostat

Die patientenrelevanten Vorteile unter Givinostat bestätigten sich auch im Rahmen eines historischen Vergleichs mit den EPIDYS-Studiendaten. Für diesen Vergleich wurden Daten von mit Givinostat behandelten Patienten der Studie EPIDYS und der OLE-Studie zusammengefasst und mit historischen Daten der Studie ImagingDMD und der Studie *Cooperative International Neuromuscular Research Group* (CINRG) *Duchenne Natural History Study* (DNHS) verglichen. Patienten dieser Vergleichskohorte mussten den Schlüsselkriterien für den Ein- bzw. Ausschluss der Studie EPIDYS entsprechen [26].

Laut dem historischen Vergleich verlängert die Behandlung mit Givinostat in Kombination mit Corticosteroiden die Fähigkeit, Treppen zu steigen für etwa 3,3 zusätzliche Jahre. Auch die Gehfähigkeit verlieren mit Givinostat in Kombination mit Corticosteroiden behandelte

Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erst in einem Alter von 18,1 Jahren (vs. 15,2 Jahre in der Kontrollgruppe). Dies entspricht einer Verzögerung eines einschneidenden Ereignisses der Krankheitsprogression um 2,9 Jahre. Zuletzt zeigen sich die positiven Behandlungseffekte auch bezogen auf den Verlust der Fähigkeit, aus der Rückenlage aufzustehen, da diese durch die Behandlung mit Givinostat in Kombination mit Corticosteroiden um 2,0 Jahre auf ein Alter von 14,9 Jahren verzögert wird (vs. 12,9 Jahre in der Kontrollgruppe) [27].

In allen drei analysierten Endpunkten zeigte der historische Vergleich somit eine erhebliche Verlängerung der Fähigkeit, den Alltag selbstständig zu bewältigen und somit eine Verzögerung des Pflegebedarfs der Patienten infolge des Verlusts der motorischen Selbstständigkeit.

Zusätzliche Analysen der Lungenfunktionsparameter *Forced vital capacity* (FVC), *Forced expiratory volume in 1 second* (FEV1) und *Peak exploratory flow* innerhalb der Studie EPIDYS und OLE-Studie deuten darauf hin, dass Givinostat einen potenziellen Nutzen bei der Verzögerung des respiratorischen Rückgangs bei DMD-Patienten haben könnte. Die FVC%-Verläufe bei Patienten, die mit Givinostat behandelt werden, weisen einen langsameren und weniger ausgeprägten Rückgang auf und Simulationsergebnisse weisen auf eine verbesserte Stabilisierung der Lungenfunktion hin [28; 29].

Diese Ergebnisse untermauern die oben dargestellte Ableitung eines Zusatznutzens zugunsten von Givinostat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (inkl. Überleben)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument* (PODCI) erhoben. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Da Givinostat in einer pädiatrischen Population untersucht wurde, wurden Gewicht, Größe und Body Maß Index (BMI) aus Sicherheitsgründen überwacht. Größe und BMI zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Beim Gewicht zeigte sich ein signifikant geringeres Gewicht zugunsten von Givinostat. Ein Zusammenhang mit den Nebenwirkungen bestand nicht, alle Patienten mit persistierendem Durchfall zeigten während der Studie eine Gewichtszunahme, die mit den Gewichtveränderungen bei Patienten ohne persistierenden Durchfall übereinstimmte. Daher kann geschlossen werden, dass persistierender Durchfall das Wachstum und die Entwicklung nicht beeinträchtigt hat.

Die Sicherheit wurde während der gesamten Behandlungsdauer erfasst. In der Studie EPIDYS traten keine Todesfälle auf und es zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Gesamtraten der UE (jeglichen Schweregrads, milde UE, moderate UE, schwere UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) oder UE, die zum Therapieabbruch führten. In der OLE-Studie (Follow-up bis zu > 74 Monate) traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Potenzielle Effektmodifikatoren

Subgruppenauswertungen im Rahmen der Studie EPIDYS ergaben heterogene Ergebnisse für unterschiedliche Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsendpunkte und Subgruppenkategorien – es wurden keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder den Zusatznutzen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Sensitivitätsanalysen

Die in der Studie EPIDYS präspezifizierten und im CSR aufgeführten Sensitivitätsanalysen wurden auf Basis der bewertungsrelevanten Population (ITT) wiederholt und sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Neben den im Hauptteil dieses Dossiers dargestellten Daten basierend auf dem statistischen Modell der finalen Version des SAP der Studie EPIDYS wurden die Analysen für die ITT-Population im Rahmen einer *post hoc* Sensitivitätsanalyse gemäß CSP wiederholt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigten die Hauptanalyse, die Ergebnisse sind somit als robust einzuschätzen und die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt. Darüber hinaus wurde eine weitere *post hoc* Sensitivitätsanalyse mittels der *Mixed effect Model Repeat Measurement* (MMRM)-Methode ohne Imputation für kontinuierliche Daten bzw. einer non-Responder Imputation für binäre Endpunkte durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse und die Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren zu überprüfen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden im vorliegenden Modul 4A ergänzend zur Hauptanalyse des jeweiligen Endpunkts dargestellt.

Untersuchung der Bedeutung der EPIDYS-Studiendaten für den europäischen Versorgungskontext

Um die spezifische Bedeutung der EPIDYS-Studiendaten im Hinblick auf die Versorgungssituation in Europa zu untersuchen, wurden die dargestellten Analysen anhand einer für den europäischen Versorgungskontext repräsentativen Subpopulation (Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa [N = 120] oder Israel [N = 1] behandelt wurden; Givinostat [N = 85] vs. Placebo [N = 36]) wiederholt. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene findet sich in Anhang 4-H.

Die Ergebnisse der Subpopulation Europa bestätigen die für die ITT-Population gezeigte Verringerung des Verlusts motorischer Fähigkeiten und die Verringerung zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD-Patienten durch Givinostat.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die DMD ist eine seltene X-chromosomale Erbkrankheit, die zu einer progressiven Muskeldegeneration führt [30]. Durch die progressive Muskeldegeneration verlieren die Patienten sukzessive ihre motorische Selbstständigkeit. Ab einem Alter von etwa drei Jahren werden bei diesen Kindern meist erste motorische Symptome wie z. B. Schwierigkeiten beim Treppensteigen beobachtet. Die Krankheit schreitet rasch und irreversibel voran. Während zunächst die Skelettmuskulatur betroffen ist, sodass die motorischen Einschränkungen im

Laufe der Zeit zum Verlust der Gehfähigkeit führen, sind im weiteren Verlauf auch das Herz und die Atemmuskulatur betroffen.

Basierend auf Expertenempfehlungen ist DMD eine Erkrankung, die einer systemischen Behandlung mit Corticosteroiden bedarf; die Versorgungssituation von DMD-Patienten ist jedoch weiterhin nicht ausreichend und wird der Schwere dieser Erkrankung nicht gerecht. 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 motorischen Selbstständigkeit und der Unabhängigkeit von Assistenz erhoffen [31].

Die bewertungsrelevante Studie EPIDYS untersuchte patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (inkl. Überleben) bei gehfähigen DMD-Patienten ab 6 Jahren. Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einem RCT (Evidenzstufe 1b) mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Studiendaten zeigen, dass Givinostat einen signifikanten, direkten, positiven Einfluss auf den anatomischen und physiologischen Erhalt der Muskeln hat und in der Folge den Fortschritt der DMD im Hinblick auf den patientenrelevanten motorischen Funktionsverlust verlangsamt. Es zeigte sich über verschiedene motorische Funktionstests hinweg, dass die krankheitsbedingte progressive Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten unter Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden signifikant geringer ausfiel im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden – u. a. anhand eines um 30 % verringerten Risikos für eine klinisch relevante Verschlechterung patientenrelevanter motorischer Funktionen ermittelt anhand des NSAA. Für die Patienten spiegelt sich dieser klinisch relevante Effekt im Erhalt ihrer motorischen Selbstständigkeit und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuüben, wider.

Die EMA bestätigt die klinische Relevanz der beobachteten Effekte unter einer Behandlung mit Givinostat über 18 Monate. Es zeigte sich eine Verlangsamung der Krankheitsprogression – konsistent über verschiedene relevante Endpunkte hinweg [17]. Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse, unter Berücksichtigung der starken Beeinträchtigung der Patienten durch den mit der Krankheit assoziierten motorischen Funktionsverlust sowie der besonders vulnerablen Patientengruppe, somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden für gehfähige DMD-Patienten ab 6 Jahren abzuleiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Givinostat (Duvyzat®), für die Behandlung der DMD bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung, anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Studie EPIDYS darzustellen und zu bewerten.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden in dem folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Um die oben genannte Fragestellung zu beantworten, wurden für die systematische Auswahl von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel folgende Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Kriterien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studiendesign, Studiendauer und Studienstatus angewendet:

Tabelle 4-2: Übersicht für die systematische Auswahl von Studien mit Givinostat

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	**Patientenpopulation**	DMD bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung	Abweichende Patientenpopulation	Zugelassene Population für den untersuchten Anwendungsbereich (Zielpopulation)[32]
2	**Intervention**	Duvyzat zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung	Abweichende Intervention	Die Behandlung mit Givinostat muss im Rahmen der Zulassung erfolgen.
3	**Vergleichstherapie**	Keine Einschränkungen	-	Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V ist der Zusatznutzen von Givinostat durch die Zulassung und Klassifizierung als Orphan Drug ausreichend belegt, folglich wurde die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie erstellt.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
4	**Endpunkte**	Wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität, • Morbidität, • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Kein patientenrelevanter Endpunkt	Kriterien der AM-NutzenV und des IQWiG Methodenpapiers.
5	**Studiendesign**	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensions-studien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis Reduktions-studien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta Analysen	Studiendesign mit der größten Ergebnissicherheit.
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Für chronische Erkrankungen sollte eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen vorliegen.
7	**Studienstatus**	Abgeschlossene Studie oder fortlaufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	Nicht abgeschlossene Studien oder Studien ohne verfügbare Ergebnisse	Verfügbarkeit ausreichender Informationen und Studienergebnisse zur Bewertung der Ergebnisse der Studie
8	**Publikationstyp**	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, Embase® und in der Cochrane Datenbank am 15.05.2025 durchgeführt. Die Recherche basierte auf der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung, sowie den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie gewählt, welche in Anhang 4-A dokumentiert ist.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Es wurde eine Suche in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov (CT) und EU Clinical Trials Register (EUCTR) am 15.05.2025 durchgeführt. Auf Grundlage des IQWiG-Arbeitspapiers, IQWiG-Bericht – Nr. 1742 wurde auf eine Recherche auf dem Suchportal der *World Health Organization* (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency verzichtet [33]. Über das Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) und des Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, gesucht; ohne dass die Suchstrategie dokumentiert wurde.

Die Dokumentation der individuellen Suchstrategien für CT und EUCTR findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen1. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 16.05.2025 nach RCT mit Givinostat gesucht, die Suchstrategie wurde hierbei nicht dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Das Resultat der bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, Embase® und in der Cochrane Datenbank wurde mittels der Literaturverwaltungssoftware EndNote zunächst zusammengeführt; automatisch auf Duplikate überprüft und die verbliebenen Treffer gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien zunächst auf ihre generelle Eignung (Titel und Abstract Screening) durch zwei unabhängige Personen überprüft. Die über den vorherigen Schritt eingeschlossenen Publikationen wurden im Anschluss im Volltext final ein- bzw. ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden bewertenden Personen wurden im Diskurs gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden gemäß Dossiervorlage zunächst endpunktübergreifend für die gesamte Studie und anschließend spezifisch für jeden Endpunkt individuell analysiert.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde unter Beachtung folgender Aspekte bewertet:

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

Entsprechend der Bewertung der einzelnen Aspekte wurde das Verzerrungspotential der Studie als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, sprich, sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage nicht verändern würden, wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde unter Beachtung folgender Aspekte bewertet:

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

Auch auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotential als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

Für die Bewertung der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte wurden außerdem die Hinweise der Bewertungsbögen in Anhang 4-F berücksichtigt. Die detaillierten Auswertungen wurden in Anhang 4-F und Abschnitt 4.3.1.3 dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien

soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Studie EPIDYS wurde als relevant für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Givinostat identifiziert. Das Design und die Methodik der Studie EPIDYS wurden in Abschnitt 4.3.1.2 sowie mithilfe des CONSORT Statements (Items 2b bis 14b) im Anhang 4-E zusammengefasst.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Analysepopulationen

Die folgenden Analysepopulationen werden für die Studie EPIDYS für die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3) herangezogen.

Bewertungsrelevante Population

ITT

Die ITT der Studie EPIDYS umfasst alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden.

MRT-Population

Die Magnetresonanztomografie (MRT)-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die nach Baseline mindestens eine MRT/Magnetresonanzspektroskopie (MRS) Untersuchung absolviert haben. Sie wurde für alle Wirksamkeitsanalysen basierend auf MRT/MRS-Daten herangezogen.

Sicherheitspopulation

Die Sicherheitspopulation beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung bezieht sich hierbei auf die tatsächlich erhaltene Behandlung.

Europäischer Versorgungskontext (ergänzend dargestellt)

Subpopulation „Europa“

Um die spezifische Bedeutung der EPIDYS-Studiendaten im Hinblick auf die Versorgungssituation in Europa zu untersuchen, wurden die dargestellten Analysen anhand einer für den europäischen Versorgungskontext repräsentativen Subpopulation (Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden) wiederholt. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene findet sich in Anhang 4-H.

Subpopulation „Europa“ – MRT-Population

Die MRT-Population der Subpopulation „Europa“ beinhaltet alle randomisierten Patienten der Subpopulation „Europa“, die nach Baseline mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. Sie wurde für alle Wirksamkeitsanalysen basierend auf MRT/MRS-Daten herangezogen.

Subpopulation „Europa“ – Sicherheitspopulation

Die Sicherheitspopulation der Subpopulation „Europa“ beinhaltet alle randomisierten Patienten der Subpopulation „Europa“, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung bezieht sich hierbei auf die tatsächlich erhaltene Behandlung.

Präspezifizierte Analysepopulation (ergänzend dargestellt)

Target-Population

Die *Target-Population* der Studie EPIDYS umfasst in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, deren Muskeldegeneration ein beeinträchtigendes Maß erreicht und die voraussichtlich innerhalb eines Jahres eine signifikante Verschlechterung der Muskelfunktion aufweisen werden – d. h. mit *M. vastus lateralis* MFF zu Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Zudem haben Patienten der *Target-Population* mindestens einen 4SC-Messwert nach Baseline oder einen fehlenden 4SC-Messwert nach Baseline entweder aufgrund einer fehlenden Gehfähigkeit oder aufgrund einer anderen physischen Einschränkung, welche verhinderte, den 4SC-Test zu absolvieren. Die Schwellenwerte basieren auf Analysen der Studie DSC/11/2357/43 und Daten der Imaging DMD Studie. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden. Die Ergebnisse der Analysen basierend auf der *Target-Population* werden in Anhang 4-H dargestellt.

Target-Population – MRT-Population

Die MRT-Population der *Target-Population* beinhaltet alle randomisierten Patienten der *Target-Population*, die nach Baseline mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. Sie wurde für alle Wirksamkeitsanalysen basierend auf MRT/MRS-Daten herangezogen.

Target-Population – Sicherheitspopulation

Die Sicherheitspopulation der *Target-Population* beinhaltet alle randomisierten Patienten der *Target-Population*, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung bezieht sich hierbei auf die tatsächlich erhaltene Behandlung.

Patientencharakteristika

Die bewertungsrelevante Studienpopulation (ITT-Population) wird anhand der folgenden Merkmale zu Baseline beschrieben.

Demographische Patientencharakteristika

- Alter zu Baseline (Jahre)
- Herkunft (Hispanisch oder Latino; nicht Hispanisch oder Latino)
- Abstammung (Asiatisch, Indigene aus Amerika/Alaska, Hawaiianisch/ andere Pazifikländer, Kaukasisch, Schwarz/Afroamerikanisch, andere)
- Körpergröße zu Baseline (cm)
- Gewicht zu Baseline (kg)
- BMI zu Baseline (kg/m²)

- Region (Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Niederlande, Serbien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten)

Krankheitsspezifische Patientencharakteristika

- Zeit seit der Diagnose (Jahre)
- DMD-Mutation (Deletion, Duplikation, Punktmutation)
- Zeit seit Therapiebeginn mit Corticosteroiden (Jahre)
- Art des Corticosteroids (Prednison, Deflazacort, andere)
- Corticosteroid-Einnahmeschema (täglich oder intermittierend [jeden zweiten Tag, 10 Tage Einnahme – 5 Tage Pause, 10 Tage Einnahme – 10 Tage Pause, nur am Wochenende, 20 Tage Einnahme – 10 Tage Pause, andere])

Stratifikationsfaktoren

Für die Randomisierung wurden die Patienten nach ihrer Begleitbehandlung mit Corticosteroiden in folgende vier Strata stratifiziert:

1. Deflazacort; täglich
2. Deflazacort; intermittierend
3. Andere Corticosteroide; täglich
4. Andere Corticosteroide; intermittierend

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (inkl. Überleben) herangezogen (Abschnitt 4.3.1.3).

Die Ergebnisse für die bewertungsrelevante Population (ITT-Population) der Studie EPIDYS sind dem Abschnitt 4.3.1 (Ergebnisse aus RCT) zu entnehmen.

Morbidität – motorische Funktion

Die der DMD zugrundeliegende Mutation und der daraus folgende Mangel am Strukturprotein Dystrophin führen zu einer Degeneration des Muskels, welche zu umfassenden Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten der Patienten führt, sodass diese sukzessiv ihre motorische Selbstständigkeit verlieren [18-20; 34]. 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 motorischen Selbstständigkeit und der Unabhängigkeit von Assistenz erhoffen.

In der Studie EPIDYS wurde der NSAA eingesetzt, um die patientenrelevante motorische Funktionsfähigkeit umfassend zu untersuchen. Der NSAA ist eine validierte klinische Bewertungsskala, die anhand von 17 Items unmittelbar für den Patienten relevante motorische Funktionen erfasst [14-16]. Untersuchte motorische Grundfunktionen wie Laufen, auf einem Bein stehen/hüpfen und Springen sind nicht nur für die ungehinderte Mobilität der Patienten im Alltag relevant, sondern sind essenziell insbesondere für die kindliche Entwicklung und soziale Interaktion mit Gleichaltrigen. Zudem werden Bewegungsabläufe wie Treppensteigen und Gehen untersucht. Insbesondere der Verlust der Gehfähigkeit ist ein einschneidendes Ereignis und Indikator der Krankheitsprogression bei DMD-Patienten [18; 19]. Zuletzt haben beide motorischen Funktionen, sowohl Treppensteigen als auch Gehen, eine gute Sensitivität und prädiktive Funktion für die Entwicklung im darauf folgenden Jahr und sind für die selbstständige Bewältigung des Alltags entscheidend [18]. Motorische Fähigkeiten wie den Kopf anzuheben und sich aufzurichten sind entscheidend, um selbstständig aus Rückenlage vom Boden aufzustehen und werden im fortgeschrittenen Stadium der DMD beeinträchtigt, sodass eine Abhängigkeit der Patienten in Alltagssituationen entsteht; auch die Fähigkeit selbstständig, von einem Stuhl aufzustehen, wird im Rahmen des NSAA abgebildet [20]. Somit erlaubt der NSAA eine valide Quantifizierung und umfassende Bewertung des typischen Mobilitätsverlusts von DMD-Patienten und der individuellen Progression der Krankheit [14-16].

Zudem wurde in der Studie EPIDYS insbesondere die Funktionsfähigkeit der unteren Gliedmaßen und damit einhergehende motorische Fähigkeiten der Patienten anhand weiterer patientenrelevanter Motorik-Endpunkte untersucht.

Beurteilungsskala zur Funktionellen Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA)

Der NSAA-Score ist eine validierte und reliable klinische Bewertungsskala, die mit 17 Items die motorische Funktion bei DMD-Patienten erfasst [14-16]. Die Items wurden in der in Tabelle 4-3 angegebenen Reihenfolge durchgeführt und mit der angegebenen Skala bewertet.

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

Aufgabe	**Bewertung**		
	2	**1**	**0**
1. Kannst du so lange und so ruhig wie möglich aufrecht und mit den Fersen auf dem Boden stehen?	Steht aufrecht, ruhig und symmetrisch ohne Kompensation (Fersen flach auf dem Boden, Hüfte neutral ausgerichtet) für mindestens 3 s.	Steht ruhig mit Kompensation (z. B. auf den Zehen, angewinkelte Beine, ausgestreckter Hintern / Hüftbeugung) für mindestens 3 s.	Kann nicht ruhig oder ohne Hilfe stehen, benötigt Unterstützung (auch minimal).
2. Kannst du gehen (definierte Strecke von 2,4 – 3,0 m / mindestens 10 Schritte)?	Geht im Fersen- oder Plattfußgang.	Anhaltender oder gewohnheitsmäßiger Zehengänger, der nicht in der Lage ist,	Verlust der unabhängigen Gehfähigkeit, benötigt möglicherweise Knie-

Aufgabe	Bewertung		
	2	1	0
		konsequent die Ferse zu benutzen.	Knöchel-Fuß-Orthese oder geht kurze Distanzen mit Unterstützung.
3. Startposition mit 90 Grad-Winkel in Hüfte und Knie, Füße auf dem Boden, Hände an den Schultern. Kannst du mit verschränkten Armen vom Stuhl aufstehen?	Kann mit verschränkten Armen aufstehen.	Stützt sich auf Oberschenkeln oder dem Stuhl ab, neigt dazu, sich zu drehen oder verändert die Startposition zu breit aufgestellten Füßen.	Nicht möglich.
4. Wie lange kannst du auf dem rechten Bein stehen, mit den Armen an deinen Seiten?	Kann mindestens 3 s lang entspannt und ohne Fixierung stehen.	Steht kurzzeitig oder mir Rumpfseitenneigung oder braucht Fixierung, z. B. durch stark angewinkelte Knie oder eine andere Strategie.	Nicht möglich.
5. Wie lange kannst du auf dem linken Bein stehen, mit den Armen an deinen Seiten?	Kann mindestens 3 s lang entspannt und ohne Fixierung stehen.	Steht kurzzeitig oder mir Rumpfseitenneigung oder braucht Fixierung, z. B. durch stark angewinkelte Knie oder eine andere Strategie.	Nicht möglich.
6. Kannst du mit dem rechten Bein auf die Kiste steigen?	Blick auf die Stufe, keine Unterstützung erforderlich.	Geht seitwärts / dreht den Rumpf / umfasst die Hüfte oder benötigt Unterstützung.	Nicht möglich.
7. Kannst du mit dem rechten Bein von der Kiste herabsteigen?	Blick nach vorn, steigt herab mit Kontrolle über das gewichtstragende Bein. Keine Unterstützung erforderlich	Geht seitwärts, springt herunter, stützt sich auf Bein ab oder benötigt Unterstützung oder Verwendet andere Methode, welche die Beugung des unterstützenden Knies vermeidet	Nicht möglich ohne mehr als minimale Assistent oder benötigt zwei Hände als Unterstützung
8. Kannst du mit dem linken Bein auf die Kiste steigen?	Blick auf die Stufe, keine Unterstützung erforderlich	Geht seitwärts / dreht den Rumpf / umfasst die Hüfte oder benötigt Unterstützung	Nicht möglich
9. Kannst du mit dem linken Bein von der Kiste herabsteigen?	Blick nach vorn, steigt herab mit Kontrolle über das gewichtstragende Bein. Keine Unterstützung erforderlich	Geht seitwärts, springt herunter, stützt sich auf Bein ab oder benötigt Unterstützung oder verwendet andere Methode, welche die Beugung des unterstützenden Knies vermeidet	Nicht möglich ohne mehr als minimale Assistent oder benötigt zwei Hände als Unterstützung

Aufgabe	Bewertung		
	2	1	0
10. Kannst du in der Rückenlage, mit verschränkten Armen, deinen Kopf heben und mit deinem Kinn deinen Brustkorb berühren?	In Rückenlage, komplette Nackenflexion, Kopf muss auf Mittellinie angehoben werden. Kinn bewegt sich Richtung Brust	Kopf ist durch Seitflexion, Teilflexion oder ohne Nackenflexion angehoben	Nicht möglich
11. Kannst du dich aus der liegenden Position hinsetzen?	Startet in Rückenlage, benutzt eine Hand / Arm zur Unterstützung	Benutzt zwei Arme / zieht an den Beinen oder dreht sich in Richtung Boden oder benutzt Schwung / Schaukeln	Nicht möglich
12. Kannst du so schnell wie möglich aus der Rückenlage aufstehen und aufrecht mit den Armen an deinen Seiten stehen?	Keine Anzeichen des Gowers-Manöver	Zeigt mindestens ein Aspekt des Gowers-Manövers – insbesondere rollt sich in Richtung Boden und / oder stützt sich mit Hand / Händen auf den Beinen ab	a) Benötigt Objekt als Unterstützung, z. B. Stuhl, Wand b) nicht möglich.
13. Kannst du auf deinen Fersen stehen?	Beide Füße gleichzeitig, steht für 3 s eindeutig ausschließlich auf den Fersen (ein paar Schritte zum Halten des Gleichgewichts werden akzeptiert)	Hebt ausschließlich den Vorderfuß oder kann nur einen Fuß dorsal beugen	Nicht möglich
14. Wie hoch kannst du springen?	Beide Füße heben gleichzeitig vom Boden ab	Ein Fuß nach dem anderen oder hebt nicht beide Füße gleichzeitig vollständig vom Boden ab	Nicht möglich
15. Kannst du auf deinem rechten Bein hüpfen?	Vorfuß und Ferse heben gleichzeitig vom Boden ab	Kann Knie beugen und Ferse anheben, Fuß bleibt auf dem Boden	Nicht möglich oder hebt nur Fersen vom Boden
16. Kannst du auf deinem linken Bein hüpfen?	Vorfuß und Ferse heben gleichzeitig vom Boden ab.	Kann Knie beugen und Ferse anheben, Fuß bleibt auf dem Boden	Nicht möglich oder hebt nur Fersen vom Boden
17. Laufe 10 m so schnell du kannst.	Beide Füße heben vom Boden ab (keine Doppelstandphase beim Laufen)	Duchenne-Laufmuster oder schnelles gehen	Geht (keine Beschleunigung)

Der Patient war barfuß und die Aufgaben wurden ohne Schuhe oder Socken durchgeführt, für Item 10 lag der Patient auf einer Matte. Wenn der Patient eine Unterschenkelverletzung hatte, mussten Aufgaben in aufrechtstehender Position nicht erfüllt werden. Aufgaben wie das Heben des Kopfes oder das Hinsetzen sollten, sofern möglich, dennoch ausgeführt werden. Entsprechende Kommentare wurden vermerkt.

Zur abschließenden Bewertung wurde durch Summieren ein Gesamtscore der erreichten Punkte in allen Items gebildet. Für die Bewertung des NSAA wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite (5,1 Punkte) basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 zur Ermittlung der Responder mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung im NSAA-Gesamtscore angewendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben. Die einzelnen Items des NSAA adressieren verschiedene motorische Funktionen, die die Mobilität und folglich Selbstständigkeit der Patienten bedingen. Der NSAA wird von der EMA-Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung von DMD empfohlen und international in klinischen Studien eingesetzt [19; 35-37]. Zudem wurde der NSAA vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt [38; 39].

Treppensteigen (4SC)

Die Untersuchung der Fähigkeit, Treppen zu steigen mittels des *Four Stair Climb Test* (4SC) diente als primärer Endpunkt in der Studie EPIDYS.

Bereits ab einem Alter von etwa drei Jahren werden bei diesen Kindern meist erste motorische Symptome wie z. B. Schwierigkeiten beim Treppensteigen beobachtet [20; 40], wobei die Verschlechterung des Treppensteigens für DMD-Patienten einen lebensverändernden Einfluss auf die allgemeine Gesundheit darstellt [19; 41]. Patienten, die eine längere Zeit für die Bewältigung des 4SC benötigen, zeigen eine reduzierte Teilnahme an physischen und sozialen Aktivitäten [42]. Zusätzlich hat der 4SC eine prädiktive Funktion für das Ausmaß der fortschreitenden funktionalen Einschränkungen im darauf folgenden Jahr, insbesondere im Hinblick auf den Verlust der Fähigkeit Treppen zu steigen, den Verlust der Gehfähigkeit und die Zeit bis zu einem Rückgang von 10 % der Gehkapazität und ist somit ein klinisch bedeutsames und wertvolles Maß für Prognose, Krankheitsverlauf und Therapieansprechen [18; 43; 44].

Mit dem standardisierten 4SC wird die Zeit in Sekunden bestimmt, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen. Dafür wurden vier standardisierte Treppenstufen von 15 cm Höhe, mit zwei verstellbaren Handläufen und einer Plattform am oberen Ende verwendet. Der Patient startete mittig am Fuß der Treppe stehend mit maximal 20 cm Abstand zur Kante der Stufe und mit beiden Armen an seinen Seiten, ohne das Treppengeländer anzufassen. Für den Test wurde der Patient gebeten, nach dem Startsignal so schnell wie möglich auf eine sichere Art und Weise die Stufen hinaufzusteigen. Die Zeitmessung wurde gestoppt, wenn der Patient in aufrechter Position mit beiden Armen an seinen Seiten auf der Plattform stand. Wenn keine Zeit aufgezeichnet wurde, wurde dieser Patient gemäß präspezifizierter Regeln imputiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.2).

Für die Bewertung der für den 4SC benötigten Zeit liegt keine etablierte ankerbasierte MCID vor, sodass mittels distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend, eine MCID von 1/3 SD zu Baseline angewendet wurde [9; 10]. Für die Bewertung der Geschwindigkeit im 4SC wurde eine MCID von 0,14 Stufen/s, transformiert von der MCID von 0,035 Aufgaben/s,

festgelegt (0,035 × Aufgaben/s = 0,035 × (4 Stufen)/s = 0,14 Stufen/s). Diese wurde sowohl von Duong et al. (2021) unter Verwendung eines ankerbasierten Ansatzes mit der Vignos-Skala als auch von Muntoni et al. (2024) unter Verwendung eines ankerbasierten Ansatzes als klinisch signifikanter Verlust von Fähigkeiten der unteren Extremitäten bestimmt [12]. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Der 4SC gehört zu den *Timed Function Tests* (TFT), wird seit Jahrzehnten als Endpunkt in DMD-Studien verwendet und weist bei Jungen eine gute Sensitivität und prädiktive Funktion für das folgende Jahr auf [18; 44]. Aufgrund der klinisch bedeutsamen Funktion des Treppensteigens, der Reproduzierbarkeit sowie einfachen Durchführung ist der Test ein fundierter und weit verbreiteter Endpunkt in vorangegangen klinischen Studien für DMD-Therapeutika [11; 44; 45]. Zudem wurde der 4SC bereits vom G-BA als patientenrelevanter und valider Endpunkt akzeptiert und auch in der EMA-Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung von DMD empfohlen [19; 35; 38; 39]. Abschließend hat der G-BA im Beratungsgespräch zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 7 SGB V zugestimmt, dass es sich beim 4SC um einen patientenrelevanten Endpunkt für die Morbidität handelt [11; 45-47].

Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)

Das Aufstehen aus der Rückenlage ist eine der motorischen Fähigkeiten der DMD-Patienten, die einen zentralen Beitrag sowohl zu ihrer physischen Selbstständigkeit im Alltag als auch zur sozialen Teilhabe darstellt [48]. Auch hierfür werden motorische Funktionen der unteren Gliedmaßen benötigt, ohne welche die Patienten Assistenz in Alltagssituationen benötigen. Darüber hinaus gilt das Aufstehen aus der Rückenlage als früher prognostischer Faktor für die folgende Krankheitsprogression und damit einhergehenden Verlusten des Treppensteigens und der Gehfähigkeit [49; 50].

Für den RFTF-Test wurde die Zeit gemessen, die ein Patient benötigt, um aus der Rückenlage auf dem Boden in einen aufrechten Stand aufzustehen. Der Test wurde im Rahmen des NSAA durchgeführt (NSAA Item 12). Für die Startposition lag der Patient auf dem Rücken, mit den Armen an seinen Seiten und den Beinen zusammen auf dem Boden. Der Patient wurde nun gebeten, nach dem Startsignal so schnell wie möglich in einen aufrechten Stand mit den Armen an der Seite zu gelangen. Dabei wurde die Zeit zwischen dem Startsignal und dem aufrechten Stand mit den Armen an den Seiten gemessen. Sollte der Patient nach 30 Sekunden nicht erfolgreich aufgestanden sein, wurde ein Stuhl angeboten mit dem Hinweis, die Sitzfläche als Hilfe zu verwenden.

Die körperliche Funktionalität während des RFTF wurde nach der folgenden Skala eingestuft:

Tabelle 4-4: Standardisierte Skala zur Bewertung der funktionalen Anpassung (RFTF)

Grad	Funktionelle Anpassung
1	Patient ist nicht fähig, von auf dem Rücken liegend in den Stand zu kommen, auch nicht mithilfe eines Stuhls (keine Zeit aufgezeichnet)
2	Assistiertes Gowers-Zeichen: Patient benötigt Möbel zur Unterstützung beim Aufstehen aus der

Grad	Funktionelle Anpassung
	Rückenlage in eine vollständige aufrechte Körperhaltung (keine Zeit aufgezeichnet).
3	Vollständig ausgeprägtes Gowers-Zeichen – Patient rollt sich auf die Seite, steht auf und „klettert" mit beiden Händen an den Beinen hoch, um eine vollständig aufrechte Haltung zu erreichen.
4	Partiell ausgeprägtes Gowers-Zeichen – Patient rollt sich auf die Seite, steht auf und stützt sich mit einer Hand auf das Bein.
5	Patient rollt sich zur Seite und beginnt mit einer oder beiden Händen auf dem Boden sich aufzurichten, berührt aber nicht seine Beine.
6	Patient steht auf, ohne sich zur Seite zu rollen oder die Hände zu benutzen.

Wenn keine Zeit aufgezeichnet wurde, wurde dieser Patient gemäß präspezifizierter Regeln imputiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.2). Wenn der Patient 0 Punkte erzielte (Grad 1 [entspricht NSAA Grad 0b], Grad 2 [entspricht NSAA Grad 0a]; Tabelle 4-4), wurde keine Zeit dokumentiert. Im Fall, dass der Patient den Test frühzeitig abgebrochen hat, wurde genauso gewertet, wie wenn der Patient den Test im Ganzen nicht durchgeführt hätte.

Für die Bewertung der für den 4SC benötigten Zeit liegt keine etablierte ankerbasierte MCID vor, sodass mittels distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend, eine MCID von 1/3 SD zu Baseline angewendet wurde [9]. Für die Bewertung der Geschwindigkeit im RFTF wurde eine MCID von 0,023 Erhebungen/s festgelegt. Diese wurde von Duong et al. (2021) unter Verwendung eines ankerbasierten Ansatzes mit der Vignos-Skala als klinisch signifikanter Verlust von Fähigkeiten der unteren Extremitäten bestimmt [12]. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Der G-BA hat den RFTF bereits als patientenrelevanten Endpunkt für die Morbidität anerkannt [38; 39]. Außerdem wird der Test im Rahmen von standardisierten Funktionsskalen wie dem NSAA als mögliches Messinstrument für klinische Arzneimittelprüfungen zur Behandlung von DMD von der EMA genannt [19].

10 MWT

Der 10 MWT dient der Bestimmung der Zeit, die ein Patient benötigt, um 10 Meter zu gehen oder zu laufen. Der Test wurde im Rahmen des NSAA durchgeführt (NSAA Item 17). Der Test wurde auf einem geraden 12 m langen Flur durchgeführt, auf dem eine Distanz von 10 m markiert war. Der Patient stand in der Startposition aufrecht mit beiden Füßen hinter der Startlinie, die Zehen berührten die Startlinie. Der Patient wurde gebeten, so schnell wie möglich zu gehen (auf sichere Art und Weise), jedoch nicht explizit aufgefordert zu laufen. Der Patient wurde außerdem ermuntert, nicht vor der Stopplinie abzubremsen. Während des Tests wurde die Zeit zwischen dem Startsignal und dem Überschreiten der 10 m-Markierung mit beiden Füßen gemessen.

Die körperliche Funktionalität während des 10 MWT wurde nach der folgenden Skala eingestuft:

Tabelle 4-5: Standardisierte Skala zur Bewertung der funktionalen Anpassung (10 MWT)

Grad	Funktionelle Anpassung
1	Patient kann nicht selbständig laufen (keine Erfassung der Zeit)
2	Patient kann nicht selbständig gehen, kann aber mit Knie-Knöchel-Fuß-Orthese oder mit Unterstützung durch eine Person gehen (keine Erfassung der Zeit).
3	Patient kann die Gehgeschwindigkeit nicht erhöhen und zeigt hochgradig angepassten, breitbeinigen und lordotischen Gang.
4	Patient kann Geschwindigkeit aufnehmen, aber nicht rennen und hat mäßig angepassten Gang.
5	Patient ist in der Lage, die Gehgeschwindigkeit zu erhöhen und rennt nahezu, läuft aber mit einer Doppelstandphase, z. B. kann Patient nicht mit beiden Füßen gleichzeitig vom Boden abheben.
6	Patient rennt und kann beide Füße gleichzeitig vom Boden abheben (erreicht Flugphase).

Wenn Patienten den Test vorzeitig abgebrochen haben, wurde dies wie die Nichtdurchführung des Tests gewertet. Wenn keine Zeit erfasst wurde, wurde dieser Patient gemäß präspezifizierter Regeln (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.4) imputiert.

Für die Bewertung der für den 4SC benötigten Zeit ist keine ankerbasierte MCID verfügbar, sodass mittels distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend, eine MCID von 1/3 SD zu Baseline angewendet wurde [9]. Für die Bewertung der Geschwindigkeit im 10 MWT wurde eine MCID von 0,212 m/s festgelegt. Diese wurde von Duong et al. (2021) unter Verwendung eines ankerbasierten Ansatzes mit der Vignos-Skala als klinisch signifikanter Verlust von Fähigkeiten der unteren Extremitäten bestimmt [11]. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Der 10 MWT weist bei DMD-Patienten eine hohe Sensitivität und einen starken Vorhersagewert für den Funktionsverlust im darauf folgenden Jahr auf [18]. Zum einen nennt die EMA-Leitlinie den 10 MWT einen geeigneten Test, um die bestehende Funktionsfähigkeit zu bewerten, zum anderen hat der G-BA die Validität des 10 MWT bereits anerkannt [19; 39]. Darüber hinaus hat der G-BA den 10 MWT auch bereits als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt [38; 39].

6MWT

Im 6MWT wird die Distanz erfasst, die der Patient innerhalb von 6 min gehen kann, um den motorischen Funktionsverlust in Form der beeinträchtigten Gehfähigkeit zu bewerten [18]. Der Test wurde nach einer modifizierten Version durchgeführt, die im Jahr 2002 von der American Thoracic Society empfohlen wurde [34].

Testrichtlinien:

- Es gab eine 10-minütige Pause vor dem Test. Der Patient wurde vor Beginn des Tests gefragt, ob dieser zur Toilette muss
- Für den Transport zum Test sollte immer ein Rollstuhl verwendet werden

- Zwei Mitarbeiter (kein Elternteil oder Pflegekraft; z. B. Prüfarzt und eine Assistenz) des Instituts waren aus Sicherheitsgründen anwesend

- Patienten mussten komfortable Kleidung und angemessene Schuhe (z. B. Turnschuhe) zum Gehen tragen. Wenn möglich mussten die gleichen Schuhe für jede Wiederholung des Tests getragen werden

- Es waren keine Hilfsmittel, außer Schuheinlagen, die nicht über das Sprunggelenk hinausragen durften, erlaubt

- Es war bei der Durchführung des Tests keine externe Hilfe erlaubt, außer der Patient brauchte Hilfe zum Aufstehen nach einem Sturz oder beim Hinsetzen

- Patienten durften die Wand nicht berühren

Der Test wurde im Innenbereich auf einem flachen, geraden, abgeschlossenen und wenig genutzten Flur mit harter Oberfläche und mindestens 6 Fuß (ca. 2 m) Breite durchgeführt. Der Testbereich wurde mit einem 25 m langen Klebeband in der Mitte des Flurs markiert. Zusätzlich wiesen Pfeile in Form von Halbkreisen an den Enden des Testbereichs auf die Laufrichtung gegen den Uhrzeigersinn hin. Der Patient startete in der Startposition mit den Zehen an der Startlinie, die direkt neben der Achse des Start-Kegels lag. Der Patient wurde angewiesen, zwischen den Kegeln auf- und abzulaufen, ohne die Mittellinie zu übertreten und die Kegel zu umrunden, ohne das Tempo zu reduzieren. Der Patient wurde aufgefordert, für die gesamte Dauer des Tests so schnell wie möglich zu gehen, ohne zu rennen.

Während des Tests wurden sowohl die Zeit für alle erreichten 25 m als auch der Standort des Patienten am Ende jeder vollen Minute dokumentiert. Dem Patienten wurde minütlich die verbleibende Zeit mitgeteilt. Beim Einlegen einer Pause wurde die Stopp- und Startzeit dokumentiert und der Patient zum Weitergehen ermutigt. Im Falle eines Sturzes wurde die Zeit des Sturzes dokumentiert, der Patient bekam Hilfestellung beim Aufstehen und sollte weiterlaufen, sobald es ihm möglich war. Wenn der Patient nach einem Sturz verletzt oder nicht mehr in der Lage war, aufzustehen, wurden die Gesamtzeit und die Gesamtstrecke dokumentiert und der Test abgebrochen. Der Assistent durfte dem Patienten nur im Falle eines Sturzes oder beim Hinsetzen des Patienten helfen und der Patient durfte die Wand während des Tests nicht berühren.

Für die Bewertung der Distanz im 6MWT wurde eine MCID von 30 m festgelegt. Diese wurde vom G-BA bereits anerkannt [38]. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben. Beim 6MWT handelt es sich um ein validiertes und reliables Messinstrument, welches bereits in anderen klinischen DMD-Studien Anwendung gefunden hat und auch von der EMA-Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung von DMD empfohlen wird [9; 18; 19; 34]. Zudem hat der G-BA den 6MWT bereits als patientenrelevanten Endpunkt für die Morbidität, sowohl von DMD-Patienten als auch Patienten anderer Erkrankungen, die mit Muskelschwäche einhergehen, anerkannt [38; 39; 51-53].

Verlust der Gehfähigkeit (Loss Of Ambulation, LOA)

Der Verlust der Gehfähigkeit (*Loss Of Ambulation*, LOA) ist ein weiteres Leitsymptom, einschneidendes Ereignis sowie Indikator der Krankheitsprogression bei DMD-Patienten [18]. Die rückläufige Gehfähigkeit geht mit verringerter Muskelkraft in den Beinen, einem biomechanisch ineffizienten Gang, einer verminderten Ausdauer und einem eingeschränkten kardiorespiratorischen Status einher [19; 35; 38; 39]. Auch die Bewältigung des Alltags, soziale Teilhabe und Freizeitgestaltung wird mit dem Verlust der Gehfähigkeit erheblich eingeschränkt [48]. Mit dem vollständigen Verlust der Gehfähigkeit geht ein zentraler Bestandteil der motorischen Funktion verloren und die Bewältigung des Alltags der Patienten wird erheblich einschränkt. Daher ist die Verzögerung dieses Ereignisses ein zentrales Ziel der DMD-Therapie [18].

Für die Bestimmung des Anteils der Studienteilnehmer, die ihre Gehfähigkeit während der Studiendauer dauerhaft verlieren, wurden alle Fälle des LOA erfasst. Der Verlust der Gehfähigkeit galt als eingetreten, wenn der Patient bei einer Visite zu einem beliebigen Studienzeitpunkt vor oder bei Studienende (*End of Study*, EOS) beide folgende Kriterien gleichzeitig erfüllte: Aufgrund körperlicher Einschränkungen konnte der Patient weder den 6MWT durchzuführen noch den 10 MWT in 30 Sekunden oder weniger ohne Unterstützung oder Hilfsmittel absolvieren (10 MWT ≤ Grad 2; Tabelle 4-5). Beide Kriterien mussten bei allen nachfolgenden Visiten bis EOS erfüllt bleiben.

Der LOA wurde bereits von der EMA als essentielles Ereignis des Krankheitsverlaufs benannt und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt für die Beurteilung der Krankheitsprogression dar [19].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Verlust der Stehfähigkeit (Persistent Loss of Standing, PLOS)

Der Verlust der Gehfähigkeit kulminiert im zusätzlichen Verlust der Stehfähigkeit, mit der ein weiterer Bestandteil der motorischen Funktion endgültig verloren geht. Damit werden die Patienten wesentlich, bis zum endgültigen Verlust der Selbstständigkeit (*Persistent Loss of Standing*, PLOS) in der Bewältigung ihres Alltags, eingeschränkt.

Der Verlust der Stehfähigkeit wurde als dauerhaft eingestuft, wenn der Patient an mindestens zwei aufeinanderfolgenden funktionalen Untersuchungen (d. h. mindestens 6 Monate lang) nicht stehen konnte. Der Beginn eines anhaltenden Verlusts der Stehfähigkeit war definiert als die erste Visite, bei der dies beobachtet wurde. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, um einen Patienten als unfähig zum Stehen einzustufen: Das Item „Aufstehen vom Boden" im NSAA wurde mit dem Score 0b bewertet und RFTF wurde mit Grad 1 (Tabelle 4-4) bewertet. Wenn ein Proband die Kriterien bis zum Ende der Studie (*End of Study*; EOS) nicht erfüllte, wurde die Zeit bis zur dauerhaften Stehunfähigkeit mit dem Datum der letzten Durchführung des NSAA- oder RFTF-Tests zensiert.

Der PLOS ist als patientenrelevant einzustufen [3; 54; 55].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Morbidität – Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD (ergänzend dargestellt)

Der MFF im *M. vastus lateralis* wurde mittels MRT/MRS gemessen, sowie für den *M. biceps femoris long head*, *M. semitendinosus*, *MM. quadriceps femoris* und die *Hamstring* Muskulatur mittels MRT.

Mittels quantitativer und reproduzierbaren MRS-Messungen der fetthaltigen Infiltrationen in Muskeln von DMD-Patienten können Veränderungen während des Fortschreitens der DMD nachgewiesen werden [21; 56]. In einer Studie, welche die Muskeln der unteren Extremitäten von DMD-Patienten und gesunden Probanden untersuchte, konnte mittels MRS ein signifikanter Unterschied in der MFF des *M. vastus lateralis* zwischen DMD-Patienten und gesunden Probanden festgestellt werden [21]. Zudem kann auch die anhaltende Veränderung der Muskeln während der Krankheitsprogression, selbst innerhalb kurzer Zeiträume und unterhalb der Schwelle für klinische Auswirkungen, mittels Magnetresonanz Methoden quantifiziert werden, sodass sowohl die EMA als auch die *Food and Drug Administration* (FDA) Magnetresonanz-basierte Messungen für klinische DMD-Studien empfehlen [19; 41; 57]. Der Unterschied zwischen Muskeln von gesunden und DMD-Patienten wird durch einen der verschiedenen Aspekte der DMD Pathophysiologie, dem Umbau des funktionalen Muskelgewebes in Fettgewebe oder fibrotisches Gewebe, hervorgerufen [58; 59]. Im dystrophischen Muskel wiederholt sich der krankheitsbedingte Zyklus der Degeneration und Regeneration ständig, da auch neue Muskelfasern dysfunktionales Dystrophin exprimieren [60]. Infolgedessen verlieren die Muskelstammzellen, die für die Myoblastenbildung relevant sind, an regenerativer Kapazität [59-61]. Gleichzeitig nimmt die Bildung von Fettgewebe und fibrotischem Gewebe durch die Aktivierung von fibro-adipogenen Vorläuferzellen (FAP) und Fibrose zu, wodurch die Muskelfunktion sukzessive eingeschränkt wird [58; 59].

Somit ist der MFF ein Indikator für die konstitutionelle Beschaffenheit des Muskels, welcher maßgeblich über die Steh- und Gehfähigkeit eines Patienten bestimmt [22]. Insbesondere bei DMD-Patienten besteht ein belegter Zusammenhang zwischen der *M. vastus lateralis* MFF und verschiedenen motorischen Fähigkeiten wie Stehen, Gehen, Treppensteigen und dem Aufstehen aus Rückenlage sowie der täglichen Aktivität des Patienten [23-25]. Darüber hinaus gibt es eine prognostische Funktion der *M. vastus lateralis* MFF für die Vorhersage des Verlustes der Geh- und Stehfähigkeit bei DMD-Patienten [62; 63]. Zusammen mit einem Modell, welches die Progression des MFF beschreibt, kann so mittels Regressionsanalyse das Alter der Patienten bei Verlust der Gehfähigkeit abgeschätzt werden [63]. Aufgrund dieser direkten Korrelation zwischen MFF und dem Verlust der Gehfähigkeit/Stehfähigkeit ist die MFF ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Givinostat und wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier ergänzend dargestellt.

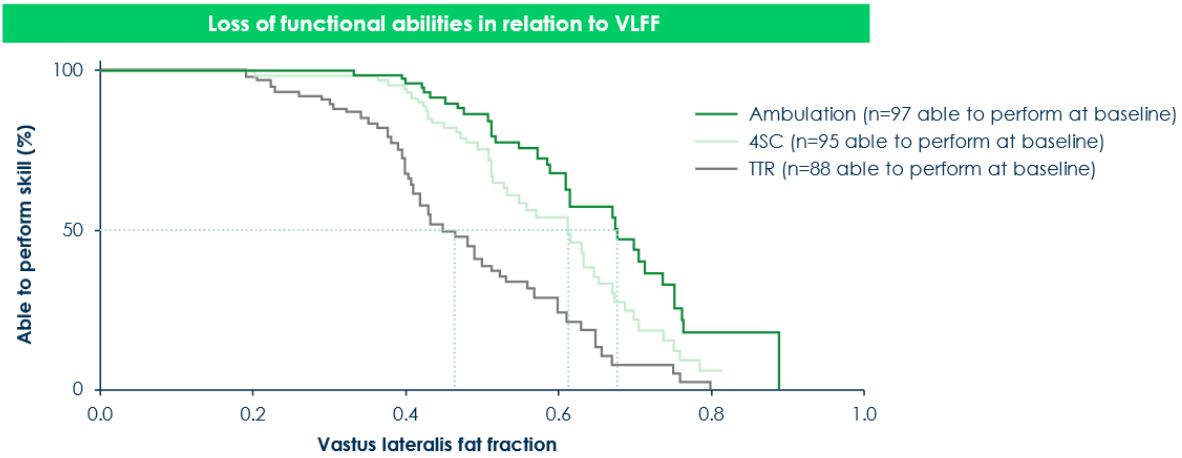


Abbildung 4-1: Die MFF des *M. vastus lateralis* korreliert invers mit der Muskelfunktionalität.
Abbildung angepasst von Barnard et al., 2020 [62]

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der PODCI ist ein Fragebogen bezogen auf Beeinträchtigungen durch Muskel- und Skeletterkrankungen, der von den Eltern/Erziehungsberechtigten und den pädiatrischen Patienten selbst ausgefüllt wird. Mittels 86 Items, verteilt auf fünf Subskalen und eine globale Funktionsskala, erfasst er verschiedene Aspekte der körperlichen Funktionsfähigkeit. Im Einzelnen evaluieren die vier Subskalen die „Obere Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit“, „Transfer/Basismobilität“, „Sport / körperliche Funktionsfähigkeit“, „Schmerzen/Wohlbefinden“ und „Zufriedenheit“.

Die einzelnen Items wurden jeweils auf einer Likert-Skala von 1 bis 6 bzw. 1 bis 5 bewertet, wobei höhere Werte einen höheren Grad der Behinderung anzeigen. Bei der Bewertung eines Items mit „5“ (zu jung für diese Aktivität) wurde dieses als fehlend eingeordnet und nicht in die Skala miteinbezogen. Für die Subskala „Obere Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit“ mussten mindestens vier Items und für die Subskala „Schmerzen/Wohlbefinden“ mindestens zwei Items valide beantwortet sein, damit die Subskala bewertet wurde. Die globale Funktionsskala konnte nur berechnet werden, wenn alle Subskalen berechnet werden konnten. Die Gesamtscores für die (Sub-)Skalen wurden anhand Subscore-spezifischer Regeln gebildet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Für die Bewertung des PODCI wurde basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 eine MCID von 15 % der Skalenspannweite zur Ermittlung der Responder festgelegt. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Der PODCI korreliert stark mit Effekten gemessen im 6MWT von DMD-Patienten und ist ein valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von pädiatrischen

Patienten mit Knochen- und Muskelerkrankungen [39; 64-66]. In den herangezogenen Subskalen werden insbesondere Aspekte bezüglich verschiedenster motorischer Funktionen im Alltag bewertet. Die Fähigkeit, unterschiedliche Bewegungsabläufe für die tägliche Körperhygiene, das Anziehen oder die Zubereitung einfacher Mahlzeiten auszuführen, hat einen wesentlichen Einfluss auf die Unabhängigkeit von Hilfe im Alltag. Weitere im PODCI betrachtete motorische Funktionen wie z. B. sportliche Aktivitäten, Spielen und gemeinsame Aktivitäten mit Freunden sind unerlässlich für die soziale Teilhabe der Patienten und Interaktion mit Gleichaltrigen. Zuletzt wird außerdem betrachtet, inwiefern Patienten durch Schmerzen von den verschiedenen Aktivitäten abgehalten werden, und auch, wie zufrieden die Patienten mit ihrem Körper und ihren körperlichen Fähigkeiten sind. Alle diese Bereiche wirken sich auf die insgesamte gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aus, da sie bei pädiatrischen Patienten eine große Rolle für die persönliche Entwicklung, die Selbstständigkeit und damit einhergehend die aktive, soziale Integration in die Familie und einen eigenen Freundeskreis spielen.

Folglich ist der PODCI, wie auch bereits vom G-BA bestätigt, ein patientenrelevanter Endpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität [47].

Sicherheit (inkl. Überleben)

Todesfälle (Mortalität)

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

Die Mortalität ist gemäß der VerfO des G-BA ein patientenrelevanter und direkt messbarer Endpunkt.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse

Als UE wurden alle unerwünschten medizinischen Vorfälle, die nicht zwingend kausal mit dem Studienmedikament zusammenhängen mussten, gezählt. Medizinische Zustände, die bereits vor Studienstart bestanden, wurden nur als UE gewertet, wenn sie sich nach Einnahme des Studienmedikaments verschlechterten. Abnormale Laborbefunde oder Testergebnisse waren nur UE, wenn sie klinische Anzeichen oder Symptome induzierten, klinisch signifikant waren oder eine Behandlung erforderten.

SUE wurden wie folgt definiert:

- Tödlich (resultiert im Todesfall)
- Lebensbedrohlich (bezogen auf den Zeitpunkt des Eintretens des Ereignisses, nicht auf Ereignisse, die in anderen Schweregraden hypothetisch lebensbedrohlich sind)

- Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich
- Anhaltende / erhebliche Beeinträchtigung oder Behinderung
- Angeborene Anomalie oder Geburtsfehler
- Medizinisch signifikantes Ereignis oder Erfordernis eines medizinischen Eingriffs, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern (vermutete Übertragung infektiöser Erreger durch das Studienmedikament wurden als medizinisch signifikantes Ereignis eingeschlossen)

Weitere wichtige medizinische Ereignisse, die nicht direkt lebensbedrohlich sind oder nicht zu einem Tod oder Krankenhausaufenthalt führten, wurden als SUE betrachtet. Dies gilt, wenn sie den Patienten gefährdeten und/oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um Auswirkungen zu verhindern, die als SUE definiert wurden. Dabei war ein vorausgeplanter Krankenhausaufenthalt kein SUE.

Für alle UE wurde die Art, Start- und End-Datum des Auftretens, Schweregrad, Bestimmung des Zusammenhangs des UE mit der Einnahme des Studienmedikaments (z. B. Kausalität) und eingeleitete Maßnahmen im *Electronic Case Report Form* (ECRF) erfasst. Die Erfassung von UE startete mit der Einnahme der Studienmedikation und endete mit dem Abschluss der Studie. Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten direkt in die OLE-Studie wechseln, sodass die UE ab der ersten Visite der OLE-Studie in jener Studie erfasst wurden. Wenn ein Patient nicht in die OLE-Studie wechselte, wurde nach vier Wochen eine finale Follow-Up Visite durchgeführt und die UE der Studie EPIDYS zugeordnet.

Der Schweregrad der UEs wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.03 eingestuft (siehe Tabelle 4-6) [67].

Tabelle 4-6: Beschreibung der Schweregrade von UE nach CTCAE, Version 4.03

CTCAE-Grad	**Beschreibung**
Grad 1 (mild)	Asymptomatische oder milde Symptome: ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
Grad 2 (moderat)	Minimale, lokale oder nicht-invasive Interventionen indiziert; Limitationen in den altersgerechten Aktivitäten des täglichen Lebens.
Grad 3 (schwerwiegend)	Schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich: Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung indiziert; Behinderung; Limitationen in den täglichen Aktivitäten der Selbstfürsorge; Unfähigkeit, der Arbeit oder normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen.
Grad 4 (lebensbedrohlich)	Dringende Intervention indiziert.
Grad 5 (Tod)	Tod im (zeitlichen) Zusammenhang mit UE.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Abnormale Laborbefunde und andere objektive Messungen, die die Kriterien eines SUE erfüllten, zum Absetzen des Studienmedikaments führten, einen medizinischen Eingriff erforderten oder als klinische signifikante Änderungen gegenüber Baseline eingestuft wurden, wurden dokumentiert und als UE im ECRF aufgeführt. Zusätzliche wurde, wenn verfügbar, eine zugehörige Diagnose mitaufgeführt.

Wenn ein UE mit einer Überdosierung des Studienmedikaments verbunden war, wurde das UE als SUE dokumentiert, selbst wenn kein weiteres Kriterium für die Schwere erfüllt wurde.

Die UE wurden unabhängig von der Einschätzung der Patienten dokumentiert und nach *Medical Dictionary of Regulatory Activities* (MedDRA) Version 24.1 in die S*ystem Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) kategorisiert. Somit kann eine valide Erhebung des Endpunkts Sicherheit angenommen werden. Aufgrund des direkten Einflusses auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten sind Sicherheitsendpunkte wie z. B. UE, SUE sowie Dosisanpassungen und Therapieabbrüche aufgrund von UE direkt patientenrelevant.

Anthropometrische Merkmale

Da Givinostat in einer pädiatrischen Population untersucht wurde, wurden zudem das Gewicht, die Größe und der BMI als Sicherheits-Endpunkte überwacht.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Alle im Rahmen des SAP präspezifizierten Sensitivitätsanalysen wurden in der ITT-Population für patientenrelevante Motorik-Endpunkte, die eine Beurteilung der klinischen Relevanz zulassen, wiederholt und sind in Anhang 4-G dargestellt.

Da die präspezifizierten Analysen nicht die Werte im Studienverlauf mit einbeziehen, wurde gemäß den Anforderungen des G-BA im grauen Kasten zu Abschnitt 4.3.1.3.1 Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zusätzlich zeigen diese *post hoc* definierten Sensitivitätsanalysen mit alternativen Imputationsmethoden, die ebenfalls den Empfehlungen des IQWiG-Methodenpapiers folgen, die Robustheit der Ergebnisse und überprüfen die Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation und für binäre Endpunkte eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden wie präspezifiziert adjustiert und stratifiziert.

Die im EPAR bewerteten und im Hauptteil dieses Dossiers dargestellten Daten basieren auf dem statistischen Modell der finalen Version des SAP der Studie EPIDYS. Das verwendete Modell umfasst Baselinewerte für die Zeit, die für den 4SC, das Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), den Test durch 10 Meter Laufen oder Gehen (10 MWT) und den 6-Minuten-Gehtest (6MWT) benötigt wurde, als Kovariaten [7]. Diese sind nicht Teil des im CSP beschriebenen Modells und wurden während der verblindeten Zwischenanalyse integriert, basierend auf Ergebnissen, die nach Studienbeginn veröffentlicht wurden [8; 50; 68; 69]. Die Interimsergebnisse zeigen, dass der funktionelle Status eines Patienten die Veränderung in Funktionstests vorhersagt. Da MRI- und MRS-Parameter mit der Muskelmorphologie zusammenhängen, wurde das neue Modell nicht für deren Auswertung (Endpunkt Muskelfettanteil [MFF]) verwendet. Zusätzlich wurde das neue Modell nicht für den patientenberichteten Endpunkt PODCI verwendet. Die Integration der Kovariaten zur Analyse wurde vollständig verblindet und basierend auf externen Daten durchgeführt, ohne Kenntnis der Studiendaten, wodurch Verzerrungen ausgeschlossen sind. Das Kernanalysemodell wurde nicht verändert. Die im Rahmen dieses Dossiers für die bewertungsrelevante ITT-Population dargestellten Analysen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse gemäß CSP wiederholt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigten die Hauptanalyse, die Ergebnisse sind somit als robust einzuschätzen und die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen

Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Innerhalb des vorliegenden Modul 4 A werden Analysen für die in der nachfolgenden Tabelle 4-7 dargestellten, potenziellen Effektmodifikatoren vorgelegt.

Tabelle 4-7: Übersicht durchgeführter Subgruppenanalysen der Studie EPIDYS

Subgruppe	**EPIDYS**	**Rationale**
Präspezifizierte Analysen		
Alter zu Baseline (Altersgruppe)	6 – 7 Jahre vs. > 7 Jahre	Aufgrund des progressiven Charakters der DMD-Erkrankung, weisen ältere Patienten bereits bei Beginn der Studie einen größeren Funktionsverlust auf als jüngere Patienten.
DMD-Mutation	Deletion vs. Duplikation vs.	-

Subgruppe	EPIDYS	Rationale
	Punktmutation	
LTBP4-Genotyp	IAAM, VTTT, andere, fehlend	
SPP1-Genotyp	TT, GT, GG, fehlend	
Gesamt-Compliance	> 80 % vs. ≤ 80 %	Die Subgruppen für die Untersuchung des Einflusses der Regelkonformität der Einnahme wurden nach der Gesamtregelkonformität in Prozent gebildet, welche mit folgender Formel berechnet wurde: Gesamtregelkonformität in Prozent = (Gesamtanzahl eingenommener Dosen)/(Gesamtanzahl erwarteter Dosen)×100. Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) Als Trennpunkt für die gewichtsadjustierte Exposition wurde die mediane gewichtsadjustierte Exposition der Gesamtpopulation berechnet und verwendet. Für jeden Patienten wurde die gesamte gewichtsadjustierte Exposition wie folgt berechnet: ∑(Dauer Behandlungsphase (Tage)×gesamte tägl. Dosis während Behandlungsphase (mg pro kg)) ∑(Dauer Behandlungsphase (Tage)×gesamte tägl. Dosis während Behandlungsphase (mg pro kg))
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)	< median vs. ≥ median	
Startdosis	Höhere Dosis gemäß Protokollversion ≤ 4 vs. niedrigere Dosis gemäß Protokollversion > 4	-
Post-hoc Analysen		
Abstammung	Schwarz oder Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Kaukasisch vs. Andere	-
Land	Belgien vs. Kanada vs. Frankreich vs. Deutschland vs. Israel vs. Italien vs. Niederlande vs. Serbien vs. Spanien vs. Vereinigtes Königreich vs. Vereinigte Staaten	-
Begleitende Corticosteroid-	Deflazacort täglich	-

Subgruppe	EPIDYS	Rationale
Behandlung	vs. Deflazacort intermittierend vs. andere Corticosteroide täglich vs. Corticosteroide intermittierend	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Da in erster Linie Jungen von DMD betroffen sind, wurden nur männliche Patienten in die EPIDYS-Studie eingeschlossen. Demnach wurde keine Subgruppenanalyse nach Geschlecht durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

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

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

[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

Nicht zutreffend.

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.1.4 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
EPIDYS (DSC/14/ 2357/48)	Ja	Ja	Abgeschlossen	19 Monate Futilitäts-/Interimsanalyse: nach 12 Monaten Behandlungsphase der ersten 50 randomisierten Patienten Finale Analyse: 18 Monaten Behandlung aller teilnehmenden Patienten	Givinostat (2 × tägl. gewichtsabhängige Dosis) Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen haben den Stand: 15.05.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

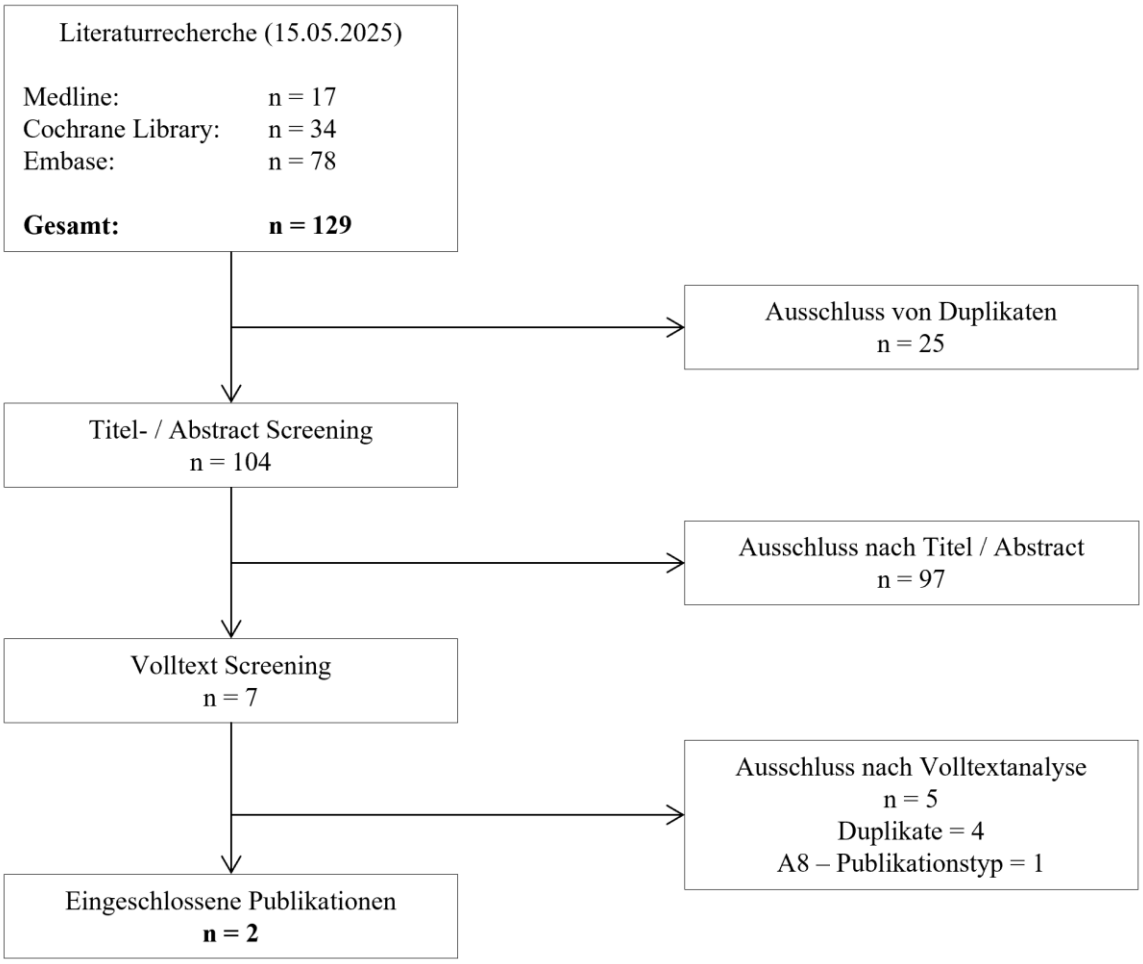


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden insgesamt 129 Publikationen identifiziert, hiervon 25 als Duplikat ausgeschlossen, 104 im Titel- und Abstract-Screening bewertet, 97 dabei ausgeschlossen und insgesamt 5 im Volltext-Screening abschließend ausgeschlossen, wobei es sich um Duplikate von Studienregistereinträgen und ein Review der Studie EPIDYS handelt.

Eine Publikation und eine Korrektur dieser Publikation, sowie ein Review wurden eingeschlossen, wobei es sich um die Primärpublikation der Studie EPIDYS handelt [70; 71].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
DSC/14/ 2357/48 EPIDYS	CT: • NCT02851797 [72; 73] EUCTR: • 2016-000401-36 [74; 75]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Informationen haben den Stand: 15.05.2025

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen haben den Stand: 16.05.2025

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen [d] (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
DSC/14/ 2357/48 EPIDYS	ja	ja	nein	ja [6]	ja [72-75]	ja [70; 71; 76]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-13 : Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EPIDYS	RCT, multizentrische, doppel-blinde, klinische Phase III-Studie, placebokontrolliert	Von DMD betroffene, gehfähige, männliche, Patienten, im Alter von ≥ 6 Jahren **Stratifiziert nach:** Corticosteroid-Typ[1] und Corticosteroid-Behandlungsschema[2]	**Gesamtpopulation[3]:** Givinostat (n = 118) Placebo (n = 61) ***Target-Population*[4]:** Givinostat (n = 81) Placebo (n = 39) **MRT-Population[5]:** Givinostat (n = 77) Placebo (n = 37) **Nicht-*Target-Population*[6]:** Givinostat (n = 37) Placebo (n = 22) **Behandlung[7]:** 2 × tägl. Givinostat- oder Placebo-Suspension zum Einnehmen (10 mg/ml), zusätzlich zur fortgesetzten Behandlung mit Corticosteroiden über 72 Wochen	**Screening-Phase:** 4 Wochen vor Behandlungsbeginn **Behandlungsphase:** 72 Wochen (18 Monate) **Nachbeobachtung:** 4 Wochen nach letzter Dosis Verabreichung **Studiendauer:** 19 Monate **Futilitäts-/Interimsanalyse:** Nach 12 Monaten Behandlung der ersten 50 randomisierten Patienten (14.01.2020) zur Überprüfung der Futilität und Neuberechnung der benötigten Gesamtpopulation **Finale Analyse:** Nach 18 Monaten (22.02.2022, EOS)	**Rekrutierung in 50 Studienzentren weltweit:** Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Serbien, Spanien, UK, USA **Zeitraum:** 06.2017 – 02.2022	**Primärer Endpunkt:** Treppensteigen (4SC) **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA), Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), Gehfähigkeit mittels 10 MWT und 6MWT, Verlust der Gehfähigkeit (LOA), Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS), Morbidität – Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD (ergänzend dargestellt) **Gesundheits-bezogene Lebens-qualität:** PODCI

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Sicherheit Todesfälle (Mortalität), Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE, ≥ SUE, der Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führt, anthropometrische Merkmale

1: Deflazacort oder andere Corticosteroide

2: Tägliches oder intermittierendes Behandlungsschema

3: Zusätzlich wurden die Analysen anhand einer für den europäischen Versorgungskontext repräsentativen Subpopulation (Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa [N = 120] oder Israel [N = 1] behandelt wurden; Givinostat [N = 85] vs. Placebo [N = 36]) wiederholt

4: Patienten, mit einer Baseline-*M. vastus lateralis* MFF im Bereich von > 5 % und ≤ 30 %

5: Patienten, mit einer Baseline-*M. vastus lateralis* MFF im Bereich von > 5 % und ≤ 30 %, die nach Baseline mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben

6: Patienten, mit einer Baseline-*M. vastus lateralis* MFF im Bereich ≤ 5 % oder > 30 %

7: Gewichtsabhängige Dosierung

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Givinostat	Placebo	Vorbehandlung und Bedarfsmedikation
EPIDYS	2 × tägl. nach dem Essen Givinostat-Suspension zum Einnehmen (10 mg/ml), oral, gemäß gewichtsabhängigem Dosierungsschema [1] + Fortführung der Behandlung mit Corticosteroiden gemäß Einnahmeschema	2 × tägl. nach dem Essen Placebo-Suspension zum Einnehmen (10 mg/ml), oral, gemäß Dosierungsschema [1] + Fortführung der Behandlung mit Corticosteroiden gemäß Einnahmeschema	**Vorbehandlung:** Systemische unveränderte Behandlung mit Corticosteroiden seit mindestens 6 Monaten vor Beginn der Studie, nach einem der folgenden Einnahmeschemata: 1. Deflazacort tägl. Einnahme 2. Deflazacort intermittierende Einnahme 3. Andere Corticosteroide tägl. Einnahme 4. Andere Corticosteroide intermittierende Einnahme **Bedarfsmedikation:** Medikation zur Behandlung leichter Erkrankungen und unterstützende Therapien wie z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika, Antipyretika, Antiallergika, Analgetika und Antibiotika waren erlaubt. Wenn es vor Anmeldung zur Studie klinisch angezeigt war, waren Vitamin D, Calcium und andere Ergänzungsmittel erlaubt.
Sicherheitsstoppregeln: Im Falle von folgenden UE wurde die Einnahme des Studienmedikaments dauerhaft ausgesetzt: • Schwere medikamentenbedingte Diarrhöe (z. B. Anstieg von ≥ 7 Stuhlgängen pro Tag) • Jegliches medikamentenbedingtes SUE • QTcF > 500 ms (durchschnittlicher QTc-Wert aus drei kurz aufeinanderfolgenden Elektrokardiogramm-Messungen, berechnet mittels Fridericia-Formal QTc = QT/RR1/3) • Thrombozytenzahl ≤ 50×10^9/l (bestätigt durch Wiederholung des Tests am nächsten Werktag, bis zur Auswertung des zweiten Tests wurde die Therapie pausiert und nur im Fall eines akzeptablen Werts fortgesetzt) • Leukozytenzahl ≤ $2{,}0 \times 10^9$/l (bestätigt durch Wiederholung des Tests am nächsten Werktag, bis zur Auswertung des zweiten Tests wurde die Therapie pausiert und nur im Fall eines akzeptablen Werts fortgesetzt) • Hämoglobin ≤ 8,0 g/dl (bestätigt durch Wiederholung des Tests am nächsten Werktag, bis zur Auswertung des zweiten Tests wurde die Therapie pausiert und nur im Fall eines akzeptablen Werts fortgesetzt) Der Patient wurde bis zum Abklingen oder akzeptablen Stabilisieren des UE begleitet und alle relevanten Informationen wurden dokumentiert. Nach dem Abklingen oder akzeptablen Stabilisieren des UE wurde der Patient aus der Studie entlassen und die EOS-Visite wurde durchgeführt. Im Falle von folgenden UE wurde die Einnahme des Studienmedikaments temporär ausgesetzt: • Moderate oder schwere Diarrhöe (z. B. Anstieg von ≥ 4 Stuhlgängen pro Tag) • Thrombozytenzahl < 75×10^9/l aber > 50×10^9/l (die Behandlung wurde temporär ausgesetzt, die Thrombozytenzahl wurde nach 1 Woche neu bestimmt und solange erneut bestimmt, bis sich die		

Studie	Givinostat	Placebo	Vorbehandlung und Bedarfsmedikation
Thrombozytenzahl normalisierte) • Leukozytenzahl < 3,0 × 10^9/l aber > 2,0 × 10^9/l (die Behandlung wurde temporär ausgesetzt, die Leukozytenzahl wurde nach 1 Woche neu bestimmt und solange erneut bestimmt, bis sich die Leukozytenzahl normalisierte) • Hämoglobin < 10,0 g/dl aber > 8,0 g/dl (die Behandlung wurde temporär ausgesetzt, der Hämoglobinwert wurde nach 1 Woche neu bestimmt und solange erneut bestimmt, bis sich der Hämoglobinwert normalisierte) • Triglyceride > 300 mg/dl (3,42 mmol/l) in nüchternem Zustand (die Behandlung wurde temporär ausgesetzt, der Triglyceridwert wurde alle 2 Wochen neu bestimmt bis Triglyceridwerte wieder unter 300 mg/dl [3,42 mmol/l] lagen)			

[1]: Bei Sicherheitssignalen oder Gewichtsverlust wurde die Dosis angepasst

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

EPIDYS ITT	Behandlungsarm	
	Givinostat N = 118	Placebo N = 61
Baseline-Charakteristika		
Alter (Jahre)		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	118 9,78 2,02 9,80 6,30 15,90	61 9,97 2,08 9,90 6,10 14,40
Ethnie		
Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino	9 (8) 109 (92)	3 (5) 58 (95)
Abstammung		
Schwarz oder Afroamerikanisch Asiatisch Kaukasisch Andere	3 (3) 4 (3) 106 (90) 5 (4)	0 (0) 2 (3) 57 (93) 2 (3)
Körpergröße (cm)		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	118 125,09 7,92 125,00 109,00 151,00	61 126,70 9,82 127,00 112,00 163,00

EPIDYS ITT	Behandlungsarm	
	Givinostat N = 118	**Placebo N = 61**
Baseline-Charakteristika		
Gewicht (kg)		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	118 31,22 8,88 29,65 17,90 64,10	61 32,58 10,75 30,00 18,90 66,00
Body Mass Index (kg/m²)		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	118 19,69 4,10 18,53 12,43 30,57	61 19,91 4,40 19,47 13,35 31,39
Region		
Belgien Kanada Frankreich Deutschland Israel Italien Niederlande Serbien Spanien Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten	6 (5) 9 (8) 9 (8) 13 (11) 1 (1) 24 (20) 5 (4) 0 (0) 17 (14) 10 (8) 24 (20)	3 (5) 6 (10) 5 (8) 2 (3) 0 (0) 13 (21) 3 (5) 1 (2) 6 (10) 3 (5) 19 (31)
Zeit seit Diagnose (Jahre)		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	118 5,45 2,60 5,40 0,10 11,40	61 5,62 2,72 5,30 0,50 12,30
DMD-Mutation		
Duplikation Deletion Punktmutation	17 (14) 83 (70) 18 (15)	14 (23) 40 (66) 7 (11)
Zeit seit Therapiebeginn mit Corticosteroiden (Jahre)		
n Mittelwert	118 3,62	61 3,97

EPIDYS ITT	Behandlungsarm	
	Givinostat N = 118	**Placebo N = 61**
Baseline-Charakteristika		
SD Median Minimum Maximum	2,09 3,40 0,40 8,90	2,13 4,00 0,50 9,20
Art des Corticosteroids		
Deflazacort Prednison Sonstige	91 (77) 20 (17) 7 (6)	45 (74) 15 (25) 1 (2)
Corticosteroid-Einnahmeschema		
Täglich Intermittierend	99 (84) 19 (16)	48 (79) 13 (21)
Corticosteroid-Einnahmeschema (detailliert)		
Täglich Täglich (Wechsel von Prednison zu Deflazacort) Jeden zweiten Tag Nur am Wochenende 10 Tage Einnahme, 5 Tage Pause 10 Tage Einnahme, 10 Tage Pause	98 (83) 1 (1) 1 (1) 3 (3) 1 (1) 14 (12)	48 (79) 0 (0) 4 (7) 4 (7) 1 (2) 4 (7)

Im vorliegenden Dossier wird auf die ITT-Population abgestellt. Die Baseline-Charakteristika zur *Target-Population* und der Subpopulation „Europa“ befinden sich im Anhang 4-H.

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

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

Die im Dossier dargestellte Evidenz zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Givinostat in der o. g. Indikation beruht auf der pivotalen Phase III-Studie EPIDYS (DSC/14/2357/48).

Die Studie EPIDYS ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden. Es wurden gehfähige, männliche DMD-Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium der Studie EPIDYS war eine vorrangegangene Therapie mit Corticosteroiden für mindestens 6 Monate. Die Corticosteroid-Therapie wurde patientenindividuell für die gesamte Studiendauer in beiden Studienarmen fortgeführt. Zusätzlich durfte die Studientherapie mit weiteren supportiven BSC-Maßnahmen ergänzt werden.

Basierend auf Expertenempfehlungen ist DMD eine Erkrankung, die einer systemischen Behandlung mit Corticosteroiden bedarf [3; 4]. Auf Grundlage von Empfehlungen eines Fachkomitees (*DMD Care Considerations Working Group*) sollte die Corticosteroid-Behandlung vor einem substanziellen Verlust der motorischen Funktionen begonnen und auch nach dem Verlust der Gehfähigkeit fortgesetzt werden [3]. 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 [5].

Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme (Givinostat: N = 118; Placebo: N = 61) im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und zusätzlich nach Corticosteroid-Typ (Deflazacort, Prednison oder sonstige) und Behandlungsschema (täglich, täglich [Wechsel von Prednison zu Deflazacort], jeden zweiten Tag, nur am Wochenende, 10 Tage Einnahme, 5 Tage Pause oder 10 Tage Einnahme, 10 Tage Pause) ihrer begleitenden Therapie mit Corticosteroiden stratifiziert. Die Givinostat- bzw. Placebo-Suspension wurde von den Patienten zweimal täglich als orale Suspension für insgesamt 72 Wochen nach einem körpergewichtsabhängigen Behandlungsschema eingenommen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung in der Fähigkeit der Patienten, Treppen zu steigen – gemessen anhand des 4SC – zwischen Baseline und Woche 72.

Die Beobachtungsdauer innerhalb der Studie EPIDYS betrug im Median 506,5 Tage im Givinostat-Arm und 507 Tage im Vergleichsarm.

Nach 12 Monaten Behandlungsphase wurde für die ersten 50 randomisierten Patienten am 14.01.2020 eine präspezifizierte Futilitäts-/Interimsanalyse durchgeführt. Nach der Überprüfung, dass die Futilitäts-Kriterien der Studie nicht erfüllt sind, wurde die Studie fortgesetzt. Die abschließende Analyse erfolgte planmäßig, nachdem alle teilnehmenden Patienten für 72 Wochen behandelt wurden (22.02.2022).

Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten direkt in die OLE-Studie wechseln; wenn ein Patient nicht in die OLE-Studie wechselte, wurde nach vier Wochen eine finale Follow-Up Visite durchgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EPIDYS auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EPIDYS auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Um die spezifische Bedeutung der EPIDYS-Studiendaten

im Hinblick auf die Versorgungssituation in Europa zu untersuchen, wurden die dargestellten Analysen zusätzlich anhand einer für den europäischen Versorgungskontext repräsentativen Subpopulation (Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden) wiederholt (Anhang 4-H).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie.

Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden mittels eines interaktivem Rückmeldesystem (*Interactive Response Technology*; IRT) randomisiert. Dabei wurde die Art des eingesetzten Corticosteroids und das zugehörige Behandlungsschema vom IRT abgefragt. Das IRT ordnete die Patienten dem passenden Stratum zu und teilte sie im Verhältnis 2 : 1 zwischen der Givinostat- und Placebo-Gruppe auf. Der Studienarzt verwendete das IRT außerdem bei jeder Abgabe des Studienmedikaments, um die Verpackungsnummer für den jeweiligen Patienten zu erhalten. Die Givinostat- und Placebo- Suspension waren in ihrem Aussehen nicht voneinander zu unterscheiden.

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Verblindung wurde nur im Falle außergewöhnlicher Umstände, welche die Kenntnis des Studienmedikaments erforderten, aufgehoben. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten sammelte, von dem Personal, dass die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS-Analysen verantwortlich war. Um dies zu dokumentieren, wurden die Studienzentren aufgefordert, den verblindeten Plan für jede Rolle zu unterzeichnen. Es wurden

auch spezifische Regeln für das Datenmanagement und Statistikteam festgelegt. Um das Risiko einer Entblindung der Patienten zu verringern, wurde ebenfalls ein Verblindungsplan befolgt, der auf unterschiedlichen Rollen und dem Zugriff auf die klinischen Studiendaten basiert.

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Somit ist das Verzerrungspotential der Studie EPIDYS als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie EPIDYS
Morbidität	
Morbidität – motorische Endpunkte	
Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA)	●
Treppensteigen (4SC)	●
Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)	●
Gehfähigkeit mittels 10 MWT	●
Gehfähigkeit mittels 6MWT	●
Verlust der Gehfähigkeit (LOA)	●
Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS)	●
Morbidität – Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD (ergänzend dargestellt)	
MFF über MRT/MRS	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)	●
Sicherheit (inkl. Überleben)	
Todesfälle (Mortalität)	●
UE unabhängig vom Schweregrad	●
UE nach Schweregrad	●
SUE	●
Therapieabbruch aufgrund von UE	●
Anthropometrische Merkmale	●

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie EPIDYS
●: Endpunkt wurde in der Studie erhoben Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Morbidität

4.3.1.3.1.1.1 Morbidität – motorische Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1.1.1 Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA)

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA)“

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Der NSAA-Score ist eine klinische Bewertungsskala der funktionellen Leistungsfähigkeit von DMD-Patienten. Dafür wurden verschiedene Fähigkeiten mittels 17 Items getestet und mittels einer standardisierten Skala bewertet: **0 Punkte:** Patient kann Aufgabe nicht selbstständig erfüllen **1 Punkt:** Patient kann Aufgabe mit modifizierter Methode, aber unabhängig von der physischen Hilfe einer anderen Person, erfüllen **2 Punkte:** Patient kann Aufgabe normal, ohne offensichtliche Veränderung der Methode erfüllen Die Ergebnisse für alle Items wurden zu einem Gesamtscore summiert, wobei höhere Werte eine bessere funktionelle Leistungsfähigkeit anzeigen. Patientenpopulationen: • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) • **Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. Erhebungszeitraum: • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 10 bis 14 (Woche 12 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Alle Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: 1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit

Studie	Operationalisierung
	oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen 2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target*- oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der Wert entweder als „0“ oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurden. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung im NSAA in der ITT-, Ziel- und Europapopulation analysiert. Dabei war die Veränderung im NSAA zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von NSAA, 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat-Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 %-KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges’ g mit dem zugehörigen 95 %-KI bestimmt. Basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite für die Ermittlung der Responder festgelegt. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Die *post hoc* definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte und für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert. <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Gesamter NSAA-Score: o Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72) – ITT-Population o Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) o Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) – ITT-Population o Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) <u>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</u> • Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72

Studie	Operationalisierung
	– ITT-Population. Diese Analyse beinhaltet auch die Rücklaufraten zu den jeweiligen Analysezeitpunkten. • Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • NSAA Item-Scores im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population o Stehen; o Gehen; o Vom Stuhl aufstehen; o Auf einem Bein stehen – Rechts; o Auf einem Bein stehen – Links; o Treppenstufe hinaufsteigen – Rechts; o Treppenstufe hinuntersteigen – Rechts; o Treppenstufe hinaufsteigen – Links; o Treppenstufe hinuntersteigen – Rechts; o Kopf anheben; o Sich aufsetzen; o Vom Boden aufstehen; o Auf den Fersen stehen; o Springen; o Auf einem Bein hüpfen – Rechts; o Auf einem Bein hüpfen – Links; o Laufen (10 m) • NSAA Item-Scores im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben – ITT-Population (Sensitivitätsanalyse) • Gesamter NSAA-Score im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben – ITT-Population (Sensitivitätsanalyse) • NSAA (Gesamter NSAA-Score/ Item-Scores) analysiert ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NSAA Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,07 [0,353; 3,677] 0,9062	1,06 [0,281; 4,625] 0,9340	0,01 [-0,068; 0,089] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	9 (8 %) 109 (92 %)	4 (7 %) 57 (93 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	4,38 [1,134; 28,483] 0,0616	5,78 [0,681; 164,674] 0,1798	0,04 [-0,010; 0,096] 0,2678
Ja (%) Nein (%)	7 (6 %) 111 (94 %)	1 (2 %) 60 (98 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 mindestens um 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern, zeigen für die ITT-Population und die Sensitivitätsanalyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,70 [0,495; 0,982] 0,0392	0,45 [0,225; 0,876] 0,0199	-0,18 [-0,336; -0,032] 0,0263
Ja (%) Nein (%)	46 (39 %) 72 (61 %)	35 (57 %) 26 (43 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15% (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,67 [0,453; 1,009] 0,0548	0,45 [0,221; 0,890] 0,0226	-0,17 [-0,321; -0,019] 0,0345
Ja (%) Nein (%)	38 (32 %) 80 (68 %)	30 (49 %) 31 (51 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 mindestens um 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern, zeigen für die Hauptanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis bei gleichgerichtetem Effekt.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.1.2 Treppensteigen (4SC)

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Treppensteigen (4SC)“

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Der 4SC untersucht die Fähigkeit von DMD-Patienten, 4 standardisierte Treppenstufen zu steigen. Dafür wurde die dafür benötigte Zeit in Sekunden gemessen. Die Geschwindigkeit wurde reziprok mit folgender Formel bestimmt: $\text{Geschwindigkeit}\left(\frac{\text{Stufen}}{\text{Sekunde}}\right) = \frac{4}{\text{Gesamtzeit(Sekunden)}}$ Der 4SC war der primäre Endpunkt der Studie EPIDYS und war definiert als die mittlere Veränderung des 4SC zwischen Baseline und einer 18-monatigen Behandlung mit Givinostat oder Placebo. Patientenpopulationen: • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) • **Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. Erhebungszeitraum: • **Screening-Visite:** Visite 1 und 2 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 10 bis 14 (Woche 12 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Alle Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: 1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen 2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target*- oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der Wert entweder als „0“ oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurde. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung im 4SC in der ITT-, Ziel- und Europapopulation analysiert. Dabei war die Veränderung im 4SC zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für

Studie	Operationalisierung
	Placebo und Givinostat-Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 %-KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-KI bestimmt. Für die Bewertung der für den 4SC benötigten Zeit ist keine etablierte ankerbasierte MCID verfügbar, sodass mittels distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend, eine MCID von 1/3 SD der 4SC - Baselinewerte der jeweiligen Population angewendet wurde [9]. Für die Ermittlung der Responder in der Geschwindigkeit im 4SC wurde eine MCID von 0,14 Stufen/s, transformiert von der MCID von 0,035 Aufgaben/s, festgelegt (0,035 × Aufgaben/s = 0,035 × (4 Stufen)/s = 0,14 Stufen/s). Diese wurde sowohl von Duong *et al.* (2021) unter Verwendung eines ankerbasierten Ansatzes mit der Vignos-Skala als auch von Muntoni *et al.* (2024) unter Verwendung eines ankerbasierten Ansatzes als klinisch signifikanter Verlust von Fähigkeiten der unteren Extremitäten bestimmt [11; 12]. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Die *post hoc* definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte und für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert. <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verbesserten (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verbesserten (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechterten (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechterten (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) <u>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</u> • Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population. Diese Analyse beinhaltet auch die Rücklaufraten zu den jeweiligen Analysezeitpunkten. • Zeit (Sekunden) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse)

Studie	Operationalisierung
	• Zeit (in Sekunden) für 4SC; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben (Sensitivitätsanalyse) • Geschwindigkeit (Stufen/s) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 • Geschwindigkeit (Stufen/s) für 4SC als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • 4SC (Zeit/ Geschwindigkeit) analysiert ohne die Kovariaten Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 4SC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Treppensteigen (4SC) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 4SC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verbessern/verschlechtern					
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	59/118 (50 %)	19/61 (31 %)	1,66 [1,122; 2,516] 0,0147	2,56 [1,246; 5,436] 0,0121	0,19 [0,041; 0,336] 0,0176
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	88/118 (75 %)	54/61 (89 %)	0,81 [0,687; 0,949] 0,0099	0,27 [0,091; 0,716] 0,0124	-0,14 [-0,252; -0,027] 0,0326
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im 4SC mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil Patienten die sich um 1/3 der SD (Sekunde) verbessern/verschlechtern					
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	53/118 (45 %)	18/61 (30 %)	1,53 [1,010; 2,396] 0,0530	2,06 [1,020; 4,292] 0,0478	0,15 [0,009; 0,300] 0,0537
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	79/118 (67 %)	49/61 (80 %)	0,80 [0,659; 0,983] 0,0334	0,39 [0,165; 0,881] 0,0278	-0,13 [-0,265; -0,003] 0,0802
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 im 4SC um 0,4 s verbesserten bzw. verschlechterten, zeigen für die Hauptanalysen statistisch signifikante Vorteile für Givinostat. Diese Vorteile werden für die Verschlechterung durch die statistisch signifikante Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation zugunsten von Givinostat bestätigt. Die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation für die Verbesserung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis bei gleichgerichtetem Effekt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,36 [0,956; 1,970] 0,0968	1,87 [0,947; 3,757] 0,0742	0,15 [-0,003; 0,300] 0,0820
Ja (%) Nein (%)	62 (53 %) 56 (47 %)	23 (38 %) 38 (62 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,25 [0,847; 1,879] 0,2739	1,46 [0,725; 2,980] 0,2931	0,10 [-0,053; 0,246] 0,2618
Ja (%) Nein (%)	52 (44 %) 66 (56 %)	21 (34 %) 40 (66 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 im 4SC um 0,14 Stufen/s verbesserten, zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,90 [0,763; 1,054] 0,1828	0,50 [0,188; 1,226] 0,1423	-0,06 [-0,176; 0,063] 0,4349
Ja (%) Nein (%)	92 (78 %) 26 (22 %)	51 (84 %) 10 (16 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,89 [0,736; 1,085] 0,2496	0,59 [0,254; 1,320] 0,2101	-0,06 [-0,192; 0,075] 0,4778
Ja (%) Nein (%)	84 (71 %) 34 (29 %)	47 (77 %) 14 (23 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 im 4SC um 0,14 Stufen/s verschlechterten zeigen für die ITT-Population und die Sensitivitätsanalyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.1.3 Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)“

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Die Zeit bis zum Aufstehen vom Boden beschreibt die Zeit in Sekunden, die ein DMD-Patient benötigt, um aus der Rückenlage am Boden bis in den aufrechten Stand zu gelangen. Dafür wurde die dafür benötigte Zeit in Sekunden gemessen, sowie die Geschwindigkeit (Erhebungen/s). Der Endpunkt war in der Studie EPIDYS definiert als die mittlere Veränderung der Zeit für den RFTF zwischen Baseline und einer 18-monatigen Behandlung mit Givinostat oder Placebo. Patientenpopulationen: • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) • **Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. Erhebungszeitraum: • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 10 bis 14 (Woche 12 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Alle Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: 1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen 2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target*- oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der Wert entweder als „0“ oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurde. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung im RFTF in der ITT-, Ziel- und Europapopulation analysiert. Dabei war die Veränderung im RFTF zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat-Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 %-KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-

Studie	Operationalisierung
	Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-KI bestimmt. Für die Bewertung der für den 4SC benötigten Zeit ist keine etablierte ankerbasierte MCID verfügbar, sodass mittels distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend, eine MCID von 1/3 SD der RFTF-Baselinewerte von der jeweiligen Population angewendet wurde [9]. Für die Ermittlung der Responder in der Geschwindigkeit im RFTF wurde eine MCID von 0,023 Erhebungen/s festgelegt. Diese wurde von Duong *et al.* (2021) unter Verwendung eines ankerbasierten Ansatzes mit der Vignos-Skala als klinisch signifikanter Verlust von Fähigkeiten der unteren Extremitäten bestimmt [11]. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Die *post hoc* definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte und für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert. <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population • Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbesserten (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbesserten (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechterten (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechterten (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) <u>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</u> • Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population. Diese Analyse beinhaltet auch die Rücklaufraten zu den jeweiligen Analysezeitpunkten. • Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben – ITT-Population (Sensitivitätsanalyse) • Zeit (Sekunden) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des

Studie	Operationalisierung
	erweiterten Analysefensters absolviert haben – ITT-Population (Sensitivitätsanalyse) • Geschwindigkeit (Erhebungen/s) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Geschwindigkeit (Erhebungen/Sekunde) für den RFTF als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • RFTF (Zeit/ Geschwindigkeit) analysiert ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa" werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für RFTF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verbessern/verschlechtern					
Verbesserung um mindestens 2.5 Sekunden	14/118 (12 %)	5/61 (8 %)	1,06 [0,425; 2,914] 0,9030	1,70 [0,418; 8,243] 0,4749	0,04 [-0,054; 0,127] 0,6102
Verschlechterung um mindestens 2.5 Sekunden	64/118 (54 %)	41/61 (67 %)	0,80 [0,613; 1,043] 0,0967	0,50 [0,237; 1,016] 0,0594	-0,13 [-0,278; 0,018] 0,1104
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im RFTF mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil Patienten die sich um 1/3 der SD (Sekunde) verbessern/verschlechtern					
Verbesserung um mindestens 0.8 Sekunden	41/118 (35 %)	11/61 (18 %)	1,78 [1,022; 3,312] 0,0535	2,25 [1,047; 5,129] 0,0441	0,17 [0,038; 0,296] 0,0237
Verschlechterung um mindestens 0.8 Sekunden	82/118 (69 %)	50/61 (82 %)	0,86 [0,709; 1,039] 0,1146	0,52 [0,229; 1,124] 0,1068	-0,12 [-0,252; 0,003] 0,0765
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten der ITT-Population, die sich zu Woche 72 im RFTF um 2,5 s (ITT) bzw. 0,8 s (ITT Sensitivitätsanalyse) verbesserten bzw- verschlechterten, zeigen

keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied in der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,58 [1,073; 2,401] 0,0258	2,29 [1,165; 4,642] 0,0180	0,20 [0,050; 0,344] 0,0169
Ja (%) Nein (%)	60 (51 %) 58 (49 %)	19 (31 %) 42 (69 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,42 [0,914; 2,278] 0,1321	1,87 [0,920; 3,908] 0,0886	0,14 [-0,007; 0,280] 0,1017
Ja (%) Nein (%)	49 (42 %) 69 (58 %)	17 (28 %) 44 (72 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Das Ergebnis für den Anteil der Patienten der ITT-Population, die sich zu Woche 72 im RFTF um 0,023 Erhebungen/s verbesserten, zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied in der Hauptanalyse zugunsten von Givinostat. Die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis bei gleichgerichtetem Effekt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,92 [0,786; 1,076] 0,2910	0,59 [0,231; 1,390] 0,2429	-0,06 [-0,180; 0,051] 0,3236
Ja (%) Nein (%)	93 (79 %) 25 (21 %)	52 (85 %) 9 (15 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im RFTF um die MCID von 0,023 Erhebungen/Sekunde verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,91 [0,755; 1,102] 0,3339	0,62 [0,274; 1,349] 0,2425	-0,09 [-0,220; 0,038] 0,2100
Ja (%) Nein (%)	84 (71 %) 34 (29 %)	49 (80 %) 12 (20 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 im RFTF um 0,023 Erhebungen/s verschlechterten, zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.1.4 Gehfähigkeit mittels 10 Meter Walk Test (10 MWT)

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gehfähigkeit mittels 10 MWT“

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Die Geh-/ und Laufgeschwindigkeit wurde über den 10 MWT ermittelt. Dabei wurde die Zeit, die ein DMD-Patient für 10 Meter benötigt, in Sekunden beurteilt. Zusätzlich wurde die Zeit vom 10 MWT als Geschwindigkeit mit der Einheit Meter/s angegeben. Dabei wurde folgende Formel angewandt: Geschwindigkeit (Meter/s) = $\frac{10}{\text{Zeit für 10 MWT (Sekunden)}}$. Patientenpopulationen: • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) • **Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. Erhebungszeitraum: • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 10 bis 14 (Woche 12 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: • Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen • Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target*- oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der Wert entweder als „0“ oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurde. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung im 10 MWT in der ITT-, Ziel- und Europapopulation analysiert. Dabei war die Veränderung im 10 MWT zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat-Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 %-KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben.

Studie	Operationalisierung
	Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-KI bestimmt. Für die Bewertung der für den 4SC benötigten Zeit ist keine etablierte ankerbasierte MCID verfügbar, sodass mittels distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend, eine MCID von 1/3 SD der 10 MWT Baselinewerte von der jeweiligen Population angewendet wurde [9; 10]. Für die Ermittlung der Responder in der Geschwindigkeit im 10 MWT wurde eine MCID von 0,212 m/s festgelegt. Diese wurde von Duong *et al.* (2021) unter Verwendung eines ankerbasierten Ansatzes mit der Vignos-Skala als klinisch signifikanter Verlust von Fähigkeiten der unteren Extremitäten bestimmt [11]. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Die *post hoc* definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte und für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert. <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt</u> • Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population • Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbesserte (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbesserte (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechterte (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechterte (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) <u>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</u> • Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population. Diese Analyse beinhaltet auch die Rücklaufraten zu den jeweiligen Analysezeitpunkten. • Zeit (Sekunden) für den 10 MWT als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Geschwindigkeit (Meter/s) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Geschwindigkeit (Meter/s) für den 10 MWT im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • 10 MWT (Zeit/ Geschwindigkeit) analysiert ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu

Studie	Operationalisierung
	Baseline (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 10 MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Gehfähigkeit (10 MWT) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 10 MWT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil Patienten die sich 1/3 SD (Sekunde) verbessern/verschlechtern					
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	59/118 (50 %)	16/61 (26 %)	1,63 [1,076; 2,559] 0,0274	2,28 [1,099; 4,878] 0,0295	0,24 [0,095; 0,380] 0,0024
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	82/118 (69 %)	57/61 (93 %)	0,79 [0,669; 0,934] 0,0062	0,16 [0,043; 0,461] 0,0020	-0,24 [-0,343; -0,136] 0,0001
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Anteil der Patienten die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 1/3 SD (Sekunden) verbessern/verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil Patienten die sich um 1/3 der SD (Sekunde) verbessern/verschlechtern					
Verbesserung um mindestens 0.4 Sekunden	51/118 (43 %)	16/61 (26 %)	1,43 [0,924; 2,292] 0,1214	1,75 [0,845; 3,739] 0,1371	0,17 [0,028; 0,312] 0,0339
Verschlechterung um mindestens 0.4 Sekunden	75/118 (64 %)	52/61 (85 %)	0,78 [0,642; 0,959] 0,0181	0,32 [0,128; 0,716] 0,0081	-0,22 [-0,341; -0,093] 0,0029
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 im 10 MWT um 0,4 s verbesserten bzw. verschlechterten, zeigen für die Hauptanalysen statistisch signifikante Vorteile für Givinostat. Diese Vorteile werden für die Verschlechterung durch die statistisch signifikante Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation zugunsten von Givinostat bestätigt. Die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation für die Verbesserung zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis bei gleichgerichtetem Effekt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im ROW 10 mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,56 [0,973; 2,624] 0,0771	2,02 [0,974; 4,348] 0,0644	0,17 [0,031; 0,306] 0,0303
Ja (%) Nein (%)	47 (40 %) 71 (60 %)	14 (23 %) 47 (77 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im ROW 10 mindestens um die MCID von 0,212 m/s verbessert (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,40 [0,851; 2,386] 0,2047	1,66 [0,794; 3,591] 0,1864	0,13 [-0,010; 0,263] 0,0916
Ja (%) Nein (%)	42 (36 %) 76 (64 %)	14 (23 %) 47 (77 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Das Ergebnis für den Anteil der Patienten in der ITT-Population, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um 0,212 m/s verbessert, zeigt in der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im ROW 10 mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,81 [0,662; 0,998] 0,0477	0,33 [0,133; 0,744] 0,0103	-0,22 [-0,345; -0,090] 0,0034
Ja (%) Nein (%)	73 (62 %) 45 (38 %)	51 (84 %) 10 (16 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im ROW 10 mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechtert (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,78 [0,620; 0,996] 0,0458	0,41 [0,189; 0,843] 0,0180	-0,21 [-0,350; -0,073] 0,0057
Ja (%) Nein (%)	66 (56 %) 52 (44 %)	47 (77 %) 14 (23 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Das Ergebnis für den Anteil der Patienten in der ITT-Population, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um 0,212 m/s verschlechtert, zeigt in der Hauptanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation zeigt ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Givinostat.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.1.5 Gehfähigkeit mittels 6 Minute Walk Test (6MWT)

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Gehfähigkeit mittels 6MWT“

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Mit dem 6MWT wird die Gehdistanz in Metern gemessen, die ein Patient in 6 Minuten zurücklegen kann. Der Test wurde nach einer modifizierten Version durchgeführt, die im Jahr 2002 von der American Thoracic Society empfohlen wurde [34]. Patientenpopulationen: • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) • **Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. Erhebungszeitraum: • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 10 bis 14 (Woche 12 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Alle Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: 1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen 2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target-* oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem ein Wert als „0“ oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurde. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung im 6MWT in der ITT-, Ziel- und Europapopulation analysiert. Dabei war die Veränderung im 6MWT zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat-Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 %-KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges’ g mit dem zugehörigen 95 %-KI bestimmt. Für die Ermittlung der Responder durch Veränderung der Distanz im 6MWT wurde eine MCID von 30 m festgelegt. Diese wurde vom G-BA bereits anerkannt [13].

Studie	Operationalisierung
	Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde der Wald Test für alle drei Effektschätzer verwendet. Die *post hoc* definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte und für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72) - ITT-Population • Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72) - ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population. Diese Analyse beinhaltet auch die Rücklaufraten zu den jeweiligen Analysezeitpunkten. • Zurückgelegte Distanz (Meter) in 6 Minuten (6MWT) als Veränderung von Baseline zu Woche 72: Analyse – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des vom Protokoll definierten Fensters absolviert haben – ITT-Population (Sensitivitätsanalyse) • Zurückgelegte Distanz (Meter) im 6MWT (im Zeitverlauf); Ausschluss der Patienten, welche die Auswertung zu Woche 72 außerhalb des erweiterten Analysefensters absolviert haben – ITT-Population (Sensitivitätsanalyse) • 6MWT analysiert ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF) und die Gehfähigkeit mittels 10 MWT (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 6MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Gehfähigkeit (6MWT) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,44 [0,882; 2,433] 0,1581	2,01 [0,881; 4,808] 0,1053	0,10 [-0,034; 0,236] 0,1720
Ja (%) Nein (%)	39 (33 %) 79 (67 %)	14 (23 %) 47 (77 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verbesserten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,38 [0,774; 2,559] 0,2927	1,62 [0,707; 3,900] 0,2663	0,06 [-0,069; 0,184] 0,4589
Ja (%) Nein (%)	30 (25 %) 88 (75 %)	12 (20 %) 49 (80 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 im 6MWT um ≥ 30 m verbesserten, zeigen für die ITT-Population und die Sensitivitätsanalyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,90 [0,757; 1,063] 0,2058	0,50 [0,202; 1,171] 0,1236	-0,08 [-0,203; 0,039] 0,2537
Ja (%) Nein (%)	89 (75 %) 29 (25 %)	51 (84 %) 10 (16 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im 6MWT um die MCID von ≥ 30 m verschlechterten (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,89 [0,740; 1,085] 0,2557	0,59 [0,259; 1,272] 0,1887	-0,08 [-0,206; 0,056] 0,3703
Ja (%) Nein (%)	84 (71 %) 34 (29 %)	48 (79 %) 13 (21 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich zu Woche 72 im 6MWT um ≥ 30 m verschlechterten, zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.1.6 Verlust der Gehfähigkeit (LOA)

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Verlust der Gehfähigkeit (LOA)“

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Der Verlust der Gehfähigkeit zu einer Visite zu einem beliebigen Studienzeitpunkt vor oder bei EOS war definiert als: • Der Patient war aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage, den 6MWT durchzuführen **und** • der Patient war nicht in der Lage, den 10 MWT in 30 Sekunden oder weniger ohne Unterstützung oder Hilfsmittel zu absolvieren (10 MWT ≤ Grad 2) Die Kriterien mussten bei allen nachfolgenden Visiten bis EOS erfüllt bleiben. Für die Bestimmung des LOA wurde die funktionelle Umsetzung des 10 MWT anhand folgender standardisierter Skala bewertet: **Grad 1:** Patient kann nicht selbständig laufen (keine Erfassung der Zeit) **Grad 2:** Patient kann nicht selbständig gehen, kann aber mit Knie-Knöchel-Fuß-Orthese oder mit Unterstützung durch eine Person gehen (keine Erfassung der Zeit) **Grad 3:** Patient kann die Gehgeschwindigkeit nicht erhöhen und zeigt hochgradig angepassten, breitbeinigen und lordotischen Gang **Grad 4:** Patient kann Geschwindigkeit aufnehmen aber nicht rennen und hat mäßig angepassten Gang. **Grad 5:** Patient ist in der Lage, die Gehgeschwindigkeit zu erhöhen und rennt nahezu, läuft aber mit einer Doppelstandphase, z. B. kann Patient nicht mit beiden Füßen gleichzeitig vom Boden abheben **Grad 6:** Patient rennt und kann beide Füße gleichzeitig vom Boden abheben (erreicht Flugphase) Patientenpopulationen: • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) • **Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. Erhebungszeitraum: • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 10 bis 14 (Woche 12 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Alle Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: 1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen 2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des

Studie	Operationalisierung
	jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target*- oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der Wert entweder als „0“ oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurde. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. verwendet. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Anteil der Patienten mit LOA – ITT-Population Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • LOA analysiert ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LOA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu

jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Verlust der Gehfähigkeit (LOA) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit LOA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit LOA*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,26 [0,024; 2,794] 0,2685	0,25 [0,022; 2,838] 0,2678	-0,02 [-0,072; 0,023] 0,3221
Ja (%) Nein (%)	1 (1 %) 117 (99 %)	2 (3 %) 59 (97 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*					

Das Ergebnis für den Anteil der Patienten mit LOA zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.1.7 Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS)

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS)“

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Der Verlust der Stehfähigkeit war definiert als: • Der Patient war bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten (d. h. mindestens 6 Monate lang) nicht in der Lage zu stehen. Der Beginn eines anhaltenden Verlusts der Stehfähigkeit war definiert als die erste Visite, bei der dies beobachtet wurde. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, um einen Patienten als unfähig zu stehen einzustufen: • Das Item „Aufstehen vom Boden" im NSAA wurde mit dem Score 0b bewertet **und** • RFTF wurde mit Grad 1 bewertet Wenn ein Proband die Kriterien bis EOS nicht erfüllte, wurde die Zeit bis zur dauerhaften Stehunfähigkeit mit dem Datum der letzten Durchführung des NSAA- oder RFTF Tests zensiert. Für die Bestimmung des PLOS wurde zusätzlich die funktionale Anpassung des Patienten anhand folgender standardisierter Skala bewertet: **Grad 1:** Patient ist nicht fähig, von auf dem Rücken liegend in den Stand zu kommen, auch nicht mithilfe eines Stuhls (keine Zeit aufgezeichnet) **Grad 2:** Assistiertes Gowers-Zeichen: Patient benötigt Möbel zur Unterstützung beim Aufstehen aus der Rückenlage in eine vollständige aufrechte Körperhaltung (keine Zeit aufgezeichnet) **Grad 3:** Vollständig ausgeprägtes Gowers-Zeichen: Patient rollt sich auf die Seite, steht auf und „klettert" mit beiden Händen an den Beinen hoch, um eine vollständig aufrechte Haltung zu erreichen **Grad 4:** Partiell ausgeprägtes Gowers-Zeichen: Patient rollt sich auf die Seite, steht auf und stützt sich mit einer Hand auf das Bein **Grad 5:** Patient rollt sich zur Seite und beginnt mit einer oder beiden Händen auf dem Boden sich aufzurichten, berührt aber nicht seine Beine **Grad 6:** Patient steht auf, ohne sich zur Seite zu rollen oder die Hände zu benutzen Patientenpopulationen: • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) • **Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. Erhebungszeitraum: • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 10 bis 14 (Woche 12 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Alle Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert:

Studie	Operationalisierung
	1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen 2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target-* oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der entweder Wert als „0“ oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurde. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Für die Ereigniszeitanalysen wurden Cox Proportional Hazards Modelle gebildet. Das Modell wurde gemäß SAP adjustiert nach den Baseline-Werten von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und Alter sowie dem Stratifizierungsfaktor begleitender Corticosteroid-Behandlung. Das Ausmaß des Behandlungsunterschieds wurde anhand des mit dem Modell berechneten HR geschätzt. Darüber hinaus wurden aus dem Modell das 95 %-KI für das HR sowie der dazugehörige p-Wert abgeleitet. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Zeit bis PLOS – ITT-Population Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • PLOS analysiert ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PLOS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Stehfähigkeit (PLOS) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis PLOS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo**
	Givinostat	**Placebo**	**Proportional Hazard Annahme**
N	**118**	**61**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis PLOS			
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	
Ereignisse (%)	1 (1 %)	2 (3 %)	0,3352
[Min, Max] (Monate)	[11,006; 20,501]	[11,138; 19,581]	0,14 [0,009; 2,263]
10. Perzentil (Monate)	NA	NA	0,1664
25. Perzentil (Monate)	NA	NA	

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo**
	Givinostat	**Placebo**	**Proportional Hazard Annahme** **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**118**	**61**	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Monate)	NA	NA	
90. Perzentil (Monate)	NA	NA	
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

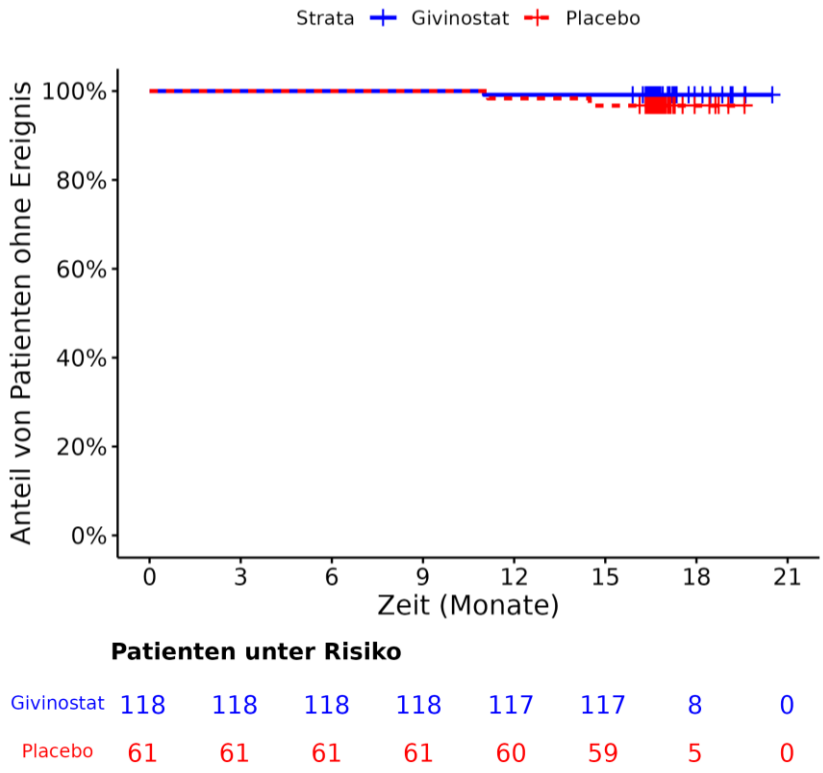


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis PLOS – ITT-Population

Das Ergebnis für die Zeit bis PLOS zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.2 Morbidität – Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD (ergänzend dargestellt)

4.3.1.3.1.1.2.1 Muskelfettanteil (MFF)

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Muskelfettanteil (MFF)“

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Die MFF (in Prozent) wurde im *M. vastus lateralis* (*M. vastus lateralis* MFF) mittels MRS und MRT gemessen. Der *M. biceps femoris long head*, *M. semitendinosus, MM. quadriceps femoris* und die *Hamstring* Muskulatur wurden mittels MRT gemessen. Diese Methode ist nicht invasiv und wurde für alle Patienten in demselben Studienzentrum durchgeführt. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte zentral durch ein unabhängiges Überprüfungsteam aus zwei Gutachtern, das den Fettanteil jedes Muskels analysierte. Im Falle von Uneinigkeit entschied die Analyse eines dritten unabhängigen Gutachters. Da der Muskelfettanteil mit dem DMD-Krankheitsverlauf steigt, wird eine Reduktion dieses Anstiegs angestrebt. Patientenpopulationen: • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) o **MRT-Population:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %, die nach Baseline mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. • **Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden o **MRT-Population:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %, die nach Baseline mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. o **MRT-Population:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %, die nach Baseline mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben. Erhebungszeitraum: • **Screening-Visite:** Visite 2 • **Studien-Visiten:** Visite 13 (Woche 48) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Alle Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: 1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen 2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (Ziel- oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der Wert entweder als „0“ oder als doppelter Maximalwert aller

Studie	Operationalisierung
	aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurde. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung im MFF in der MRT-Population analysiert. Dabei war die Veränderung im MFF zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von MFF und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat-Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 %-KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-KI bestimmt. Die *post hoc* definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte und für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert. <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Mittlere Veränderung des M*M. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Mittlere Veränderung des M*M. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM-

Studie	Operationalisierung
	Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *M. vastus lateralis* MFF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Muskelfettanteil ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MFF *über MRT/MRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	15,45 (6,371)	15,95 (6,655)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	22,93 (10,363)	26,84 (12,034)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -4,32 [-6,559; -2,090] 0,0002 Hedges' g -0,77 [-1,172; -0,362]
MW (SD)	3,79 (5,638)	8,20 (5,874)	
LS MW (SE)	3,82 (0,637)	8,14 (0,923)	
95 %-KI	[2,556; 5,083]	[6,314; 9,973]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -2,92 [-5,641; -0,204] 0,0354 Hedges' g -0,43 [-0,822; -0,030]
MW (SD)	7,48 (7,099)	10,89 (8,674)	
LS MW (SE)	7,63 (0,775)	10,56 (1,123)	
95 %-KI	[6,098; 9,172]	[8,331; 12,783]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

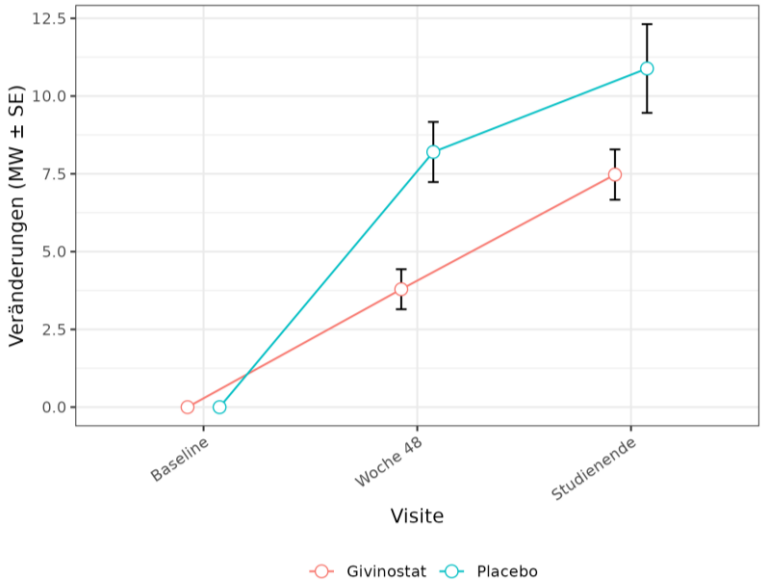


Abbildung 4-4: Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	38/61 (62)	-
MW (SD)	15,45 (6,371)	16,45 (7,093)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	76/118 (64)	36/61 (59)	-
MW (SD)	22,88 (10,423)	26,92 (12,195)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	67/118 (57)	33/61 (54)	LS MD -2,91 [-5,472; -0,339]
MW (SD)	4,07 (5,180)	7,94 (5,831)	

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	4,50 (0,740)	7,41 (1,063)	0,0267
95 %-KI	[3,044; 5,965]	[5,312; 9,509]	Hedges' g -0,47 [-0,897; -0,053]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	76/118 (64)	36/61 (59)	LS MD -2,41 [-4,899; 0,083] 0,0580
MW (SD)	7,59 (7,073)	10,58 (8,775)	
LS MW (SE)	7,81 (0,710)	10,22 (1,036)	
95 %-KI	[6,405; 9,210]	[8,170; 12,262]	Hedges' g -0,39 [-0,786; 0,014]

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

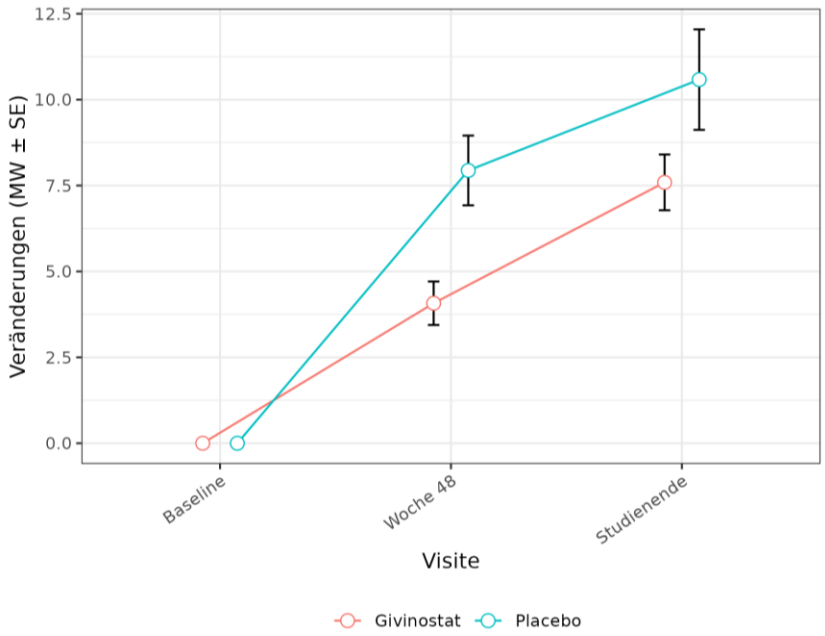


Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse für die Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigt für die Hauptanalyse einen

statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Methode ohne Imputation zeigt bei Woche 48 ein signifikantes Ergebnis, aber bei gleichgerichtetem Effekt kein signifikantes Ergebnis zu Woche 72.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	19,55 (6,231)	19,82 (7,399)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	25,53 (9,565)	30,18 (11,672)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -4,23 [-6,262; -2,195] 0,0001 Hedges' g -0,82 [-1,231; -0,417]
MW (SD)	2,39 (5,402)	6,78 (5,523)	
LS MW (SE)	2,45 (0,580)	6,67 (0,840)	
95 %-KI	[1,295; 3,595]	[5,009; 8,339]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -3,95 [-6,556; -1,348] 0,0033 Hedges' g -0,60 [-1,002; -0,201]
MW (SD)	5,98 (6,987)	10,35 (7,536)	
LS MW (SE)	6,12 (0,743)	10,07 (1,076)	
95 %-KI	[4,645; 7,590]	[7,937; 12,202]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

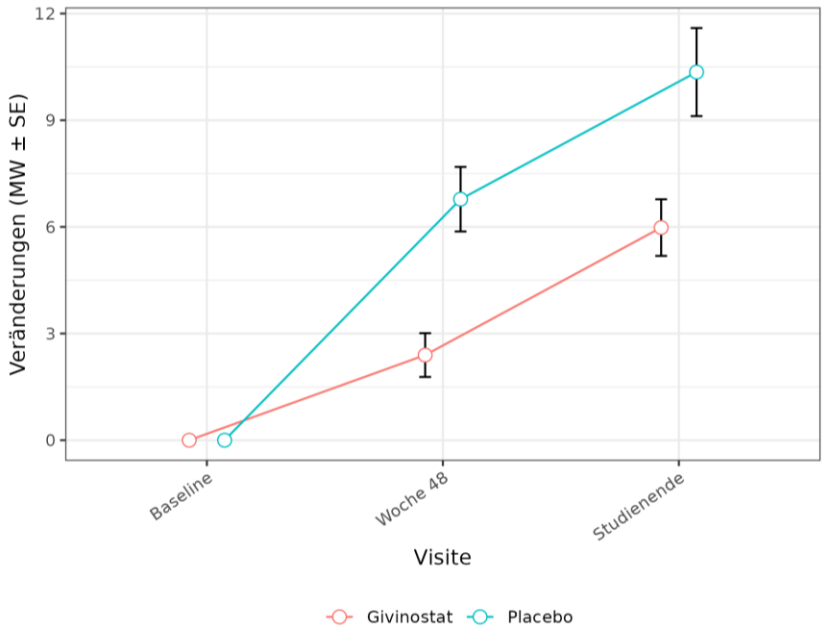


Abbildung 4-6: Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	38/61 (62)	-
MW (SD)	19,55 (6,231)	20,29 (7,770)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	-
MW (SD)	25,48 (9,678)	30,25 (11,828)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	68/118 (58)	34/61 (56)	LS MD -2,54 [-4,901; -0,177] 0,0353 Hedges' g -0,45 [-0,863; -0,030]
MW (SD)	2,71 (4,939)	6,21 (5,347)	
LS MW (SE)	3,15 (0,682)	5,69 (0,975)	
95 %-KI	[1,802; 4,496]	[3,760; 7,616]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	LS MD -3,30 [-5,622; -0,968] 0,0058 Hedges' g -0,57 [-0,972; -0,162]
MW (SD)	6,08 (6,955)	9,94 (7,627)	
LS MW (SE)	6,31 (0,666)	9,60 (0,964)	
95 %-KI	[4,992; 7,624]	[7,697; 11,510]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

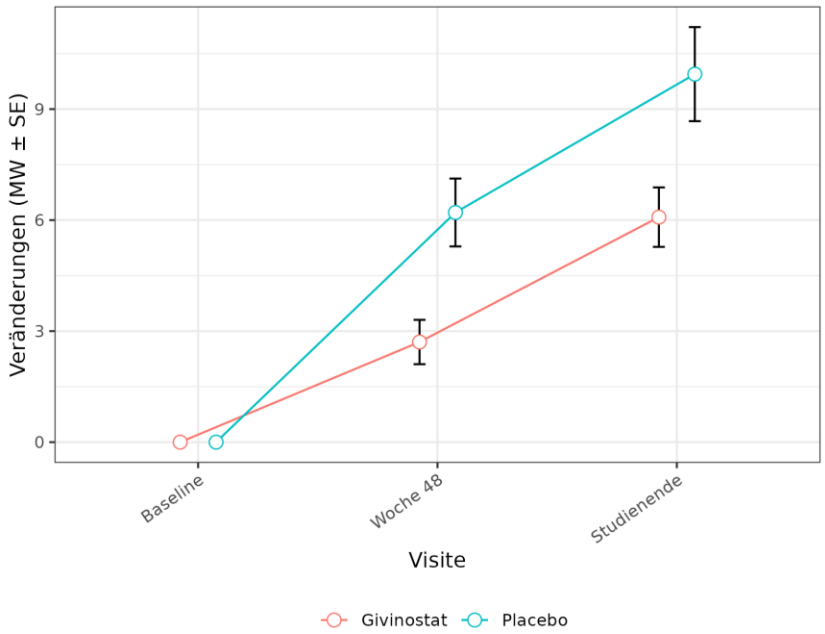


Abbildung 4-7: Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse für die mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Methode ohne Imputation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sind klinisch relevant (das zum Hedges‘ g korrespondierende Konfidenzintervall liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	29,42 (13,987)	32,48 (16,326)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	39,67 (17,964)	47,77 (20,202)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -4,75 [-8,257; -1,239] 0,0085 Hedges' g -0,54 [-0,936; -0,139]
MW (SD)	4,99 (8,913)	9,45 (9,318)	
LS MW (SE)	4,90 (0,999)	9,65 (1,448)	
95 %-KI	[2,921; 6,881]	[6,778; 12,520]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -4,44 [-8,263; -0,611] 0,0235 Hedges' g -0,46 [-0,857; -0,064]
MW (SD)	10,26 (10,209)	15,29 (10,326)	
LS MW (SE)	10,45 (1,089)	14,89 (1,579)	
95 %-KI	[8,289; 12,608]	[11,755; 18,016]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

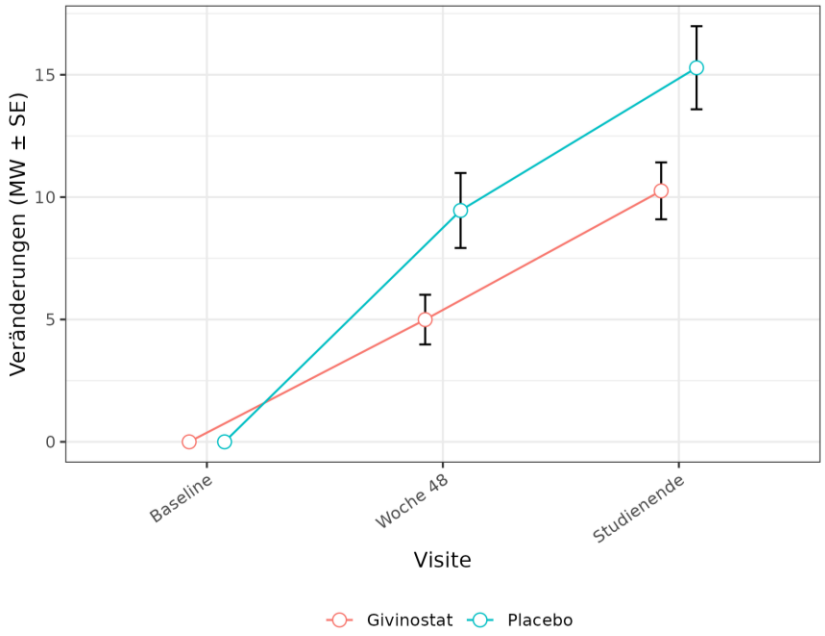


Abbildung 4-8: Mittlere Veränderung des *biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	38/61 (62)	-
MW (SD)	29,42 (13,987)	32,84 (16,257)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	-
MW (SD)	39,59 (18,184)	47,83 (20,485)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	68/118 (58)	34/61 (56)	LS MD -3,94 [-7,345; -0,538] 0,0236 Hedges' g -0,48 [-0,899; -0,065]
MW (SD)	5,03 (7,054)	10,09 (7,605)	
LS MW (SE)	5,46 (0,979)	9,41 (1,405)	
95 %-KI	[3,528; 7,401]	[6,627; 12,185]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	LS MD -4,15 [-7,513; -0,781] 0,0161 Hedges' g -0,49 [-0,897; -0,091]
MW (SD)	10,24 (10,267)	15,08 (10,404)	
LS MW (SE)	10,60 (0,961)	14,74 (1,393)	
95 %-KI	[8,694; 12,500]	[11,988; 17,500]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

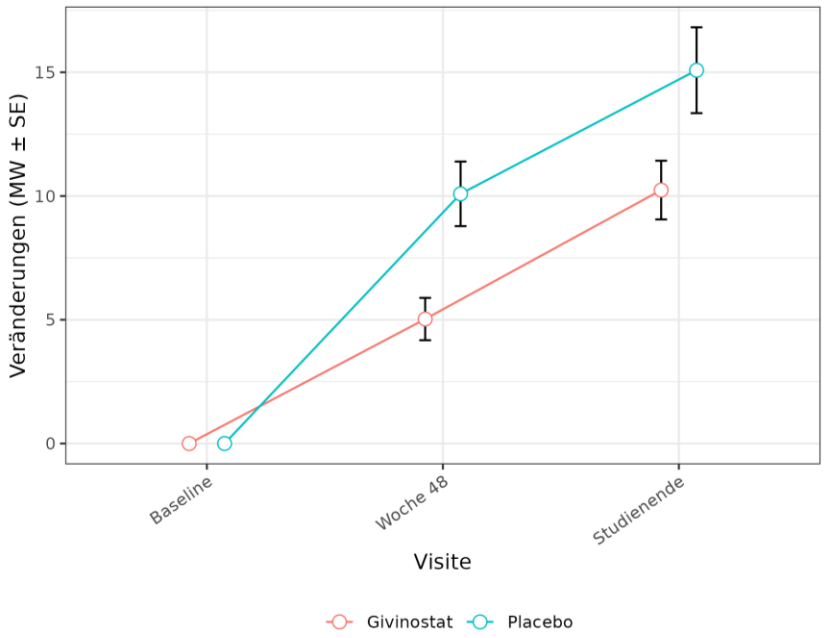


Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung des *biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse für die Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Methode ohne Imputation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des M. *semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	19,61 (6,465)	18,82 (6,389)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	21,82 (9,533)	25,13 (10,822)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -5,21 [-7,443; -2,984] < 0,0001 Hedges' g -0,93 [-1,340; -0,518]
MW (SD)	-0,19 (4,892)	5,08 (7,711)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,634)	5,04 (0,920)	
95 %-KI	[-1,432; 1,083]	[3,215; 6,862]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -4,43 [-7,012; -1,855] 0,0009 Hedges' g -0,68 [-1,085; -0,281]
MW (SD)	2,21 (6,411)	6,31 (7,277)	
LS MW (SE)	2,10 (0,734)	6,54 (1,064)	
95 %-KI	[0,648; 3,557]	[4,427; 8,645]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

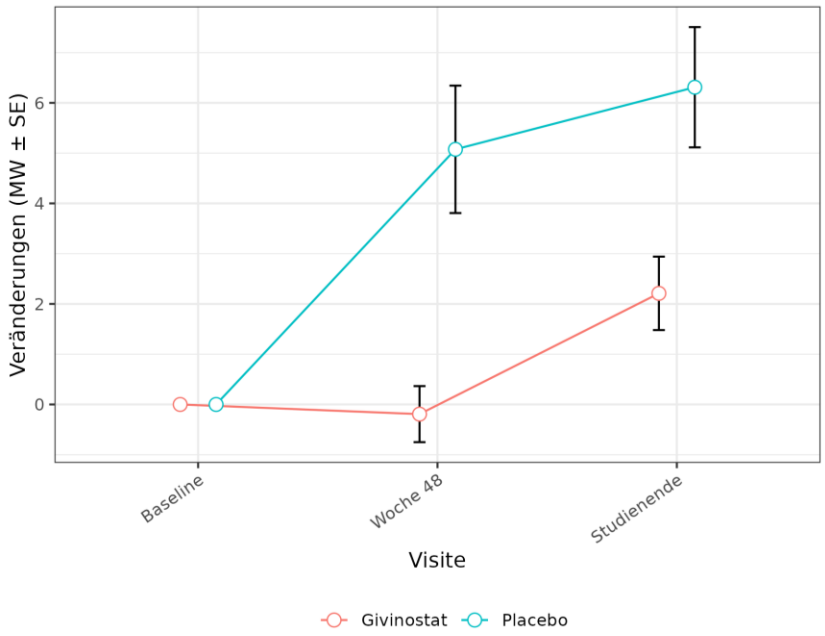


Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	38/61 (62)	-
MW (SD)	19,61 (6,465)	19,45 (7,504)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	-
MW (SD)	21,73 (9,623)	25,14 (10,976)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	68/118 (58)	34/61 (56)	LS MD -4,11 [-6,450; -1,772] 0,0007 Hedges' g -0,73 [-1,155; -0,306]
MW (SD)	-0,37 (4,778)	3,82 (5,786)	
LS MW (SE)	-0,38 (0,675)	3,74 (0,966)	
95 %-KI	[-1,709; 0,958]	[1,825; 5,645]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	LS MD -3,61 [-5,921; -1,306] 0,0024 Hedges' g -0,63 [-1,033; -0,221]
MW (SD)	2,27 (6,469)	5,64 (6,406)	
LS MW (SE)	2,28 (0,660)	5,89 (0,956)	
95 %-KI	[0,973; 3,583]	[4,001; 7,783]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

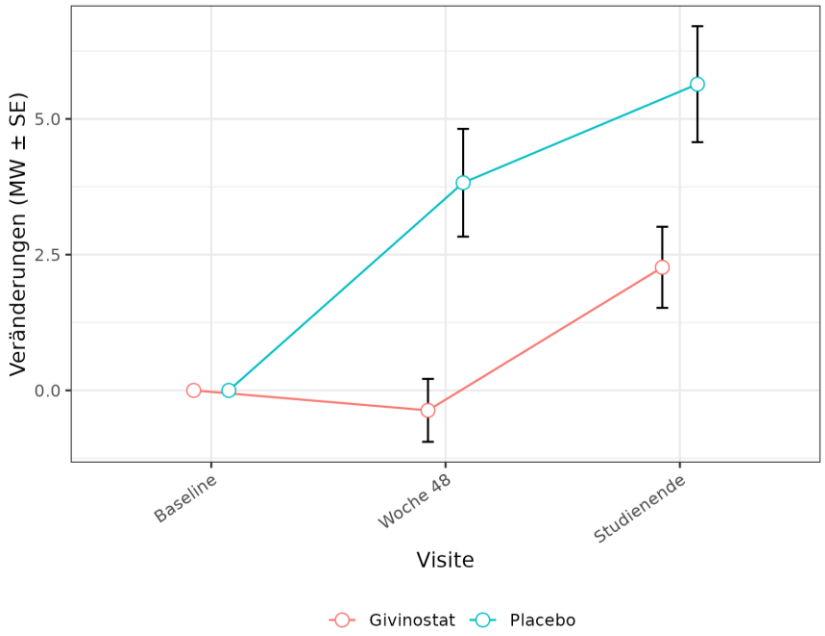


Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse für die Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Methode ohne Imputation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die Ergebnisse sind in beiden Analysen klinisch relevant (das zum Hedges‘ g korrespondierende Konfidenzintervall liegt jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	20,55 (6,338)	21,11 (6,991)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	25,90 (9,354)	31,04 (10,901)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -4,88 [-6,805; -2,946] < 0,0001 Hedges' g -1,00 [-1,416; -0,588]
MW (SD)	1,91 (5,103)	6,81 (5,214)	
LS MW (SE)	1,92 (0,550)	6,79 (0,797)	
95 %-KI	[0,829; 3,010]	[5,215; 8,375]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -4,19 [-6,626; -1,745] 0,0009 Hedges' g -0,68 [-1,082; -0,278]
MW (SD)	5,35 (6,630)	9,93 (6,703)	
LS MW (SE)	5,48 (0,696)	9,66 (1,008)	
95 %-KI	[4,100; 6,859]	[7,667; 11,663]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

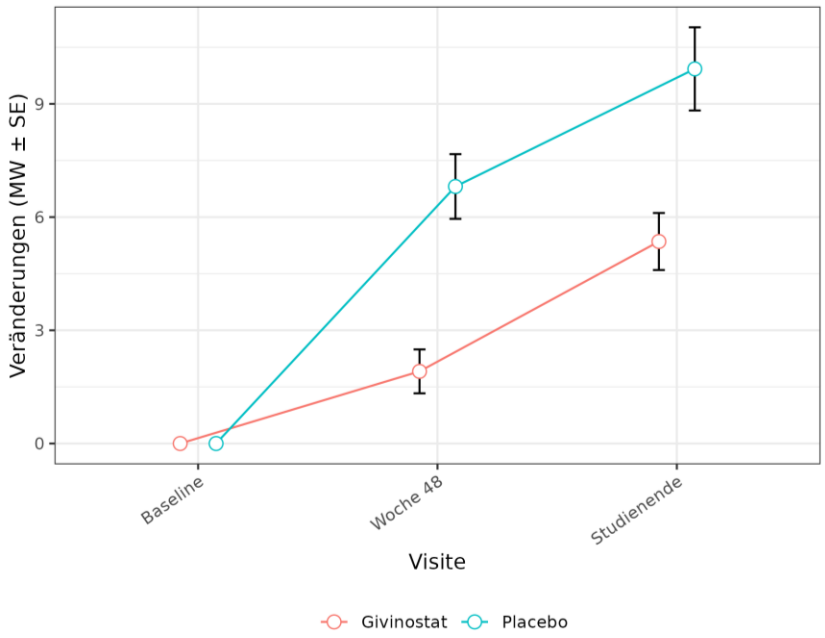


Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	38/61 (62)	-
MW (SD)	20,55 (6,338)	21,76 (7,702)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	-
MW (SD)	25,87 (9,470)	31,08 (11,052)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	68/118 (58)	34/61 (56)	LS MD -3,06 [-5,315; -0,796] 0,0084 Hedges' g -0,56 [-0,981; -0,143]
MW (SD)	2,18 (4,649)	6,15 (4,881)	
LS MW (SE)	2,60 (0,652)	5,66 (0,933)	
95 %-KI	[1,311; 3,888]	[3,811; 7,499]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	LS MD -3,65 [-5,876; -1,428] 0,0015 Hedges' g -0,66 [-1,065; -0,251]
MW (SD)	5,44 (6,632)	9,47 (6,789)	
LS MW (SE)	5,64 (0,636)	9,29 (0,922)	
95 %-KI	[4,379; 6,894]	[7,467; 11,111]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

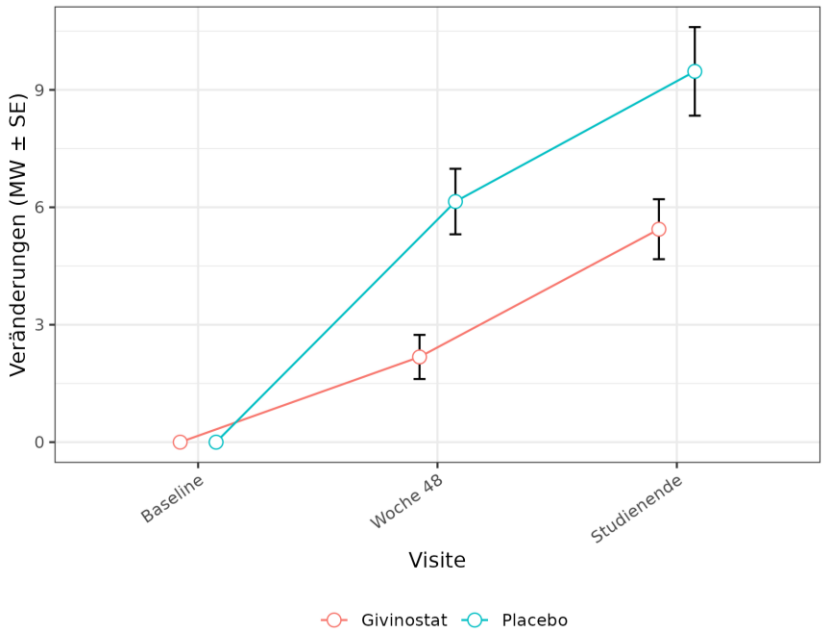


Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse für die Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Methode ohne Imputation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die Ergebnisse in beiden Analysen sind klinisch relevant (das zum Hedges‘ g korrespondierende Konfidenzintervall liegt jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *MM. Hamstring* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	24,51 (8,999)	25,82 (9,889)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	-
MW (SD)	30,36 (12,507)	36,34 (13,936)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -5,69 [-7,984; -3,399] < 0,0001 Hedges' g -0,98 [-1,398; -0,572]
MW (SD)	1,81 (5,576)	7,50 (6,950)	
LS MW (SE)	1,81 (0,653)	7,50 (0,947)	
95 %-KI	[0,517; 3,108]	[5,627; 9,381]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	77/118 (65)	37/61 (61)	LS MD -4,38 [-7,187; -1,567] 0,0026 Hedges' g -0,62 [-1,018; -0,217]
MW (SD)	5,85 (7,440)	10,51 (7,575)	
LS MW (SE)	5,94 (0,801)	10,32 (1,161)	
95 %-KI	[4,356; 7,532]	[8,021; 12,622]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

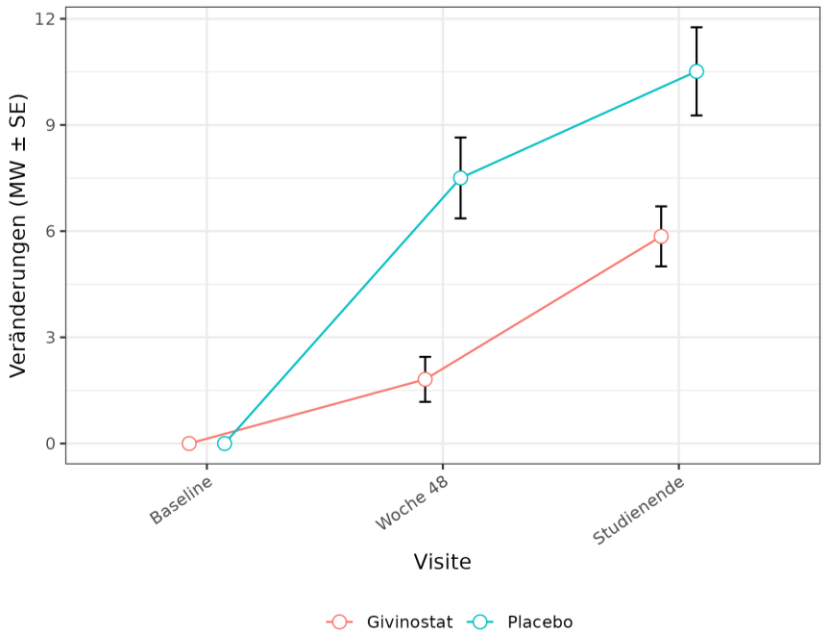


Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Mittlere Veränderung des *MM. Hamstring* MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Baseline			
n/N (%)	77/118 (65)	38/61 (62)	-
MW (SD)	24,51 (8,999)	26,37 (10,268)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	-
MW (SD)	30,29 (12,656)	36,36 (14,132)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	68/118 (58)	34/61 (56)	LS MD -4,14 [-6,680; -1,600] 0,0016 Hedges' g -0,68 [-1,100; -0,255]
MW (SD)	1,82 (4,884)	6,74 (5,775)	
LS MW (SE)	2,08 (0,732)	6,22 (1,048)	
95 %-KI	[0,634; 3,528]	[4,148; 8,294]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	75/118 (64)	36/61 (59)	LS MD -3,89 [-6,393; -1,382] 0,0026 Hedges' g -0,62 [-1,028; -0,216]
MW (SD)	5,88 (7,525)	10,06 (7,555)	
LS MW (SE)	6,06 (0,716)	9,95 (1,037)	
95 %-KI	[4,647; 7,481]	[7,900; 12,003]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

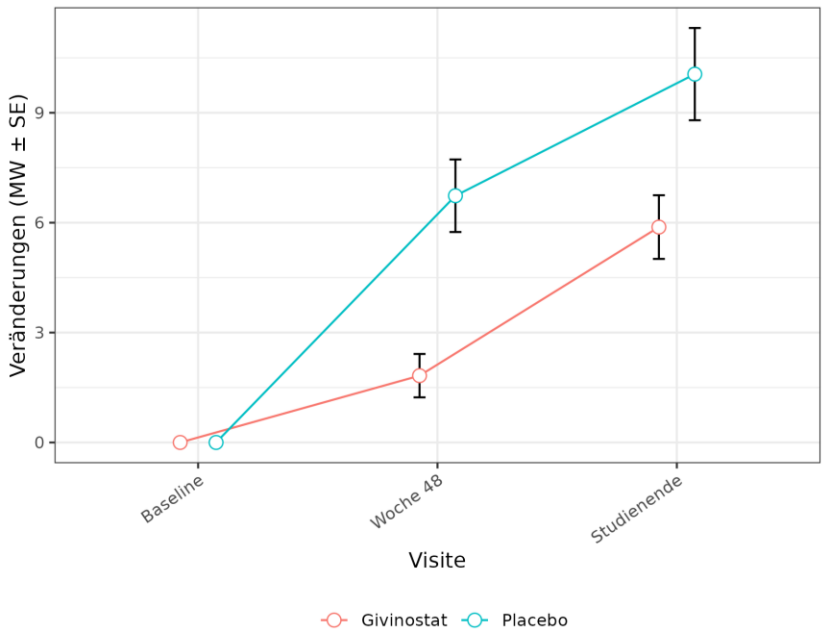


Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population mittels MMRM-Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse)

Die Ergebnisse für die Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mittels MMRM-Methode ohne Imputation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die Ergebnisse in beiden Analysen sind klinisch relevant (das zum Hedges‘ g korrespondierende Konfidenzintervall liegt jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)"

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der DMD-Patienten wurde mithilfe des PODCI untersucht. Bei jungen Patienten wurde der Fragebogen durch die Erziehungsberechtigten/Eltern ausgefüllt; DMD-Patienten zwischen 11 und 18 Jahren füllten den Fragebogen selbstständig aus. Der Fragebogen besteht aus 86 Items, die in fünf Subskalen und eine globale Funktionsskala eingeordnet werden. Die Subskalen untersuchen die „Obere Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit", „Transfer/Basismobilität", „Sport / körperliche Funktionsfähigkeit", „Schmerzen/Wohlbefinden" und „Zufriedenheit". Die Items wurden auf einer Likert Skala von 1 bis 6 bzw. 1 bis 5 bewertet, wobei höhere Werte einen höheren Grad der Behinderung anzeigen. Bei der Bewertung eines Items mit „5" (zu jung für diese Aktivität) wurde dieses als fehlend eingeordnet und nicht in die Skala miteinbezogen. Der Gesamtscore wurden gemäß folgenden Regeln berechnet: Globale Funktionsskala: Für die Bewertung mussten alle Subskalen berechnet werden können. Standardisierter Score = $\frac{\text{Summe der vier standardisierten Subskala-Scores}}{4}$ <u>Patientenpopulationen:</u> • **ITT:** Intention to treat Population (alle randomisierten Patienten) • **Subpopulation „Europa":** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden • ***Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen. <u>Erhebungszeitraum:</u> • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Studien-Visiten:** Visite 13 (Woche 48) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) <u>Statistische Methoden:</u> Alle Analysen der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: 1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen 2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target-* oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der Wert entweder als „0" oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder TTE-Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des

Studie	Operationalisierung
	zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder TTE-Variable abgeleitet wurde. Eine weitere Anwendung von Imputationsmethoden ist deshalb für Endpunkte dieser Kategorien nicht nötig. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung im NSAA analysiert. Dabei war die Veränderung im NSAA zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von PODCI und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat-Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 %-KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges' g mit dem zugehörigen 95 %-KI bestimmt. Basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite für die Ermittlung der Responder festgelegt. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung und Alter zu Baseline. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Die *post hoc* definierten Sensitivitätsanalyse mit alternativen Imputationsmethoden wurde gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde dabei die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte und für binäre Endpunkte wurde eine non-Responder Imputation angewendet. Die Modelle wurden analog zu den Hauptanalysen stratifiziert und adjustiert. <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Anteil der Patienten, die sich im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verbesserten (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, die sich im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verbesserten (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Anteil der Patienten, die sich im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verschlechterten (zu Woche 72) – ITT-Population • Anteil der Patienten, die sich im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verschlechterten (zu Woche 72) – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse) <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt:</u> • Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population. Diese Analyse beinhaltet auch die Rücklaufraten zu den jeweiligen Analysezeitpunkten. • Standardisierte Werte für die Gesamtfunktionsskala des PODCI als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse). Diese Analyse beinhaltet auch die Rücklaufraten zu den jeweiligen Analysezeitpunkten • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population

Studie	Operationalisierung
	• Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Funktion der oberen Extremitäten / körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Transfer/Basismobilität" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Sport/körperliche Funktionsfähigkeit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Schmerz/Wohlbefinden" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population • Standardisierte Werte für die PODCI-Subskala "Zufriedenheit" als Veränderung von Baseline zu Woche 72 – ITT-Population mittels MMRM Methode ohne Imputation (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts PODCI ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im PODCI mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verbessern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im PODCI um die MCID von 15 % verbessern (zu Woche 72)*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,93 [0,326; 2,655] 0,9012	0,92 [0,296; 2,891] 0,9013	-0,01 [-0,090; 0,078] 0,9023
Ja (%) Nein (%)	9 (8 %) 109 (92 %)	5 (8 %) 56 (92 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*					

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im PODCI mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verbessern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im PODCI um die MCID von 15 % verbessern (zu Woche 72)*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,29 [0,258; 6,468] 0,7677	1,31 [0,246; 6,932] 0,7673	0,01 [-0,048; 0,067] 0,7572
Ja (%) Nein (%)	5 (4 %) 113 (96 %)	2 (3 %) 59 (97 %)			

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich im PODCI zu Woche 72 mindestens um 15 % (15 Punkte) verbessern, zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im PODCI mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im PODCI um die MCID von 15 % verschlechtern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,84 [0,505; 1,434] 0,5172	0,78 [0,379; 1,620] 0,4951	-0,05 [-0,188; 0,089] 0,4795
Ja (%) Nein (%)	29 (25 %) 89 (75 %)	18 (30 %) 43 (70 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Anteil der Patienten, die sich im PODCI mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) verschlechtern (zu Woche 72) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population mit non-Responder Imputation (Sensitivitätsanalyse)

EPIDYS ITT Sensitivitätsanalyse	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten, die sich im PODCI um die MCID von 15 % verschlechtern (zu Woche 72)					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	0,68 [0,375; 1,249] 0,2056	0,58 [0,262; 1,284] 0,1741	-0,08 [-0,215; 0,046] 0,2423
Ja (%) Nein (%)	21 (18 %) 97 (82 %)	16 (26 %) 45 (74 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die sich im PODCI zu Woche 72 mindestens um 15 % (15 Punkte) verschlechtern zeigen für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse mit non-Responder Imputation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Sicherheit (inkl. Überleben) – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Todesfälle (Mortalität)

Tabelle 4-80: Operationalisierung der Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Für die Bestimmung der Gesamtmortalität in den einzelnen Behandlungsgruppen wurden alle Todesfälle, die im Zeitraum von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den Patienten/den Eltern/den gesetzlichen Vertretern und bis zur Follow-up Visite auftritt, unabhängig von der Todesursache und der Korrelation zum Studienmedikament, erfasst. Patientenpopulationen: • **Sicherheitspopulation:** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben • **Sicherheitspopulation der Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben • **Sicherheitspopulation der *Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Erhebungszeitraum: • Von der Unterschrift der Einwilligungserklärung bis zur Nachuntersuchung bei Studienende Statistische Methoden: Alle Analysen der Sicherheit wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten einschließlich der Nachbeobachtungsphase durchgeführt. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Im Dossier dargestellt als: • Anzahl der Todesfälle
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts Anzahl der Todesfälle ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Während der gesamten Studie EPIDYS traten keine Todesfälle auf.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3.2 UE und Therapieabbrüche

Tabelle 4-82: Operationalisierung von UE und Therapieabbrüchen

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Als UE wurden alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die nicht zwingend kausal mit dem Studienmedikament zusammenhängen mussten, gezählt. Medizinische Zustände, die bereits vor Studienstart bestanden, wurden nur als UE gewertet, wenn sie sich nach Einnahme des Studienmedikaments verschlechterten. Abnormale Laborbefunde oder Testergebnisse waren nur UE, wenn sie klinische Anzeichen oder Symptome induzierten, klinisch signifikant waren oder eine Behandlung erforderten. SUE wurden wie folgt definiert: • Tödlich (resultiert im Todesfall) • Lebensbedrohlich (bezogen auf den Zeitpunkt des Eintretens des Ereignisses, nicht auf Ereignisse, die in anderen Schweregraden hypothetisch lebensbedrohlich sind) • Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich • Anhaltende / erhebliche Beeinträchtigung oder Behinderung • Angeborene Anomalie oder Geburtsfehler • Medizinisch signifikantes Ereignis oder Erfordernis eines medizinischen Eingriffs, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern (vermutete Übertragung infektiöser Erreger durch das Studienmedikament wurden als medizinisch signifikantes Ereignis eingeschlossen) Weitere wichtige medizinische Ereignisse, welche nicht direkt lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder zu einem Krankenhausaufenthalt führten, wurden als SUE betrachtet, wenn sie den Patienten gefährdeten und /oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um Auswirkungen zu verhindern, die als SUE definiert wurden. Dabei war ein vorausgeplanter Krankenhausaufenthalt kein SUE. Die UE wurden nach MedDRA Version 24.1 codiert und der Schweregrad der UE wurde nach der 5-Punkte-Skala der CTCAE Version 4.03 (siehe Tabelle 4-6) bewertet [67]. <u>Patientenpopulationen:</u> • **Sicherheitspopulation:** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben • **Sicherheitspopulation der Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben • **Sicherheitspopulation der *Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. <u>Erhebungszeitraum:</u> Alle UE wurden zu jeder unten genannten Visiten rückblickend zur vorherigen Visite erfasst. Trat ein SUE auf, so musste dies innerhalb von 24 Stunden dem Sponsor mitgeteilt werden. • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 4, 7, 9 bis 14 (Woche 1, Woche 4, Woche 8 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) • **Nachuntersuchung:** Visite 16 (+/- 7 Tage von letzter Dosis) <u>Statistische Methoden:</u> Alle Analysen der Sicherheit wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten

Studie	Operationalisierung
	einschließlich der Nachbeobachtungsphase durchgeführt. Die ARR wurde basierend auf der Vierfeldertafel berechnet und der exakte Test nach Fisher verwendet. Das OR und RR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert basieren auf logistischen Regressionen adjustiert nach begleitender Corticosteroid-Behandlung, Alter zu Baseline und Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT und 6MWT. Wenn das Modell nicht konvergiert, wurde die Wald Methode für alle drei Effektschätzer, KI und p-Werte verwendet. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE (jeglicher Schweregrad) o Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei mindestens 10 % ODER 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Arm aufgetreten sind • Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE o Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % ODER 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Arm aufgetreten sind • Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE o Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT die bei mindestens 10 % ODER 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Arm aufgetreten sind • Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE • Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT die bei mindestens 5 % ODER 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Arm aufgetreten sind [1]Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE o Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT die bei mindestens 5 % ODER 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Arm aufgetreten sind [1] • Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE o Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Sicherheit analysiert ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalyse) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
1: Es traten keine schweren UE und SUE (SOC/PT) bei mindestens 5 % ODER 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Arm auf. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts UE und Therapieabbrüche ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE, Therapieabbrüche und anthropometrische Daten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,02 [0,945; 1,107] 0,5844	1,42 [0,328; 5,591] 0,6210	0,01 [-0,059; 0,088] 0,7366
Ja (%) Nein (%)	112 (95 %) 6 (5 %)	57 (93 %) 4 (7 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Das Ergebnis für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**62 (53 %)**	**40 (66 %)**	**0,80 [0,608; 1,054] 0,1105**	**0,57 [0,288; 1,098] 0,0966**	**-0,13 [-0,280; 0,019] 0,1121**
Nasopharyngitis (PT)	31 (26 %)	19 (31 %)	0,78 [0,472; 1,324] 0,3532	0,71 [0,348; 1,455] 0,3430	-0,05 [-0,190; 0,092] 0,4884
Rhinitis (PT)	6 (5 %)	7 (11 %)	0,44 [0,130; 1,427] 0,1698	0,39 [0,103; 1,368] 0,1395	-0,06 [-0,153; 0,025] 0,1358
Infektion der oberen Atemwege (PT)*	7 (6 %)	8 (13 %)	0,45 [0,172; 1,189] 0,1074	0,42 [0,144; 1,213] 0,1084	-0,07 [-0,167; 0,023] 0,1379
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)*	**20 (17 %)**	**0 (0 %)**	**21,36 [1,314; 347,284] 0,0311**	**25,60 [1,521; 430,947] 0,0242**	**0,17 [0,102; 0,237] < 0,0001**
Thrombozytopenie (PT)*	19 (16 %)	0 (0 %)	20,32 [1,248; 330,913] 0,0341	24,11 [1,430; 406,468] 0,0270	0,16 [0,095; 0,227] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)*	**21 (18 %)**	**3 (5 %)**	**3,62 [1,124; 11,654] 0,0309**	**4,19 [1,196; 14,649] 0,0249**	**0,13 [0,041; 0,217] 0,0041**
Hypertriglyzeridämie (PT)*	14 (12 %)	1 (2 %)	7,24 [0,975; 53,749] 0,0526	8,08 [1,036; 62,960] 0,0458	0,10 [0,036; 0,169] 0,0026
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	**11 (9 %)**	**4 (7 %)**	**1,40 [0,433; 5,496] 0,5966**	**1,47 [0,430; 6,024] 0,5561**	**0,03 [-0,054; 0,109] 0,7767**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**31 (26 %)**	**17 (28 %)**	**0,95 [0,556; 1,650] 0,8400**	**0,93 [0,449; 1,959] 0,8436**	**-0,02 [-0,154; 0,122] 0,8596**

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Kopfschmerzen (PT)	28 (24 %)	14 (23 %)	1,05 [0,586; 1,932] 0,8843	1,06 [0,497; 2,351] 0,8749	0,01 [-0,123; 0,138] 1,0000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**32 (27 %)**	**15 (25 %)**	**1,25 [0,727; 2,235] 0,4280**	**1,40 [0,656; 3,094] 0,3967**	**0,03 [-0,109; 0,160] 0,8580**
Husten (PT)	13 (11 %)	9 (15 %)	0,75 [0,345; 1,662] 0,4628	0,67 [0,239; 1,910] 0,4385	-0,04 [-0,143; 0,068] 0,4793
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**79 (67 %)**	**29 (48 %)**	**1,49 [1,126; 1,983] 0,0067**	**2,63 [1,351; 5,218] 0,0049**	**0,19 [0,043; 0,345] 0,0155**
Abdominalschmerz (PT)	25 (21 %)	9 (15 %)	1,56 [0,775; 3,372] 0,2341	1,74 [0,743; 4,390] 0,2186	0,06 [-0,051; 0,180] 0,3236
Schmerzen Oberbauch (PT)	17 (14 %)	7 (11 %)	1,39 [0,603; 3,551] 0,4587	1,48 [0,575; 4,180] 0,4341	0,03 [-0,073; 0,131] 0,6504
Diarrhö (PT)	43 (36 %)	11 (18 %)	2,15 [1,233; 4,012] 0,0111	2,93 [1,376; 6,692] 0,0073	0,18 [0,054; 0,314] 0,0156
Erbrechen (PT)	34 (29 %)	8 (13 %)	2,56 [1,345; 5,319] 0,0075	3,59 [1,513; 9,539] 0,0060	0,16 [0,039; 0,275] 0,0248
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**26 (22 %)**	**10 (16 %)**	**1,43 [0,733; 2,997] 0,3136**	**1,59 [0,702; 3,816] 0,2821**	**0,06 [-0,063; 0,176] 0,4349**
Ausschlag (PT)	11 (9 %)	1 (2 %)	5,90 [1,129; 105,301] 0,0913	6,74 [1,206; 126,931] 0,0758	0,08 [0,015; 0,138] 0,0612
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	**34 (29 %)**	**21 (34 %)**	**0,89 [0,552; 1,457] 0,6364**	**0,84 [0,421; 1,720] 0,6376**	**-0,06 [-0,201; 0,088] 0,4953**

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Knochenerkrankungen (SOC)					
Arthralgie (PT)*	10 (8 %)	1 (2 %)	5,17 [0,677; 39,450] 0,1130	5,56 [0,694; 44,456] 0,1059	0,07 [0,009; 0,128] 0,0242
Rückenschmerzen (PT)	6 (5 %)	8 (13 %)	0,38 [0,129; 1,054] 0,0698	0,34 [0,088; 1,183] 0,0955	-0,08 [-0,174; 0,013] 0,0776
Myalgie (PT)	11 (9 %)	2 (3 %)	3,11 [0,803; 20,247] 0,1493	3,50 [0,832; 24,374] 0,1275	0,06 [-0,008; 0,129] 0,2237
Schmerz in einer Extremität (PT)*	8 (7 %)	7 (11 %)	0,59 [0,225; 1,552] 0,2895	0,56 [0,193; 1,628] 0,2915	-0,05 [-0,139; 0,045] 0,3216
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**31 (26 %)**	**12 (20 %)**	**1,40 [0,770; 2,678] 0,2885**	**1,62 [0,745; 3,733] 0,2353**	**0,07 [-0,062; 0,193] 0,3614**
Fieber (PT)	15 (13 %)	5 (8 %)	1,58 [0,615; 4,728] 0,3712	1,91 [0,633; 6,684] 0,2752	0,05 [-0,046; 0,137] 0,4576
Untersuchungen (SOC)	**51 (43 %)**	**9 (15 %)**	**3,06 [1,743; 5,793] 0,0003**	**4,78 [2,187; 11,471] 0,0002**	**0,28 [0,159; 0,411] 0,0001**
Triglyzeride im Blut erhöht (PT)	14 (12 %)	3 (5 %)	2,26 [0,692; 10,414] 0,2238	2,48 [0,728; 11,567] 0,1832	0,07 [-0,010; 0,149] 0,1808
Thrombozytenzahl vermindert (PT)*	21 (18 %)	0 (0 %)	22,40 [1,380; 363,656] 0,0285	27,12 [1,614; 455,932] 0,0217	0,18 [0,109; 0,247] < 0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**37 (31 %)**	**19 (31 %)**	**1,11 [0,693; 1,814] 0,6743**	**1,15 [0,573; 2,353] 0,7000**	**0,00 [-0,141; 0,145] 1,0000**

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Kontusion (PT)*	11 (9 %)	3 (5 %)	1,90 [0,549; 6,541] 0,3162	1,99 [0,533; 7,410] 0,3107	0,04 [-0,031; 0,120] 0,2556
Sturz (PT)	15 (13 %)	13 (21 %)	0,69 [0,342; 1,395] 0,2914	0,60 [0,251; 1,463] 0,2565	-0,09 [-0,205; 0,033] 0,1917

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Die Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT zeigen jeweils statistisch signifikante Behandlungsunterschiede für die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC), Thrombozytopenie (PT), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Diarrhö (PT), Erbrechen (PT), Untersuchungen (SOC) und Thrombozytenzahl vermindert (PT) zuungunsten von Givinostat.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,03 [0,939; 1,128] 0,5468	1,42 [0,399; 4,670] 0,5678	0,01 [-0,068; 0,097] 0,7656
Ja (%) Nein (%)	110 (93 %) 8 (7 %)	56 (92 %) 5 (8 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Das Ergebnis für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**59 (50 %)**	**38 (62 %)**	**0,80 [0,598; 1,070] 0,1293**	**0,59 [0,300; 1,128] 0,1135**	**-0,12 [-0,274; 0,028] 0,1542**
Nasopharyngitis (PT)	31 (26 %)	19 (31 %)	0,78 [0,472; 1,324] 0,3532	0,71 [0,348; 1,455] 0,3430	-0,05 [-0,190; 0,092] 0,4884
Rhinitis (PT)	6 (5 %)	7 (11 %)	0,44 [0,130; 1,427] 0,1698	0,39 [0,103; 1,368] 0,1395	-0,06 [-0,153; 0,025] 0,1358
Infektion der oberen Atemwege (PT)*	6 (5 %)	8 (13 %)	0,39 [0,141; 1,067] 0,0662	0,35 [0,117; 1,075] 0,0664	-0,08 [-0,174; 0,013] 0,0921
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)*	**17 (14 %)**	**0 (0 %)**	**18,24 [1,115; 298,173] 0,0414**	**21,21 [1,253; 358,970] 0,0340**	**0,14 [0,081; 0,207] < 0,0001**
Thrombozytopenie (PT)*	16 (14 %)	0 (0 %)	17,19 [1,049; 281,804] 0,0458	19,80 [1,167; 335,922] 0,0384	0,14 [0,074; 0,197] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)*	**17 (14 %)**	**3 (5 %)**	**2,93 [0,893; 9,608] 0,0758**	**3,25 [0,915; 11,578] 0,0680**	**0,09 [0,011; 0,178] 0,0256**
Hypertriglyzeridämie (PT)*	11 (9 %)	1 (2 %)	5,69 [0,752; 43,023] 0,0920	6,17 [0,777; 48,950] 0,0848	0,08 [0,015; 0,138] 0,0141
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**30 (25 %)**	**17 (28 %)**	**0,92 [0,541; 1,618] 0,7776**	**0,90 [0,434; 1,899] 0,7766**	**-0,02 [-0,162; 0,113] 0,7236**
Kopfschmerzen (PT)	27 (23 %)	14 (23 %)	1,02 [0,566; 1,887] 0,9573	1,02 [0,477; 2,262] 0,9540	-0,00 [-0,131; 0,129] 1,0000

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**32 (27 %)**	**14 (23 %)**	**1,36 [0,778; 2,462] 0,2970**	**1,57 [0,728; 3,568] 0,2608**	**0,04 [-0,091; 0,174] 0,5923**
Husten (PT)	13 (11 %)	7 (11 %)	1,00 [0,446; 2,371] 1,0000	0,99 [0,333; 3,189] 0,9889	-0,00 [-0,103; 0,093] 1,0000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**76 (64 %)**	**28 (46 %)**	**1,46 [1,094; 1,977] 0,0126**	**2,46 [1,268; 4,874] 0,0085**	**0,19 [0,033; 0,337] 0,0249**
Abdominalschmerz (PT)	22 (19 %)	9 (15 %)	1,29 [0,629; 2,832] 0,5037	1,38 [0,578; 3,506] 0,4842	0,04 [-0,074; 0,152] 0,6773
Schmerzen Oberbauch (PT)	16 (14 %)	6 (10 %)	1,54 [0,630; 4,254] 0,3701	1,65 [0,612; 5,043] 0,3429	0,04 [-0,060; 0,134] 0,6321
Diarrhö (PT)	39 (33 %)	11 (18 %)	1,88 [1,064; 3,525] 0,0393	2,34 [1,103; 5,298] 0,0323	0,15 [0,022; 0,279] 0,0363
Erbrechen (PT)	31 (26 %)	8 (13 %)	2,37 [1,229; 5,002] 0,0158	3,27 [1,348; 8,836] 0,0127	0,13 [0,015; 0,248] 0,0556
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**24 (20 %)**	**9 (15 %)**	**1,47 [0,726; 3,230] 0,3055**	**1,64 [0,698; 4,128] 0,2724**	**0,06 [-0,059; 0,171] 0,4204**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**33 (28 %)**	**16 (26 %)**	**1,15 [0,678; 1,999] 0,6183**	**1,24 [0,595; 2,649] 0,5768**	**0,02 [-0,120; 0,154] 0,8610**
Arthralgie (PT)*	10 (8 %)	1 (2 %)	5,17 [0,677; 39,450] 0,1130	5,56 [0,694; 44,456] 0,1059	0,07 [0,009; 0,128] 0,0242

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Rückenschmerzen (PT)	6 (5 %)	7 (11 %)	0,45 [0,147; 1,294] 0,1428	0,41 [0,106; 1,485] 0,1772	-0,06 [-0,153; 0,025] 0,1358
Myalgie (PT)*	10 (8 %)	2 (3 %)	2,58 [0,585; 11,427] 0,2122	2,73 [0,579; 12,882] 0,2057	0,05 [-0,015; 0,119] 0,1300
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**30 (25 %)**	**10 (16 %)**	**1,63 [0,857; 3,349] 0,1554**	**2,02 [0,885; 4,968] 0,1066**	**0,09 [-0,031; 0,212] 0,1897**
Fieber (PT)	14 (12 %)	4 (7 %)	1,83 [0,717; 5,523] 0,2386	2,45 [0,728; 10,126] 0,1734	0,05 [-0,032; 0,138] 0,3068
Untersuchungen (SOC)	**45 (38 %)**	**7 (11 %)**	**3,42 [1,796; 7,294] 0,0006**	**5,01 [2,169; 13,160] 0,0004**	**0,27 [0,148; 0,385] 0,0001**
Triglyzeride im Blut erhöht (PT)	10 (8 %)	3 (5 %)	1,62 [0,475; 7,443] 0,4745	1,72 [0,471; 8,243] 0,4429	0,04 [-0,038; 0,110] 0,5470
Thrombozytenzahl vermindert (PT)*	20 (17 %)	0 (0 %)	21,36 [1,314; 347,284] 0,0311	25,60 [1,521; 430,947] 0,0242	0,17 [0,102; 0,237] < 0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**33 (28 %)**	**19 (31 %)**	**0,99 [0,607; 1,656] 0,9748**	**0,98 [0,484; 2,007] 0,9456**	**-0,03 [-0,173; 0,110] 0,7289**
Kontusion (PT)*	11 (9 %)	3 (5 %)	1,90 [0,549; 6,541] 0,3162	1,99 [0,533; 7,410] 0,3107	0,04 [-0,031; 0,120] 0,2556
Sturz (PT)	14 (12 %)	12 (20 %)	0,69 [0,334; 1,465] 0,3305	0,63 [0,259; 1,557] 0,3086	-0,08 [-0,194; 0,037] 0,1823

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Die Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC), Thrombozytopenie (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Diarrhö (PT), Erbrechen (PT), Untersuchungen (SOC) und Thrombozytenzahl vermindert (PT) zuungunsten von Givinostat.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	1,30 [0,803; 2,172] 0,3000	1,47 [0,724; 3,056] 0,2960	0,06 [-0,081; 0,202] 0,4990
Ja (%) Nein (%)	40 (34 %) 78 (66 %)	17 (28 %) 44 (72 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Das Ergebnis für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**12 (10 %)**	**3 (5 %)**	**3,47 [0,991; 17,128] 0,0780**	**4,38 [1,134; 23,389] 0,0498**	**0,05 [-0,024; 0,129] 0,2703**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)*	**5 (4 %)**	**7 (11 %)**	**0,37 [0,122; 1,115] 0,0769**	**0,34 [0,104; 1,125] 0,0769**	**-0,07 [-0,160; 0,015] 0,1062**

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Die Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	2,58 [0,309; 21,635] 0,3878	2,65 [0,303; 23,246] 0,3844	0,03 [-0,022; 0,074] 0,2961
Ja (%) Nein (%)	5 (4 %) 113 (96 %)	1 (2 %) 60 (98 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*					

Das Ergebnis für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	2,07 [0,453; 9,439] 0,3541	2,15 [0,441; 10,431] 0,3497	0,04 [-0,029; 0,099] 0,2849
Ja (%) Nein (%)	8 (7 %) 110 (93 %)	2 (3 %) 59 (97 %)			
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. **: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*					

Das Ergebnis für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Givinostat vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Givinostat	**Placebo**			
N	**118**	**61**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE*					
n (%)	118 (100 %)	61 (100 %)	4,69 [0,257; 85,696] 0,3014	4,83 [0,256; 91,269] 0,2972	0,03 [0,001; 0,067] 0,0415
Ja (%) Nein (%)	4 (3 %) 114 (97 %)	0 (0 %) 61 (100 %)			

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Das Ergebnis für die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**	
	Givinostat	**Placebo**
N	**118**	**61**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – deskriptive Darstellung, n (%)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)*	**1 (1 %)**	**0 (0 %)**
Hypertriglyzeridämie (PT)*	1 (1 %)	0 (0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)*	**2 (2 %)**	**0 (0 %)**
Abdominalschmerz (PT)*	1 (1 %)	0 (0 %)
Diarrhö (PT)*	1 (1 %)	0 (0 %)
Untersuchungen (SOC)*	**1 (1 %)**	**0 (0 %)**
Triglyzeride im Blut erhöht (PT)*	1 (1 %)	0 (0 %)

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3.3 Anthropometrische Daten (ergänzend dargestellt)

Tabelle 4-94: Operationalisierung von anthropometrischen Daten

Studie	Operationalisierung
EPIDYS	Das Gewicht und die Körpergröße wurden als Sicherheitsendpunkte erfasst. Basierend darauf wurde der BMI gemäß folgender Formel berechnet: $\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [cm]} \div 100)^2}$ Patientenpopulationen: • **Sicherheitspopulation:** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben • **Sicherheitspopulation der Subpopulation „Europa“:** Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa oder Israel behandelt wurden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben • **Sicherheitspopulation der *Target-Population*:** Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline zwischen > 5 % und ≤ 30 %. Wenn der *M. vastus lateralis* MFF zur Baseline eines Patienten fehlte oder nicht zugeordnet werden konnte, wurde der Patient nicht der *Target-Population* zugewiesen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Erhebungszeitraum Gewicht: • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Randomisierungs-Visite:** Visite 3 (Woche 0) • **Studien-Visiten:** Visite 4, 7 und Visite 9 bis 14 (Woche 1, Woche 4, Woche 8 bis Woche 60) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Erhebungszeitraum Körpergröße: • **Screening-Visite:** Visite 1 • **Studien-Visiten:** Visite 11 und Visite 13 (Woche 24 und Woche 48) • **EOS / vorzeitiger Ausstieg:** Visite 15 (Woche 72) Statistische Methoden: Alle Analysen der Sicherheit wurden nach der Behandlungsphase von 18 Monaten durchgeführt. Mittels ANCOVA wurde die mittlere Veränderung der anthropometrischen Daten in der ITT-, Ziel- und Europapopulation analysiert. Dabei war die Veränderung der anthropometrischen Daten zwischen Baseline und 18 Monaten die abhängige Variable, während die Baseline-Werte von 4SC, RFTF, 10 MWT, 6MWT und das Patientenalter zum Studienstart als unabhängige Kovariaten im Modell mit aufgenommen und die randomisierte Behandlungsgruppe sowie die begleitende Corticosteroid-Behandlung als unabhängige Klassifikationsfaktoren einbezogen wurden. Für Placebo und Givinostat-Gruppe wurde der LSM und das dazugehörige 95 %-KI geschätzt. Der Therapieeffekt wurde durch die Differenz der LSM von der Givinostat- und Placebo-Gruppe quantifiziert und zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben. Basierend auf den LSM wurde Hedges’ g mit dem zugehörigen 95 %-KI bestimmt. Fehlende Werte wurden für diesen Endpunkt nicht imputiert. Für die Analyse der anthropometrischen Daten wurde daher ausschließlich die *post hoc* definierte Sensitivitätsanalyse gemäß den Anforderungen von G-BA und IQWiG durchgeführt. Dabei wurde die MMRM-Methode ohne Imputation unter Einbeziehung der Messwerte aller präspezifizierter Erhebungszeitpunkte angewendet. Das Model wurde analog zu den Hauptanalysen der Morbiditätsendpunkte stratifiziert und adjustiert.

Studie	Operationalisierung
	Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gewicht (kg) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population • Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population • BMI (kg/m^2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Anthropometrische Daten analysiert ohne die Kovariaten Zeit für 4SC, Zeit für Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF), die Gehfähigkeit mittels 10 MWT und die Gehfähigkeit mittels 6MWT zu Baseline (Sensitivitätsanalysen) Die Ergebnisse für die *Target-Population* und die Subpopulation „Europa“ werden ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunkts anthropometrische Daten ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE, Therapieabbrüche und AESI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Gewicht (kg) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Change from Baseline: Gewicht			
Baseline			
n/N (%)	118/118 (100)	61/61 (100)	-
MW (SD)	31,22 (8,885)	32,58 (10,752)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	-
MW (SD)	33,96 (9,739)	37,49 (12,000)	
Veränderung zu Woche 1			
n/N (%)	114/118 (97)	60/61 (98)	LS MD -0,06 [-0,702; 0,590] 0,8646 Hedges' g -0,03 [-0,340; 0,285]
MW (SD)	0,02 (0,650)	0,25 (0,538)	
LS MW (SE)	0,11 (0,191)	0,17 (0,265)	
95 %-KI	[-0,264; 0,488]	[-0,353; 0,689]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	112/118 (95)	59/61 (97)	LS MD -0,38 [-1,025; 0,274] 0,2569 Hedges' g -0,18 [-0,499; 0,133]
MW (SD)	0,02 (0,716)	0,49 (0,825)	
LS MW (SE)	0,06 (0,192)	0,43 (0,267)	
95 %-KI	[-0,323; 0,433]	[-0,094; 0,954]	
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	112/118 (95)	56/61 (92)	LS MD -0,72 [-1,381; -0,068] 0,0307 Hedges' g
MW (SD)	-0,02 (0,935)	0,83 (1,038)	
LS MW (SE)	0,04 (0,192)	0,77 (0,271)	
95 %-KI	[-0,333; 0,423]	[0,236; 1,301]	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
			-0,35 [-0,677; -0,031]
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	112/118 (95)	58/61 (95)	LS MD -0,89 [-1,542; -0,239] 0,0075 Hedges' g -0,43 [-0,755; -0,114]
MW (SD)	0,14 (1,044)	1,14 (1,290)	
LS MW (SE)	0,21 (0,193)	1,10 (0,268)	
95 %-KI	[-0,168; 0,588]	[0,573; 1,627]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	LS MD -1,26 [-1,916; -0,608] 0,0002 Hedges' g -0,62 [-0,943; -0,292]
MW (SD)	0,48 (1,537)	1,86 (1,995)	
LS MW (SE)	0,52 (0,194)	1,78 (0,268)	
95 %-KI	[0,137; 0,899]	[1,253; 2,306]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	109/118 (92)	55/61 (90)	LS MD -1,43 [-2,096; -0,774] < 0,0001 Hedges' g -0,70 [-1,038; -0,371]
MW (SD)	0,89 (1,891)	2,43 (2,254)	
LS MW (SE)	0,90 (0,194)	2,34 (0,273)	
95 %-KI	[0,522; 1,285]	[1,802; 2,874]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	101/118 (86)	54/61 (89)	LS MD -1,59 [-2,258; -0,918] < 0,0001 Hedges' g -0,79 [-1,129; -0,445]
MW (SD)	1,54 (2,465)	3,25 (2,670)	
LS MW (SE)	1,59 (0,199)	3,17 (0,275)	
95 %-KI	[1,194; 1,977]	[2,635; 3,713]	
Veränderung zu Woche 60			
n/N (%)	102/118 (86)	54/61 (89)	LS MD -1,48 [-2,144; -0,806]
MW (SD)	2,14 (3,106)	3,64 (3,410)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
LS MW (SE)	2,15 (0,199)	3,63 (0,275)	< 0,0001
95 %-KI	[1,763; 2,543]	[3,089; 4,168]	Hedges' g -0,73 [-1,070; -0,391]
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	111/118 (94)	58/61 (95)	LS MD -1,67 [-2,325; -1,020] < 0,0001
MW (SD)	2,97 (3,642)	4,68 (3,858)	
LS MW (SE)	2,97 (0,193)	4,64 (0,268)	
95 %-KI	[2,591; 3,350]	[4,116; 5,170]	Hedges' g -0,82 [-1,147; -0,488]
SMD basiert auf LS MW *Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.*			

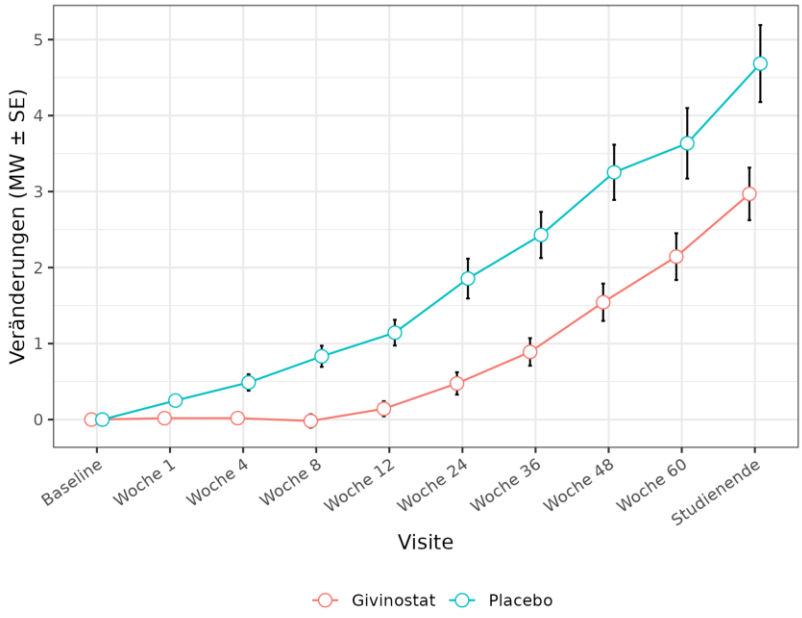


Abbildung 4-16: Gewicht (kg) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Die Ergebnisse für das Gewicht (kg) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigen eine statistisch signifikant geringere Zunahme des Körpergewichts unter Behandlung mit Givinostat gegenüber Placebo.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheitspopulation

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Change from Baseline: Körpergröße			
Baseline			
n/N (%)	116/118 (98)	59/61 (97)	-
MW (SD)	125,09 (7,983)	126,81 (9,913)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	-
MW (SD)	129,01 (7,714)	131,33 (10,433)	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	53/61 (87)	LS MD -0,33 [-1,093; 0,435] 0,3976 Hedges' g -0,14 [-0,473; 0,187]
MW (SD)	1,64 (1,669)	1,85 (1,562)	
LS MW (SE)	1,51 (0,222)	1,84 (0,314)	
95 %-KI	[1,070; 1,945]	[1,219; 2,454]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	100/118 (85)	54/61 (89)	LS MD -0,43 [-1,193; 0,340] 0,2743 Hedges' g -0,19 [-0,518; 0,145]
MW (SD)	2,80 (2,366)	3,02 (2,185)	
LS MW (SE)	2,59 (0,226)	3,02 (0,312)	
95 %-KI	[2,150; 3,039]	[2,406; 3,636]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	LS MD -0,58 [-1,330; 0,174] 0,1310 Hedges' g -0,25 [-0,568; 0,071]
MW (SD)	3,82 (3,229)	4,29 (3,146)	
LS MW (SE)	3,81 (0,221)	4,38 (0,307)	
95 %-KI	[3,371; 4,240]	[3,779; 4,989]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

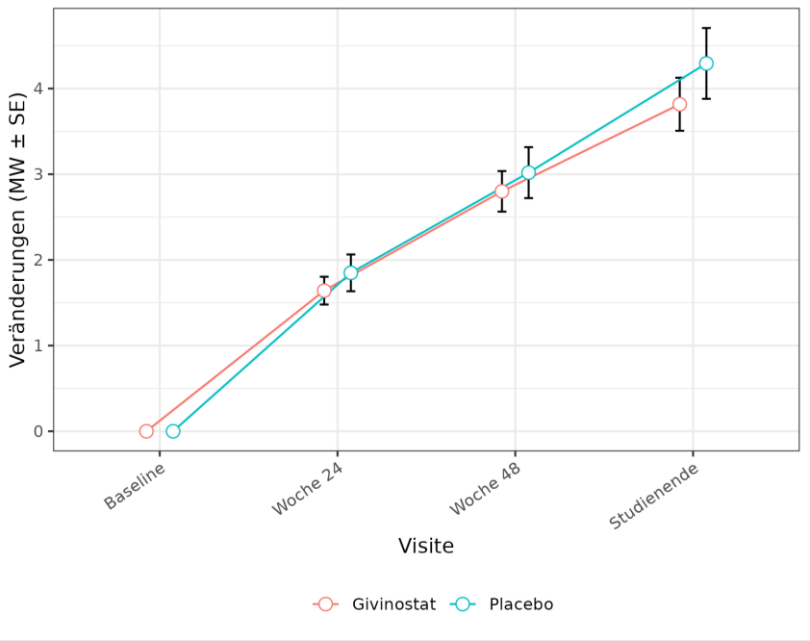


Abbildung 4-17: Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Die Ergebnisse für die Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Givinostat und Placebo.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den BMI (kg/m^2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Change from Baseline: BMI			
Baseline			
n/N (%)	116/118 (98)	59/61 (97)	-
MW (SD)	21,59 (4,769)	23,09 (5,355)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	-
MW (SD)	20,15 (4,612)	21,43 (5,083)	

EPIDYS Sicherheitspopulation	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
N	**118**	**61**	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	106/118 (90)	53/61 (87)	LS MD 0,02 [-0,218; 0,262] 0,8561 Hedges' g 0,03 [-0,299; 0,360]
MW (SD)	-0,52 (0,551)	-0,60 (0,488)	
LS MW (SE)	-0,51 (0,070)	-0,53 (0,099)	
95 %-KI	[-0,646; -0,371]	[-0,725; -0,337]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	100/118 (85)	54/61 (89)	LS MD 0,07 [-0,176; 0,306] 0,5953 Hedges' g 0,09 [-0,240; 0,422]
MW (SD)	-0,89 (0,800)	-0,99 (0,766)	
LS MW (SE)	-0,86 (0,071)	-0,93 (0,098)	
95 %-KI	[-1,003; -0,723]	[-1,121; -0,735]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	109/118 (92)	58/61 (95)	LS MD 0,15 [-0,090; 0,382] 0,2236 Hedges' g 0,20 [-0,119; 0,520]
MW (SD)	-1,24 (1,073)	-1,45 (1,077)	
LS MW (SE)	-1,27 (0,069)	-1,42 (0,096)	
95 %-KI	[-1,406; -1,133]	[-1,605; -1,226]	

SMD basiert auf LS MW
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

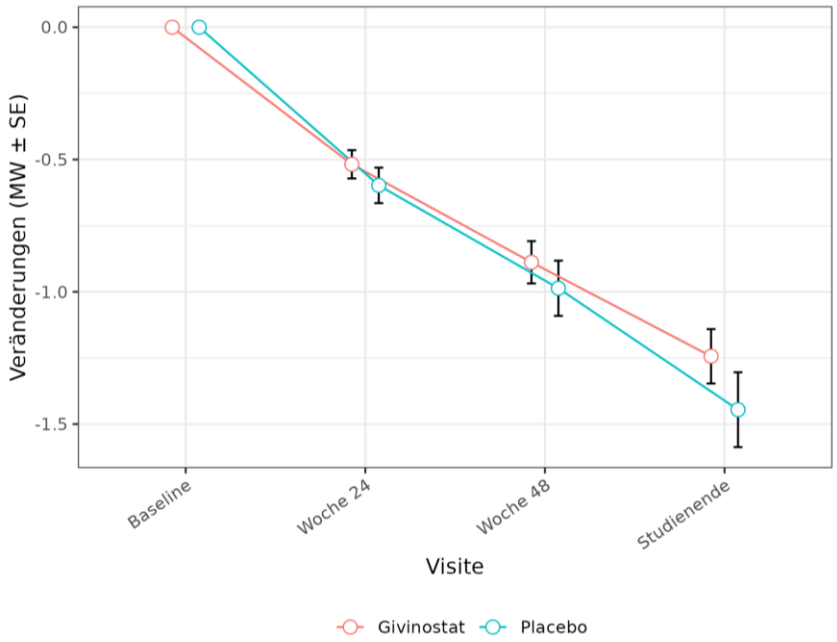


Abbildung 4-18: BMI (kg/m2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – ITT-Population

Die Ergebnisse für den BMI (kg/m^2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Givinostat und Placebo.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

Für die EPIDYS-Studie wurden sowohl die präspezifizierten Subgruppenanalysen für die Effektmodifikatoren Alter, DMD-Mutation, *LTBP4*-Genotyp, *SPP1*-Genotyp, Gesamt-Compliance, gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) und Startdosis als auch *post hoc* bestimmte Subgruppenanalysen für die Effektmodifikatoren Abstammung, Land und begleitende Corticosteroid-Behandlung durchgeführt.

Tabelle 4-99: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt EPIDYS	**Abstammung**	**Land**	**Alter**	**Gesamt-Compliance**	**Gewichts-ad-justierte Expositio n (mg/kg)**	**Startdosis**	**DMD-Mutation**	***LTBP4*-Genotyp**	***SPP1*-Genotyp**	**Begleitende Glukokortikoid Behandlung**
Morbidität										
Morbidität – motorische Endpunkte										
Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA)	○	○	●	●	●	●	●	●	●	○
Treppensteigen (4SC)	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Gehfähigkeit mittels 10 MWT	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Gehfähigkeit mittels 6MWT	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Verlust der Gehfähigkeit (LOA)	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS)	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Morbidität – Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD										
Muskelfettanteil (MFF) über MRT/MRS	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
PODCI	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Sicherheit (inkl. Überleben)										
Todesfälle[1]	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○

Endpunkt EPIDYS	**Abstammung**	**Land**	**Alter**	**Gesamt-Compliance**	**Gewichts-ad-justierte Expositon (mg/kg)**	**Startdosis**	**DMD-Mutation**	***LTBP4*-Genotyp**	***SPP1*-Genotyp**	**Begleitende Glukokortikoid Behandlung**
UE	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
SUE	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Therapieabbrüche	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○
Anthropometrische Merkmale	○	○	●	●	●.	●	●	●	●	○

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse.

[1]: Es traten keine Todesfälle auf.

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-100 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Gemäß den Anforderungen des G-BA für Subgruppenanalysen sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Für binäre Ereignisse sollen Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wenn in mindestens einer der Subgruppen des Merkmals mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Für die untersuchten Effektmodifikatoren DMD-Mutation, *SPP1*-Genotyp, Gesamt-Compliance, Abstammung, Land und begleitende Corticosteroid-Behandlung erfüllten die Subgruppenanalysen diese Kriterien nicht und werden daher im Folgenden nicht dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für EPIDYS

Endpunkt EPIDYS	**Altersgruppe**	**Gewichts-adjustierte Exposition (mg/kg)**	**Startdosis**	***LTBP4*-Genotyp**
Morbidität				
Morbidität – motorische Endpunkte				
Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA)				
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern	0,7484	0,5407	0,6374	0,3458
Treppensteigen (4SC)				
4SC - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verbessern	0,8492	0,2920	0,5986	0,5945
4SC - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verschlechtern	0,5273	0,9043	0,5595	0,6289
4SC - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,14 Stufen/s verbessern	**0,0415**	0,7804	0,5145	0,5714
4SC - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechtern	0,9235	0,8550	0,3529	0,3635
Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)				
RFTF - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 2,5 s verbessern	0,9800	0,6670	NB	NB
RFTF - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 2,5 s verschlechtern	0,5602	0,9409	0,8953	0,1640
RFTF - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbessern	0,3798	0,7524	0,4089	0,2168
RFTF - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechtern	0,3025	0,5843	0,8512	0,1182
Gehfähigkeit mittels 10 MWT				
Zeit für den 10 MWT: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verbessern	0,4535	0,9526	0,6935	0,3223
Zeit für den 10 MWT: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verschlechtern	0,7170	0,4577	0,2799	0,1083
Geschwindigkeit für den 10 MWT: Anteil der Patienten, die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/ s verbessern	0,2154	0,9030	0,6927	0,4234

Endpunkt EPIDYS	**Altersgruppe**	**Gewichts-adjustierte Exposition (mg/kg)**	**Startdosis**	***LTBP4*-Genotyp**
Geschwindigkeit für den 10 MWT: Anteil der Patienten, die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/ s verschlechtern	0,8855	0,1342	0,0861	0,2190
Gehfähigkeit mittels 6MWT				
Anteil der Patienten, die sich um die MCID von ≥ 30 m verbessern	0,6835	0,5396	0,7879	0,1037
Anteil der Patienten, die sich um die MCID von ≥ 30 m verschlechtern	0,9300	0,3063	0,9598	0,9732
Morbidität – Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD				
Muskelfettanteil (MFF) über MRT/MRS				
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	NB	**0,0402**	0,1875	NB
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	NB	0,4165	0,4915	NB
Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	NB	0,1189	0,1562	NB
Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	NB	0,1731	0,0751	NB
Mittlere Veränderung des *MM. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	NB	0,5534	0,9560	NB
Mittlere Veränderung der *Hamstring* Muskulatur MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	NB	0,8454	0,6289	NB
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)				
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) verschlechtern	0,4046	0,1532	0,1488	0,8508
Sicherheit (inkl. Überleben)				
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE	0,9060	0,6823	0,8806	0,6269

Endpunkt EPIDYS	**Altersgruppe**	**Gewichts-adjustierte Exposition (mg/kg)**	**Startdosis**	***LTBP4*-Genotyp**
Gesamtrate der Patienten mit je ≥ 1 UE (Mild)	0,9967	0,6231	0,3563	0,4561
Gesamtrate der Patienten mit je ≥ 1 UE (Moderat)	0,6645	0,5933	0,3651	0,0694
UE nach SOC und PT				
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,9999	0,9999	1,0000	1,0000
PT Thrombozytopenie	0,9999	0,9999	1,0000	1,0000
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,3601	**0,0243**	**0,0249**	NB
PT Hypertriglyzeridämie	0,5938	0,2199	NB	NB
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,8036	0,5862	0,9160	0,1930
PT Diarrhö	0,4844	0,4265	0,2228	0,2308
PT Erbrechen	0,7942	0,6752	0,4978	0,1030
PT Arthralgie	NB	NB	NB	NB
SOC Untersuchungen	0,7264	**0,0029**	**0,0018**	0,4268
PT Thrombozytenzahl vermindert	0,9999	0,9999	0,9999	NB
Milde UE nach SOC und PT				
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
PT Thrombozytopenie	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,2985	**0,0117**	**0,0113**	NB
PT Hypertriglyzeridämie	NB	NB	NB	NB
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,4916	0,4627	0,6839	0,2556
PT Diarrhö	0,5863	0,2774	0,1805	0,3629
PT Erbrechen	0,7724	0,7442	0,3557	0,1281
PT Arthralgie	NB	NB	NB	NB
SOC Untersuchungen	0,8365	**0,0185**	**0,0133**	0,8042
PT Thrombozytenzahl vermindert	1,0000	0,9999	0,9999	NB
Moderate UE nach SOC und PT				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	NB	NB	**< 0,0001**	NB
Anthropometrische Daten				
Gewicht (kg) als Veränderung von	0,2494	0,8826	0,3578	0,7170

Endpunkt EPIDYS	**Altersgruppe**	**Gewichts-adjustierte Exposition (mg/kg)**	**Startdosis**	***LTBP4*-Genotyp**
Baseline zu Woche 72				
Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72	0,5738	0,4792	0,6663	0,4289
BMI (kg/m^2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72	0,3180	0,3963	0,7843	0,2938
Hinweis: Es sind nur die Endpunkte dargestellt, welche die Kriterien zur Durchführung von Subgruppenanalysen erfüllen. NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Für die Subgruppe „Altersgruppe“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für folgende Endpunkte:

- 4SC - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,14 Stufen/s verbessern

Für die Subgruppe „gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für folgende Endpunkte:

- Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf (zu Woche 72)
- UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- UE: SOC Untersuchungen
- Milde UE: Milde UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- Milde UE: SOC Untersuchungen

Für die Subgruppe „Startdosis“ zeigten sich statistisch signifikante Interaktionsterme für folgende Endpunkte:

- UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- UE: SOC Untersuchungen
- Milde UE: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- Milde UE: SOC Untersuchungen
- Moderate UE: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für die Subgruppe „*LTBP4*-Genotyp“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Interaktionsterm.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

Im Folgenden werden die im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführten Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm dargestellt.

Die Subgruppenanalysen ohne einen signifikanten Interaktionsterm sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72); Subgruppenkategorie „Altersgruppe“ – ITT-Population

EPIDYS ITT		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72)			
Altersgruppe 1			
6 bis 7 Jahre	N	28	10
	Ereignisse, n (%)	21 (75 %)	3 (30 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,65 [1,206; 6,871] 0,0339	
> 7 Jahre	N	90	51
	Ereignisse, n (%)	41 (46 %)	20 (39 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,703; 1,675] 0,7438	

Es zeigt sich im Endpunkt Anteil der Patienten, die sich im 4SC um die MCID von 0,14 Stufen/Sekunde verbesserten (zu Woche 72) für die Subgruppe „Altersgruppe: 6 bis 7 Jahre“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die

Subgruppe „Altersgruppe: > 7 Jahre“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Mittlere Veränderung des *M vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“ – ITT-Population

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
Mittlere Veränderung des M. Vastus Lateralis MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median			
Baseline			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	16,45 (6,888)	15,43 (6,991)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	-
MW (SD)	25,36 (11,065)	24,25 (13,102)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD -3,20 [-7,427; 1,020] 0,1334 Hedges' g -0,52 [-1,175; 0,140]
MW (SD)	4,62 (6,279)	8,07 (5,309)	
LS MW (SE)	4,68 (0,980)	7,88 (1,801)	
95 %-KI	[2,702; 6,656]	[4,252; 11,514]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	38/65 (58)	12/24 (50)	LS MD 0,27 [-5,028; 5,561] 0,9196 Hedges' g 0,03 [-0,615; 0,683]
MW (SD)	8,91 (7,810)	8,82 (9,750)	
LS MW (SE)	8,95 (1,229)	8,69 (2,257)	
95 %-KI	[6,475; 11,433]	[4,135; 13,239]	
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median			
Baseline			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-
MW (SD)	14,49 (5,749)	16,20 (6,621)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	-

EPIDYS ITT	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Givinostat	**Placebo**	
MW (SD)	20,56 (9,162)	28,08 (11,558)	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -5,41 [-8,048; -2,778] 0,0001 Hedges' g -1,06 [-1,592; -0,520]
MW (SD)	2,98 (4,883)	8,27 (6,231)	
LS MW (SE)	2,93 (0,809)	8,35 (1,016)	
95 %-KI	[1,313; 4,552]	[6,310; 10,381]	
Veränderung zu Studienende			
n/N (%)	39/53 (74)	25/37 (68)	LS MD -5,39 [-8,498; -2,279] 0,0010 Hedges' g -0,89 [-1,418; -0,364]
MW (SD)	6,08 (6,110)	11,88 (8,131)	
LS MW (SE)	6,24 (0,954)	11,63 (1,199)	
95 %-KI	[4,328; 8,150]	[9,226; 14,029]	
SMD basiert auf LS MW *Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.*			

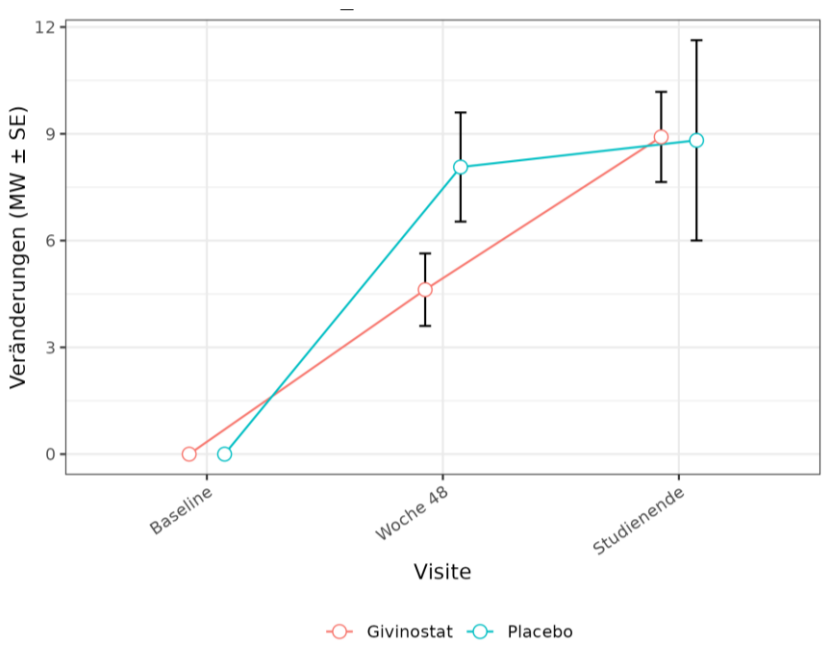


Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung des *vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median“

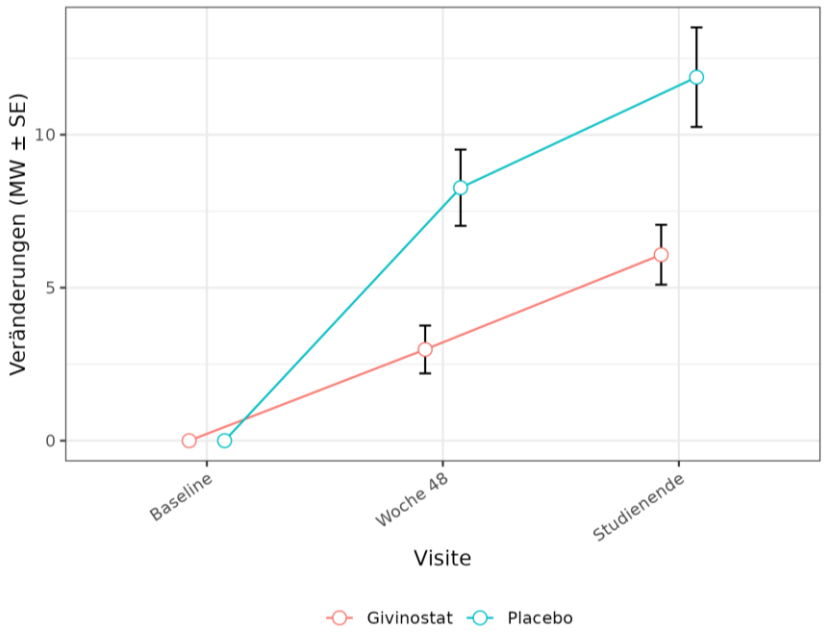


Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung des *vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline in Subgruppe Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median

Es zeigt sich im Endpunkt Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) im Zeitverlauf als Veränderung von Baseline zu Woche 72 für die Subgruppe „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Givinostat. Die Subgruppe „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	14 (22 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,72 [0,542; 5,473] 0,3621	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	7 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,56 [0,621; 179,311] 0,1027	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Es zeigt sich im Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die Subgruppe „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppenkategorie „Startdosis“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	12 (22 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,50 [0,768; 203,525] 0,0756	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	9 (14 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,62 [0,469; 5,585] 0,4544	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Es zeigt sich im Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die Subgruppe „Startdosis Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
Untersuchungen (SOC)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	25 (38 %)	7 (29 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,28 [0,627; 2,839] 0,5237	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	26 (49 %)	2 (5 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,23 [3,263; 38,618] 0,0005	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Es zeigt sich im Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen für die Subgruppe „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) ≥ Median“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Givinostat. Die Subgruppe „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg) < Median“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen; Subgruppenkategorie „Startdosis“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Untersuchungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	30 (55 %)	1 (4 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	13,61 [3,706; 114,348] 0,0021	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	21 (33 %)	8 (24 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,688; 3,220] 0,3556	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Es zeigt sich im Endpunkt UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen für die Subgruppe „Startdosis Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Givinostat. Die Subgruppe „Startdosis Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
< Median*	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	10 (15 %)	3 (12 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,23 [0,370; 4,096] 0,7480	
≥ Median*	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	7 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,56 [0,621; 179,311] 0,1027	

Es zeigt sich im Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppenkategorie „Startdosis“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	11 (20 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,703; 188,141] 0,0864	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,08 [0,288; 4,047] 0,9171	

Es zeigt sich im Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die Subgruppenkategorie „Startdosis“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen; Subgruppenkategorie „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg)			
Untersuchungen (SOC)			
< Median	N	65	24
	Ereignisse, n (%)	21 (32 %)	5 (21 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,56 [0,665; 4,200] 0,3428	
≥ Median	N	53	37
	Ereignisse, n (%)	24 (45 %)	2 (5 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,31 [2,769; 38,543] 0,0016	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Es zeigt sich für den Endpunkt Milde UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen für die Subgruppe „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): ≥ Median“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Givinostat. Die Subgruppe „Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg): < Median“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen; Subgruppenkategorie „Startdosis“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Untersuchungen (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	26 (47 %)	1 (4 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	12,38 [3,265; 111,541] 0,0037	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	19 (30 %)	6 (18 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,63 [0,707; 4,188] 0,2801	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Es zeigt sich für den Endpunkt milde UE nach SOC und PT – SOC Untersuchungen für die Subgruppe „Startdosis Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Givinostat. Die Subgruppe „Startdosis Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt moderate UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Subgruppenkategorie „Startdosis“

EPIDYS Sicherheitspopulation		**Behandlungsarm**	
		Givinostat	**Placebo**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT			
Startdosis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Höhere Dosis (≤ Protokoll-Version 4.0)*	N	55	27
	Ereignisse, n (%)	11 (20 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,50 [0,703; 188,141] 0,0864	
Niedrigere Dosis (> Protokoll-Version 4.0)*	N	63	34
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	3 (9 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,019; 1,664] 0,1308	

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
**: Logistische Regression wurde zu Wald Methode geändert, da das Modell nicht konvergierte.*

Es zeigt sich im Endpunkt moderate UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Subgruppenkategorie „Startdosis“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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

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

Da nur die Studie EPIDYS für die Bewertung von Givinostat vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-112: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

	Verfügbare Quellen		
Studie	**Studienberichte**	**Registereinträge**	**Publikationen und sonstige Quellen**
EPIDYS	Ja [6]	Ja [72-75]	Ja [70; 71; 76]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die im Dossier dargestellte Evidenz zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Givinostat in der o. g. Indikation beruht auf der pivotalen Phase III-Studie EPIDYS (DSC/14/2357/48).

Die Studie EPIDYS ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden. Es wurden gehfähige, männliche DMD-Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium der Studie EPIDYS war eine mindestens 6-monatige vorrangegangene Therapie mit Corticosteroiden, die bezüglich des Corticosteroidtyps, der Dosierung und des Dosierungsschemas stabil war. Die Corticosteroid-Therapie wurde patientenindividuell für die gesamte Studiendauer in beiden Studienarmen fortgeführt. Zusätzlich durfte die Studientherapie mit weiteren supportiven *Best Supportive Care* (BSC)-Maßnahmen ergänzt werden.

Basierend auf Expertenempfehlungen ist DMD eine Erkrankung, die einer systemischen Behandlung mit Corticosteroiden bedarf [3; 4]. Auf Grundlage von Empfehlungen eines Fachkomitees (*DMD Care Considerations Working Group*) sollte die Corticosteroid-Behandlung vor einem substanziellen Verlust der motorischen Funktionen begonnen und auch nach dem Verlust der Gehfähigkeit fortgesetzt werden [3]. 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 [5].

Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme (Givinostat: N = 118; Placebo: N = 61) im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und zusätzlich nach Corticosteroid-Typ (Deflazacort, Prednison oder sonstige) und Behandlungsschema (täglich, täglich [Wechsel von Prednison zu Deflazacort], jeden zweiten Tag, nur am Wochenende, 10 Tage Einnahme, 5 Tage Pause oder 10 Tage Einnahme, 10 Tage Pause) ihrer begleitenden Therapie mit Corticosteroiden stratifiziert. Die Givinostat- bzw. Placebo-Gabe wurde von den Patienten zweimal täglich als

orale Suspension für insgesamt 72 Wochen nach einem körpergewichtsabhängigen Behandlungsschema eingenommen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung in der Fähigkeit der Patienten Treppen zu steigen – gemessen anhand des Four Stair Climb Tests (4SC) – zwischen Baseline und Woche 72.

Die Beobachtungsdauer innerhalb der Studie EPIDYS betrug im Median 506,5 Tage im Givinostat-Arm und 507 Tage in der Placebo-Gruppe.

Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten direkt in die Open-Label-Langzeitstudie DSC/14/2357/51 (Studie 51) OLE-Studie wechseln; wenn ein Patient nicht in die OLE-Studie wechselte, wurde nach vier Wochen eine finale Follow-Up Visite durchgeführt.

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten einer RCT (Evidenzstufe 1b) mit akzeptablem Verzerrungspotenzial beruht. Die Aussagekraft der für die Bewertung herangezogenen Studie ist als hoch einzuschätzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die folgende Tabelle 4-124 zeigt die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie EPIDYS bei gehfähigen DMD-Patienten ab 6 Jahren zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Behandlung mit Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden im Vergleich zu einer alleinigen Corticosteroid-Behandlung.

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EPIDYS

ITT-Population **Nutzendimension** **Patientenrelevanter Endpunkt**	**Givinostat (N = 118) vs. Placebo (N =61)** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität – motorische Funktion [1]		
Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (North Star Ambulatory Assessment, **NSAA)**		
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verbessern	9/118 (8 %) vs. 4/61 (7 %) **RR**: 1,07 [0,353; 3,677]; 0,9062	-
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore verschlechtern	46/118 (39 %) vs. 35/61 (57 %) **RR**: 0,70 [0,495; 0,982]; **0,0392**	**Gering**
Treppensteigen (4SC)		
4SC - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verbessern[2]	59/118 (50 %) vs. 19/61 (31 %) **RR**: 1,66 [1,122; 2,516]; **0,0147**	**Beträchtlich**
4SC - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verschlechtern[2]	88/118 (75 %) vs. 54/61 (89 %) RR: 0,81 [0,687; 0,949]; **0,0099**	**Gering**
4SC - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,14 Stufen/s verbessern[3]	62/118 (53 %) vs. 23/61 (38 %) **RR**: 1,36 [0,956; 1,970]; 0,0968	-
4SC - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,14 Stufen/s verschlechtern[3]	92/118 (78 %) vs. 51/61 (84 %) **RR**: 0,90 [0,763; 1,054]; 0,1828	-
Aufstehen aus der Rückenlage (RFTF)		
RFTF - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 2,5 s verbessern[2]	14/118 (12 %) vs. 5/61 (8 %) **RR**: 1,06 [0,425; 2,914]; 0,9030	-
RFTF - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 2,5 s verschlechtern[2]	64/118 (54 %) vs. 41/61 (67 %) **RR**: 0,80 [0,613; 1,043]; 0,0967	-
RFTF - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verbessern[3]	60/118 (51 %) vs. 19/61 (31 %) **RR**: 1,58 [1,073; 2,401]; **0,0258**	**Gering**
RFTF - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,023 Erhebungen/s verschlechtern[3]	93/118 (79 %) vs. 52/61 (85 %) **RR**: 0,92 [0,786; 1,076]; 0,2910	-
Gehfähigkeit mittels 10 MWT		

ITT-Population **Nutzendimension** **Patientenrelevanter Endpunkt**	**Givinostat (N = 118) vs. Placebo (N =61)** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
10 MWT - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verbessern[2]	59/118 (50 %) vs. 16/61 (26 %) **RR**: 1,63 [1,076; 2,559]; **0,0274**	**Gering**
10 MWT - Zeit: Anteil der Patienten, die sich um die MCID von 0,4 s verschlechtern[2]	82/118 (69 %) vs. 57/61 (93 %) **RR**: 0,79 [0,669; 0,934]; **0,0062**	**Gering**
10 MWT - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/ s verbessern[3]	47/118 (40 %) vs. 14/61 (23 %) **RR**: 1,56 [0,973; 2,624]; 0,0771	
10 MWT - Geschwindigkeit: Anteil der Patienten, die sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/ s verschlechtern[3]	73/118 (62 %) vs. 51/61 (84 %) **RR**: 0,81 [0,662; 0,998]; **0,0477**	**Gering**
Gehfähigkeit mittels 6MWT		
Anteil der Patienten, die sich um die MCID von ≥ 30 m verbessern[4]	39/118 (33 %) vs. 14/61 (23 %) **RR**: 1,44 [0,882; 2,433]; 0,1581	-
Anteil der Patienten, die sich um die MCID von ≥ 30 m verschlechtern[4]	89/118 (75 %) vs. 51/61 (84 %) **RR**: 0,90 [0,757; 1,063]; 0,2058	-
Verlust der Gehfähigkeit (LOA)		
• Anteil der Patienten mit LOA	1/118 (1 %) vs. 2/61 (3 %) **RR**: 0,26 [0,024; 2,794]; 0,2685	-
Dauerhafter Verlust der Stehfähigkeit (PLOS)		
• Zeit bis PLOS	1/118 (1 %) vs. 2/61 (3 %) **HR**: 0,14 [0,009; 2,263]; 0,1664	-
Morbidität – Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD (ergänzend dargestellt) [5]		
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRS (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -2,92 [-5,641; -0,204]; **0,0354** **Hedges**: -0,43 [-0,822; -0,030]	-
Mittlere Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -3,95 [-6,556; -1,348]; **0,0033** **Hedges**: -0,60 [-1,002; -0,201]	**Gering**

ITT-Population **Nutzendimension** **Patientenrelevanter Endpunkt**	**Givinostat (N = 118) vs. Placebo (N =61)** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mittlere Veränderung des *M. biceps femoris long head* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -4,44 [-8,263; -0,611]; **0,0235** **Hedges**: -0,46 [-0,857; -0,064]	-
Mittlere Veränderung des *M. semitendinosus* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -4,43 [-7,012; -1,855]; **0,0009** **Hedges**: -0,68 [-1,085; -0,281]	**Gering**
Mittlere Veränderung des *M. quadriceps femoris* MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -4,19 [-6,626; -1,745]; **0,0009** **Hedges**: -0,68 [-1,082; -0,278]	**Gering**
Mittlere Veränderung der *Hamstring*-Muskulatur MFF via MRT (%) (Veränderung zu Baseline im Zeitverlauf)	77/118 (65 %) vs. 37/61 (61 %) **LS MD**: -4,38 [-7,187; -1,567]; **0,0026** **Hedges**: -0,62 [-1,018; -0,217]	**Gering**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PODCI [1]		
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) verbessern	9/118 (8 %) vs. 5/61 (8 %) **RR**: 0,93 [0,326; 2,655]; 0,9012	-
Anteil der Patienten, die sich mindestens um die MCID von 15 % (15 Punkte) im PODCI (standardisierte Gesamtfunktionsskala) verschlechtern	29/118 (25 %) vs. 18/61 (30 %) **RR**: 0,84 [0,505; 1,434]; 0,5172	-
Sicherheit (inkl. Überleben) [6]		
Todesfälle (Mortalität)	Es traten keine Todesfälle auf	-
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE	112/118 (95 %) vs. 57/61 (93 %) **RR**: 1,02 [0,945; 1,107]; 0,5844	-
Gesamtrate der Patienten mit je ≥ 1 UE (Mild)	110/118 (93 %) vs. 56/61 (92 %) **RR**: 1,03 [0,939; 1,128]; 0,5468	-
Gesamtrate der Patienten mit je ≥ 1 UE (Moderat)	40/118 (34 %) vs. 17/61 (28 %)	-

ITT-Population **Nutzendimension** **Patientenrelevanter Endpunkt**	**Givinostat (N = 118) vs. Placebo (N =61)** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	RR: 1,30 [0,803; 2,172]; 0,3000	
Gesamtrate der Patienten mit je ≥ 1 UE (Schwer)	5/118 (4 %) vs. 1/61 (2 %) **RR**: 2,58 [0,309; 21,635]; 0,3878	-
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE	8/118 (7 %) vs. 2/61 (3 %) **RR**: 2,07 [0,453; 9,439]; 0,3541	-
Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führt	4/118 (3 %) vs. 0/61 (0 %) **RR**: 4,69 [0,257; 85,696]; 0,3014	-
Anthropometrische Merkmale (ergänzend dargestellt) [6]		
Gewicht (kg) als Veränderung von Baseline zu Woche 72	111/118 (94 %) vs. 58/61 (95 %) **LS MD**: -1,67 [-2,325; -1,020] **< 0,0001** **Hedge**s: -0,82 [-1,147; -0,488]	**Beträchtlich**
Körpergröße (cm) als Veränderung von Baseline zu Woche 72	109/118 (92 %) vs. 58/61 (95 %) **LS MD**: -0,58 [-1,330; 0,174] 0,1310 **Hedges**: -0,25 [-0,568; 0,071]	-
BMI (kg/m^2) als Veränderung von Baseline zu Woche 72	109/118 (92 %) vs. 58/61 (95 %) **LS MD**: 0,15 [-0,090; 0,382] 0,2236 **Hedges**: 0,20 [-0,119; 0,520]	-

1: Basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite für die Ermittlung der Responder festgelegt.

2: Es liegt keine etablierte ankerbasierte MCID vor; die Responderdefinition erfolgte mittels distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend (MCID von 1/3 SD zu Baseline) [9; 10].

3: Ankerbasierte MCID – Schwelle für den klinisch signifikanten Verlust von Fähigkeiten der unteren Extremitäten [11; 12].

4: Für die Ermittlung der Responder wurde eine MCID von 30 m analog zu früheren Verfahren festgelegt [13].

5: Auswertung auf Basis der MRT-Population; die MRT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten der *Target-Population*, die nach Baseline mindestens eine MRT/MRS Untersuchung absolviert haben (Givinostat [n = 77]; Placebo [n = 37]. Sie wurde für alle Wirksamkeitsanalysen mit MRT/MRS Daten herangezogen. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden.

6: Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation; die Sicherheitspopulation beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Givinostat [n = 118]; Placebo [n = 61]). Die Auswertung bezieht sich hierbei auf die tatsächlich erhaltene Behandlung.

Morbidität

Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden verlangsamt den Fortschritt der DMD im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Motorik in signifikantem und klinisch relevantem Ausmaß – die dargestellten Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie EPIDYS zeigen über verschiedene motorische Funktionstests hinweg, dass die krankheitsbedingte progressive Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten unter Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden signifikant geringer ausfiel im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden – für die Patienten spiegelt sich dieser klinisch relevante Effekt im Erhalt ihrer motorischen Selbstständigkeit und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuüben, wider.

In der Studie EPIDYS wurde der NSAA eingesetzt, um die patientenrelevante motorische Funktionsfähigkeit umfassend zu untersuchen. Der NSAA ist eine validierte klinische Bewertungsskala, die anhand von 17 Items unmittelbar für den Patienten relevante motorische Funktionen erfasst [14-16]. Der NSAA-Gesamtscore wird derzeit von Experten auf diesem Gebiet als der bevorzugte Wirksamkeitsendpunkt angesehen [17]. Untersuchte motorische Grundfunktionen wie Laufen, auf einem Bein stehen/hüpfen und Springen sind nicht nur für die ungehinderte Mobilität der Patienten im Alltag relevant, sondern sind essenziell, insbesondere für die kindliche Entwicklung und soziale Interaktion mit Gleichaltrigen. Zudem werden Bewegungsabläufe wie Treppensteigen und Gehen untersucht. Insbesondere der Verlust der Gehfähigkeit ist ein einschneidendes Ereignis und Indikator der Krankheitsprogression bei DMD-Patienten [18; 19]. Sowohl Treppensteigen als auch Gehen zeigten eine gute Sensitivität und prädiktive Funktion für die körperliche Entwicklung im darauffolgenden Jahr und sind für die selbstständige Bewältigung des Alltags entscheidend [18]. Weitere im Rahmen des NSAA untersuchte motorische Fähigkeiten wie den Kopf anzuheben und sich aufzurichten sind entscheidend, um selbstständig aus der Rückenlage vom Boden aufzustehen und werden im fortgeschrittenen Stadium der DMD beeinträchtigt, sodass eine Abhängigkeit der Patienten in Alltagssituationen entsteht; auch die Fähigkeit selbstständig, von einem Stuhl aufzustehen, wird im Rahmen des NSAA abgebildet [20]. Somit erlaubt der NSAA eine valide Quantifizierung und umfassende Bewertung des typischen Mobilitätsverlusts von DMD-Patienten und der individuellen Progression der Krankheit [14-16].

Für die Bewertung des NSAA wurde eine MCID von 15 % der Skalenspannweite (5,1 Punkte), basierend auf dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0, zur Ermittlung der Responder mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung im NSAA-Gesamtscore angewendet.

Zum Ende der RCT-Phase (zu Woche 72) zeigten 57 % der mit systemischen Corticosteroiden behandelten Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 15 % (5,1 Punkte) im NSAA-Gesamtscore, im Vergleich zu nur 39 % im Givinostat-Arm (RR: 0,70 [0,495; 0,982]; p = 0,0392). Somit hatten Patienten im Givinostat-Arm ein um 30 % geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung ihrer motorischen Funktion.

Dieser klinisch relevante Vorteil unter Givinostat zeigte sich auch in weiteren patientenrelevanten Motorik-Endpunkten:

Die Untersuchung der Fähigkeit Treppen zu steigen – ermittelt anhand des *Four Stair Climb Test* (4SC) - diente als primärer Endpunkt in der Studie EPIDYS. Es wurde die Zeit gemessen, die der Patient benötigte, um 4 Treppenstufen zu steigen sowie die entsprechende, reziproke Geschwindigkeit (Stufen/s). Darüber hinaus wurde die Gehfähigkeit anhand des 10 MWT und des 6MWT und die Fähigkeit der Patienten, selbstständig aus der Rückenlage in einen aufrechten Stand zu gelangen (RFTF) ermittelt. Es wurde die Zeit gemessen, die der Patient für den jeweiligen Test benötigte sowie die entsprechende, reziproke Geschwindigkeit.

Für die Bestimmung der Responder in der Zeit für den 4SC, RFTF sowie den 10 MWT wurde in Ermangelung einer etablierten ankerbasierten MCID via distributionsbasierter Methode, basierend auf statistischen Eigenschaften der Skala und Effektstärkemaße und den Standardfehler der Messung umfassend (MCID von 1/3 SD zu Baseline), eine MCID herangezogen [9; 20]. Für die Bestimmung der Responder in der Geschwindigkeit im 4SC, RFTF sowie dem 10 MWT wurden via ankerbasierter Methode nach Duong et al. (2021) und Muntoni et al. (2024) bestimmte MCIDs herangezogen [11; 12]. Für die Ermittlung der Responder im 6MWT wurde gemäß früheren Verfahren eine MCID von 30 m festgelegt [13].

Zum Ende der RCT-Phase (zu Woche 72) zeigten 75 % der mit Givinostat behandelten Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens 0,4 s im 4SC, im Vergleich zu 89 % im Vergleichsarm. Somit hatten Patienten im Givinostat-Arm eine um 19 % geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung als die Patienten im Vergleichsarm (RR: 0,81 [0,687; 0,949]; p = 0,0099). Dieser Vorteil durch die Behandlung mit Givinostat zeigte sich auch in einer häufigeren klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 0,4 s im 4SC als im Vergleichsarm (RR: 1,66 [1,122; 2,516]; p = 0,0147). Diese Behandlungseffekte spiegelten sich numerisch in der klinisch relevanten Verbesserung und Verschlechterung der 4SC-Geschwindigkeit wider. Im RFTF-Test war der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung in der Geschwindigkeit (ankerbasierte MCID von 0,023 Erhebungen/s) ebenfalls signifikant höher unter Givinostat (51 %) im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden (31 %; RR: 1,58 [1,073; 2,401]; p = 0,0258).

Auch im 10 MWT zeigten zum Ende der RCT-Phase (zu Woche 72) signifikant weniger Patienten im Givinostat-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung als im Vergleichsarm, sodass Patienten im Givinostat-Arm ein um 21 % geringeres Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung im 10 MWT hatten (RR: 0,79 [0,669; 0,934]; p = 0,0062). Dieser Behandlungseffekt zeigte sich ebenfalls in einer häufigeren klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 0,4 s im 10 MWT der mit Givinostat behandelten Patienten (RR: 1,63 [1,076; 2,559]; p = 0,0274). Damit einhergehend zeigte sich auch ein signifikanter Vorteil für Givinostat bezogen auf den Anteil der Patienten, deren Geschwindigkeit sich im 10 MWT mindestens um die MCID von 0,212 m/s verschlechterte (RR: 0,81 [0,662; 0,998]]; p = 0,0477) im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden. Diese Effekte wurden zuletzt durch die Ergebnisse des 6MWT bestätigt, in dem sich

numerische Vorteile für Givinostat, bezogen auf den Anteil der Patienten, deren gelaufene Distanz sich im 6MWT klinisch relevant verbesserte als auch verschlechterte, zeigten.

Diese Ergebnisse unterstreichen die wirksame und klinisch relevante Verzögerung des Verlusts grundlegender motorischer Fähigkeiten unter Givinostat. Der Wirkmechanismus von Givinostat hemmt den fibrotischen Muskelgewebeumbau der DMD und wirkt somit der fortschreitenden Muskeldegeneration und resultierenden motorischen Funktionsverlusten entgegen. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Givinostat zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der hinzukommenden Fettdeposition im Muskelgewebe verschiedener Muskeln, welche für den Erhalt der Steh- und Gehfähigkeit essenziell sind, führt (siehe Tabelle 4-124 Nachweis zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD) [21]. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass Givinostat die Muskeldegeneration aufhalten kann, welche typisch für DMD ist [17]. Die MFF dient dabei als ein Indikator für die konstitutionelle Beschaffenheit des Muskels. Es besteht beispielsweise ein Zusammenhang zwischen der *M. vastus lateralis* MFF und verschiedenen motorischen Fähigkeiten wie Stehen, Gehen, Treppensteigen und dem Aufstehen aus Rückenlage sowie der täglichen Aktivität bei DMD-Patienten [22-25]. Givinostat fördert somit den anatomischen und physiologischen Erhalt der Muskelfunktion, was sich für den Patienten direkt in den Erhalt der motorischen Selbstständigkeit übersetzt.

Die Zielpopulation von Givinostat besteht aus gehfähigen DMD-Patienten ab 6 Jahren, die aufgrund ihrer irreversiblen und fortschreitenden erblichen Erkrankung eine besonders vulnerable Patientengruppe darstellen. Diese jungen Patienten sind nicht nur durch den mit DMD einhergehenden motorischen Funktionsverlust schwer beeinträchtigt, sondern auch durch die Aussicht auf ein nicht zu stoppendes Fortschreiten der Erkrankung, das unweigerlich zum Tod der Patienten führt.

Unter Berücksichtigung der starken Beeinträchtigung der Patienten infolge des durch die DMD-verursachten motorischen Funktionsverlusts ist in der Gesamtschau für die Nutzendimension Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abzuleiten.

Historischer Vergleich sowie Simulationsergebnisse mit EPIDYS-Studiendaten bestätigen patientenrelevante Vorteile für Givinostat

Die patientenrelevanten Vorteile unter Givinostat bestätigten sich auch im Rahmen eines historischen Vergleichs mit den EPIDYS-Studiendaten. Für diesen Vergleich wurden Daten von mit Givinostat behandelten Patienten der Studie EPIDYS und der OLE-Studie zusammengefasst und mit historischen Daten der Studie ImagingDMD und der Studie CINRG DNHS verglichen. Patienten dieser Vergleichskohorte mussten den Schlüsselkriterien für den Ein- bzw. Ausschluss der Studie EPIDYS entsprechen [26].

Laut dem historischen Vergleich verlängert die Behandlung mit Givinostat in Kombination mit Corticosteroiden die Fähigkeit, Treppen zu steigen für etwa 3,3 zusätzliche Jahre. Auch die Gehfähigkeit verlieren mit Givinostat in Kombination mit Corticosteroiden behandelte Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erst in einem Alter von 18,1 Jahren (vs. 15,2 Jahre in der Kontrollgruppe). Dies entspricht einer Verzögerung eines einschneidenden Ereignisses

der Krankheitsprogression um 2,9 Jahre. Zuletzt zeigen sich die positiven Behandlungseffekte auch bezogen auf den Verlust der Fähigkeit, aus der Rückenlage aufzustehen, da diese durch die Behandlung mit Givinostat in Kombination mit Corticosteroiden um 2,0 Jahre auf ein Alter von 14,9 Jahren verzögert wird (vs. 12,9 Jahre in der Kontrollgruppe) [27].

In allen drei analysierten Endpunkten zeigte der historische Vergleich somit eine erhebliche Verlängerung der Fähigkeit, den Alltag selbstständig zu bewältigen und somit eine Verzögerung des Pflegebedarfs der Patienten infolge des Verlusts der motorischen Selbstständigkeit.

Zusätzliche Analysen der Lungenfunktionsparameter FVC, *Forced expiratory volume in 1 second* (Forciertes Exspirationsvolumen in 1 Sekunde) und *Peak exploratory flow* (maximaler exspiratorischer Fluss) innerhalb der Studie EPIDYS und OLE-Studie deuten darauf hin, dass Givinostat einen potenziellen Nutzen bei der Verzögerung des respiratorischen Rückgangs bei DMD-Patienten haben könnte. Die FVC%-Verläufe bei Patienten, die mit Givinostat behandelt werden, weisen einen langsameren und weniger ausgeprägten Rückgang auf und Simulationsergebnisse weisen auf eine verbesserte Stabilisierung der Lungenfunktion hin [28; 29].

Diese Ergebnisse untermauern die oben dargestellte Ableitung eines Zusatznutzens zugunsten von Givinostat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (inkl. Überleben)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des PODCI erhoben. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Da Givinostat in einer pädiatrischen Population untersucht wurde, wurden Gewicht, Größe und Body Maß Index (BMI) aus Sicherheitsgründen überwacht. Größe und BMI zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Beim Gewicht zeigte sich ein signifikant geringeres Gewicht zugunsten von Givinostat. Ein Zusammenhang mit den Nebenwirkungen bestand nicht, alle Patienten mit persistierendem Durchfall zeigten während der Studie eine Gewichtszunahme, die mit den Gewichtveränderungen bei Patienten ohne persistierenden Durchfall übereinstimmte. Daher kann geschlossen werden, dass persistierender Durchfall das Wachstum und die Entwicklung nicht beeinträchtigt hat.

Die Sicherheit wurde während der gesamten Behandlungsdauer erfasst. In der Studie EPIDYS traten keine Todesfälle auf und es zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Gesamtraten der UE (jeglichen Schweregrads, milde UE, moderate UE, schwere UE), SUE oder UE, die zum Therapieabbruch führten. In der OLE-Studie (Follow-up bis zu > 74 Monate) traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Potenzielle Effektmodifikatoren

Subgruppenauswertungen im Rahmen der Studie EPIDYS ergaben heterogene Ergebnisse für unterschiedliche Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsendpunkte und Subgruppenkategorien – es wurden keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder den Zusatznutzen beeinflussen.

Sensitivitätsanalysen

Die in der Studie EPIDYS präspezifizierten und im CSR aufgeführten Sensitivitätsanalysen wurden auf Basis der bewertungsrelevanten Population (ITT) wiederholt und sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Neben den im Hauptteil dieses Dossiers dargestellten Daten basierend auf dem statistischen Modell der finalen Version des SAP der Studie EPIDYS wurden die Analysen für die ITT-Population im Rahmen einer *post hoc* Sensitivitätsanalyse gemäß CSP wiederholt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigten die Hauptanalyse, die Ergebnisse sind somit als robust einzuschätzen und die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt. Darüber hinaus wurde eine weitere *post hoc* Sensitivitätsanalyse mittels der MMRM-Methode ohne Imputation für kontinuierliche Daten bzw. einer non-Responder Imputation für binäre Endpunkte durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse und die Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren zu überprüfen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden im vorliegenden Modul 4A ergänzend zur Hauptanalyse des jeweiligen Endpunkts dargestellt.

Untersuchung der Bedeutung der EPIDYS-Studiendaten für den europäischen Versorgungskontext

Um die spezifische Bedeutung der EPIDYS-Studiendaten im Hinblick auf die Versorgungssituation in Europa zu untersuchen, wurden die dargestellten Analysen anhand einer für den europäischen Versorgungskontext repräsentativen Subpopulation (Patienten innerhalb der ITT-Population, die an einem Zentrum in Europa [N = 120] oder Israel [N = 1] behandelt wurden; Givinostat [N = 85] vs. Placebo [N = 36]) wiederholt. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene findet sich in Anhang 4-H.

Die Ergebnisse der Subpopulation Europa bestätigen die für die ITT-Population gezeigte Verringerung des Verlusts motorischer Fähigkeiten und die Verringerung zellulärer Effekte in der Pathophysiologie des Muskels bei DMD-Patienten durch Givinostat.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die DMD ist eine seltene X-chromosomale Erbkrankheit, die zu einer progressiven Muskeldegeneration führt [30]. Durch die progressive Muskeldegeneration verlieren die Patienten sukzessive ihre motorische Selbstständigkeit. Ab einem Alter von etwa drei Jahren werden bei diesen Kindern meist erste motorische Symptome wie z. B. Schwierigkeiten beim Treppensteigen beobachtet. Die Krankheit schreitet rasch und irreversibel voran. Während zunächst die Skelettmuskulatur betroffen ist, sodass die motorischen Einschränkungen im

Laufe der Zeit zum Verlust der Gehfähigkeit führen, sind im weiteren Verlauf auch das Herz und die Atemmuskulatur betroffen.

Basierend auf Expertenempfehlungen ist DMD eine Erkrankung, die einer systemischen Behandlung mit Corticosteroiden bedarf; die Versorgungssituation von DMD-Patienten ist jedoch weiterhin nicht ausreichend und wird der Schwere dieser Erkrankung nicht gerecht. 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 motorischen Selbstständigkeit und der Unabhängigkeit von Assistenz erhoffen [31].

Die bewertungsrelevante Studie EPIDYS untersuchte patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (inkl. Überleben) bei gehfähigen DMD-Patienten ab 6 Jahren. Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einem RCT (Evidenzstufe 1b) mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Studiendaten zeigen, dass Givinostat einen signifikanten, direkten, positiven Einfluss auf den anatomischen und physiologischen Erhalt der Muskeln hat und in der Folge den Fortschritt der DMD im Hinblick auf den patientenrelevanten motorischen Funktionsverlust verlangsamt. Es zeigte sich über verschiedene motorische Funktionstests hinweg, dass die krankheitsbedingte progressive Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten unter Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden signifikant geringer ausfiel im Vergleich zu Patienten, die nur mit systemischen Corticosteroiden behandelt wurden – u. a. anhand eines um 30 % verringerten Risikos für eine klinisch relevante Verschlechterung patientenrelevanter motorischer Funktionen ermittelt anhand des NSAA. Für die Patienten spiegelt sich dieser klinisch relevante Effekt im Erhalt ihrer motorischen Selbstständigkeit und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuüben, wider.

Die EMA bestätigt die klinische Relevanz der beobachteten Effekte unter einer Behandlung mit Givinostat über 18 Monate. Es zeigte sich eine Verlangsamung der Krankheitsprogression – konsistent über verschiedene relevante Endpunkte hinweg [17]. Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse, unter Berücksichtigung der starken Beeinträchtigung der Patienten durch den mit der Krankheit assoziierten motorischen Funktionsverlust sowie der besonders vulnerablen Patientengruppe, somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Givinostat in Kombination mit systemischen Corticosteroiden für gehfähige DMD-Patienten ab 6 Jahren abzuleiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse *M.* Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2012. Public summary of opinion on orphan designation - Givinostat for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.

2. European Medicines Agency (EMA) 2025. Orphan maintenance Report - Givinostat for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.

3. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L. E., Clemens, P. R., Hadjiyannakis, S., Pandya, S., 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.

4. Davidson, Z. E., Bray, P., Rose, K., Rodrigues, M. J., Corben, L., North, K. N., Ryan, M. M. & Burns, J. 2022. Development of clinical practice guidelines for allied health and nursing assessment and management of Duchenne muscular dystrophy. *Disability and rehabilitation,* 44**,** 5450–67.

5. 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.

6. Italfarmaco S.p.A. 2022. EPIDYS - 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.

7. Italfarmaco S.p.A. 2022. EPIDYS - 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 - Statistical Analysis Plan - Version: Final 6.0.

8. Italfarmaco S.p.A. 2020. EPIDYS - 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 - Clinical Study Protocol - Protocol Version: 8.0.

9. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J., Eagle, M., Gappmaier, E., Glanzman, A. M., Spiegel, R., Barth, J., Elfring, G., Reha, A. & Peltz, S. W. 2013. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle & nerve,* 48**,** 357–68.

10. Yost, K. J. & Eton, D. T. 2005. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences - The FACIT experience. *Evaluation & the health professions,* 28**,** 172–91.

11. Duong, T., Canbek, J., Birkmeier, M., Nelson, L., Siener, C., Fernandez-Fernandez, A., Henricson, E., McDonald, C. M. & Gordish-Dressman, H. 2021. The Minimal Clinical Important Difference (MCID) in Annual Rate of Change of Timed Function Tests in Boys with DMD. *Journal of neuromuscular diseases,* 8**,** 939–48.

12. Muntoni, F., Signorovitch, J., Sajeev, G., Done, N., Yao, Z., Goemans, N., McDonald, C., Mercuri, E., Niks, E. H., Wong, B., Vandenborne, K., Straub, V., de Groot, I. J. M., Tian, C., Manzur, A., Dieye, I., Lane, H., Ward, S. J. & Servais, L. 2024. Meaningful changes in motor function in Duchenne muscular dystrophy (DMD): A multi-center study. *PloS one,* 19**,** e0304984.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Nutzenbewertung - von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ataluren - Datum der Veröffentlichung: 2. März 2015.

14. Mayhew, A., Cano, S., Scott, E., Eagle, M., Bushby, K. & Muntoni, F. 2011. Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental medicine and child neurology,* 53**,** 535–42.

15. Mazzone, E. S., Messina, S., Vasco, G., Main, M., Eagle, M., D'Amico, A., Doglio, L., Politano, L., Cavallaro, F., Frosini, S., Bello, L., Magri, F., Corlatti, A., Zucchini, E., Brancalion, B., Rossi, F., Ferretti, M., Motta, M. G., Cecio, M. R., Berardinelli, A., Alfieri, P., Mongini, T., Pini, A., Astrea, G., Battini, R., Comi, G., Pegoraro, E., Morandi, L., Pane, M., Angelini, C., Bruno, C., Villanova, M., Vita, G., Donati, M. A., Bertini, E. & Mercuri, E. 2009. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscular disorders : NMD,* 19**,** 458–61.

16. Scott, E., Eagle, M., Mayhew, A., Freeman, J., Main, M., Sheehan, J., Manzur, A. & Muntoni, F. 2012. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy,* 17**,** 101–9.

17. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Duvyzat -International non-proprietary name: givinostat - Procedure No. EMEA/H/C/006079/0000 - 25 April

2025 - EMA/CHMP/176222/2025 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

18. Arora, H., Willcocks, R. J., Lott, D. J., Harrington, A. T., Senesac, C. R., Zilke, K. L., Daniels, M. J., Xu, D., Tennekoon, G. I., Finanger, E. L., Russman, B. S., Finkel, R. S., Triplett, W. T., Byrne, B. J., Walter, G. A., Sweeney, H. L. & Vandenborne, K. 2018. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle & nerve,* 58**,** 631–8.

19. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.

20. 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.

21. Forbes, S. C., Willcocks, R. J., Triplett, W. T., Rooney, W. D., Lott, D. J., Wang, D. J., Pollaro, J., Senesac, C. R., Daniels, M. J., Finkel, R. S., Russman, B. S., Byrne, B. J., Finanger, E. L., Tennekoon, G. I., Walter, G. A., Sweeney, H. L. & Vandenborne, K. 2014. Magnetic resonance imaging and spectroscopy assessment of lower extremity skeletal muscles in boys with Duchenne muscular dystrophy: a multicenter cross sectional study. *PloS one,* 9**,** e106435.

22. Hamrick, M. W., McGee-Lawrence, M. E. & Frechette, D. M. 2016. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity. *Frontiers in Endocrinology,* 7.

23. Naarding, K. J., Reyngoudt, H., van Zwet, E. W., Hooijmans, M. T., Tian, C., Rybalsky, I., Shellenbarger, K. C., Le Louër, J., Wong, B. L., Carlier, P. G., Kan, H. E. & Niks, E. H. 2020. MRI vastus lateralis fat fraction predicts loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology,* 94**,** e1386–e94.

24. Nair, K. S., Lott, D. J., Forbes, S. C., Barnard, A. M., Willcocks, R. J., Senesac, C. R., Daniels, M. J., Harrington, A. T., Tennekoon, G. I., Zilke, K., Finanger, E. L., Finkel, R. S., Rooney, W. D., Walter, G. A. & Vandenborne, K. 2022. Step Activity Monitoring in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and its Correlation with Magnetic Resonance Measures and Functional Performance. *Journal of neuromuscular diseases,* 9**,** 423–36.

25. Barnard, A. M., Willcocks, R. J., Finanger, E. L., Daniels, M. J., Triplett, W. T., Rooney, W. D., Lott, D. J., Forbes, S. C., Wang, D. J., Senesac, C. R., Harrington, A. T., Finkel, R. S., Russman, B. S., Byrne, B. J., Tennekoon, G. I., Walter, G. A., Sweeney, H. L. & Vandenborne, K. 2018. Skeletal muscle magnetic resonance biomarkers correlate with function and sentinel events in Duchenne muscular dystrophy. *PloS one,* 13**,** e0194283.

26. Italfarmaco S.p.A. (cros nt) 2019. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY (ISE) - FOR GIVINOSTAT IN DUCHENNE MUSCULAR DISTROPHY (DMD) - Version 03 - 28 Oct 2019.

27. 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).

28. Finanger, E. L., Laverty, C. G., Alessi, F., Cazzaniga, S., Bettica, P., Largajolli, A., Bellanti, F., Péréon, Y., McDonald, C. M. & Mercuri, E. 2025. Modeling Disease Progression in Duchenne Muscular Dystrophy: Reduced Decline in Forced Vital Capacity With Givinostat Compared With Standard of Care.

29. McDonald, C. M., Laverty, C. G., Finanger, E. L., Signorovitch, J. E., Parodi, A., Alessi, F., Cazzaniga, S., Bettica, P., Péréon, Y. & Mercuri, E. 2025. Givinostat Effect on Respiratory Function in Duchenne Muscular Dystrophy Before and After Ambulation Loss: Results From EPIDYS, LTSE, and PRO-DMD-01.

30. 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.

31. 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.

32. Italfarmaco S.p.A. 2025. Fachinformation DUVYZAT - Stand: Juli 2025.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal - Arbeitspapier - Projekt: GA23-03 - Version: 1.0 - Stand: 07.03.2024 - IQWiG-Berichte – Nr. 1742.

34. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Florence, J. M., Eagle, M., Gappmaier, E., Glanzman, A. M., Spiegel, R., Barth, J., Elfring, G., Reha, A. & Peltz, S. 2013. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle & nerve,* 48**,** 343–56.

35. McDonald, C. M., Campbell, C., Torricelli, R. E., Finkel, R. S., Flanigan, K. M., Goemans, N., Heydemann, P., Kaminska, A., Kirschner, J., Muntoni, F., Osorio, A. N., Schara, U., Sejersen, T., Shieh, P. B., Sweeney, H. L., Topaloglu, H., Tulinius, M., Vilchez, J. J., Voit, T., Wong, B., Elfring, G., Kroger, H., Luo, X., McIntosh, J., Ong, T., Riebling, P., Souza, M., Spiegel, R. J., Peltz, S. W., Mercuri, E., Alfano, L. N., Eagle, M., James, M. K., Lowes, L., Mayhew, A., Mazzone, E. S., Nelson, L., Rose, K. J., Abdel-Hamid, H. Z., Apkon, S. D., Barohn, R. J., Bertini, E., Bloetzer, C., de Vaud, L. C., Butterfield, R. J., Chabrol, B., Chae, J.-H., Jongno-gu, D.-r., Comi, G. P., Darras, B. T., Dastgir, J., Desguerre, I., Escobar, R. G., Finanger, E., Guglieri, M.,

Hughes, I., Iannaccone, S. T., Jones, K. J., Karachunski, P., Kudr, M., Lotze, T., Mah, J. K., Mathews, K., Nevo, Y., Parsons, J., Péréon, Y., de Queiroz Campos Araujo, A. P., Renfroe, J. B., de Resende, M. B. D., Ryan, M., Selby, K., Tennekoon, G. & Vita, G. 2017. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet,* 390**,** 1489–98.

36. Ricotti, V., Ridout, D. A., Pane, M., Main, M., Mayhew, A., Mercuri, E., Manzur, A. Y. & Muntoni, F. 2016. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry,* 87**,** 149–55.

37. Muntoni, F., Guglieri, M., Mah, J. K., Wagner, K. R., Brandsema, J. F., Butterfield, R. J., McDonald, C. M., Mayhew, A. G., Palmer, J. P., Marraffino, S., Charnas, L. & Mercuri, E. 2022. Novel approaches to analysis of the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) in Duchenne muscular dystrophy (DMD): Observations from a phase 2 trial. *PloS one,* 17**,** e0272858.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung - von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ataluren (Neubewertung nach Fristablauf) - Datum der Veröffentlichung: 1. September 2016.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Vamorolon - Neues Anwendungsgebiet: Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren.

40. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L. E., Clemens, P. R., Hadjiyannakis, S. & Pandya, S. 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet. Neurology,* 17**,** 251–67.

41. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) 2018. Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry.

42. Bendixen, R. M., Senesac, C., Lott, D. J. & Vandenborne, K. 2012. Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Health and quality of life outcomes,* 10**,** 43.

43. McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Duong, T., Joyce, N. C., Hu, F., Clemens, P. R., Hoffman, E. P., Cnaan, A. & Gordish-Dressman, H. 2018. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with

Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet (London, England),* 391**,** 451–61.

44. Bushby, K. & Connor, E. 2011. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clinical investigation,* 1**,** 1217–35.

45. Brooke, M. H., Fenichel, G. M., Griggs, R. C., Mendell, J. R., Moxley, R., Florence, J., King, W. M., Pandya, S., Robison, J., Schierbecker, J. & et al. 1989. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology,* 39**,** 475–81.

46. Italfarmaco S.p.A. 2023. Beratungsantrag nach § 35a Abs. 7 SGB V für Givinostat.

47. 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) - 14. November 2023.

48. Bendixen, R. M., Lott, D. J., Senesac, C., Mathur, S. & Vandenborne, K. 2014. Participation in daily life activities and its relationship to strength and functional measures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Disability and rehabilitation,* 36**,** 1918–23.

49. Mazzone, E. S., Coratti, G., Sormani, M. P., Messina, S., Pane, M., D'Amico, A., Colia, G., Fanelli, L., Berardinelli, A., Gardani, A., Lanzillotta, V., D'Ambrosio, P., Petillo, R., Cavallaro, F., Frosini, S., Bello, L., Bonfiglio, S., De Sanctis, R., Rolle, E., Forcina, N., Magri, F., Vita, G., Palermo, C., Donati, M. A., Procopio, E., Arnoldi, M. T., Baranello, G., Mongini, T., Pini, A., Battini, R., Pegoraro, E., Torrente, Y., Previtali, S. C., Bruno, C., Politano, L., Comi, G. P., D'Angelo, M. G., Bertini, E. & Mercuri, E. 2016. Timed Rise from Floor as a Predictor of Disease Progression in Duchenne Muscular Dystrophy: An Observational Study. *PloS one,* 11**,** e0151445.

50. Goemans, N., Wong, B., Hauwe, M., Signorovitch, J., Sajeev, G., Cox, D., Landry, J., Jenkins, M., Dieye, I., Yao, Z., Hossain, I. & Ward, S. 2020. Prognostic factors for changes in the timed 4-stair climb in patients with Duchenne muscular dystrophy, and implications for measuring drug efficacy: A multi-institutional collaboration. *PloS one,* 15**,** e0232870.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung - von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Burosumab - Datum der Veröffentlichung: 1. Februar 2021.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Nutzenbewertung - von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Velmanase alfa - Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2018.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum 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) Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit Miglustat) - Vom 1. Februar 2024.

54. 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.

55. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Colvin, M. K., Cripe, L., Herron, A. R., Kennedy, A., Kinnett, K., Naprawa, J., Noritz, G., Poysky, J., Street, N., Trout, C. J., Weber, D. R. & Ward, L. M. 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet. Neurology,* 17**,** 445–55.

56. Willcocks, R. J., Barnard, A. M., Daniels, M. J., Forbes, S. C., Triplett, W. T., Brandsema, J. F., Finanger, E. L., Rooney, W. D., Kim, S., Wang, D. J., Lott, D. J., Senesac, C. R., Walter, G. A., Sweeney, H. L. & Vandenborne, K. 2024. Clinical importance of changes in magnetic resonance biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *Annals of clinical and translational neurology,* 11**,** 67–78.

57. Willcocks, R. J., Rooney, W. D., Triplett, W. T., Forbes, S. C., Lott, D. J., Senesac, C. R., Daniels, M. J., Wang, D. J., Harrington, A. T., Tennekoon, G. I., Russman, B. S., Finanger, E. L., Byrne, B. J., Finkel, R. S., Walter, G. A., Sweeney, H. L. & Vandenborne, K. 2016. Multicenter prospective longitudinal study of magnetic resonance biomarkers in a large duchenne muscular dystrophy cohort. *Annals of neurology,* 79**,** 535–47.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. Barnard, A. M., Willcocks, R. J., Triplett, W. T., Forbes, S. C., Daniels, M. J., Chakraborty, S., Lott, D. J., Senesac, C. R., Finanger, E. L., Harrington, A. T., Tennekoon, G., Arora, H., Wang, D. J., Sweeney, H. L., Rooney, W. D., Walter, G. A. & Vandenborne, K. 2020. MR biomarkers predict clinical function in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology,* 94**,** e897–e909.

63. Rooney, W. D., Berlow, Y. A., Triplett, W. T., Forbes, S. C., Willcocks, R. J., Wang, D. J., Arpan, I., Arora, H., Senesac, C., Lott, D. J., Tennekoon, G., Finkel, R., Russman, B. S., Finanger, E. L., Chakraborty, S., O'Brien, E., Moloney, B., Barnard, A., Sweeney, H. L., Daniels, M. J., Walter, G. A. & Vandenborne, K. 2020. Modeling disease trajectory in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology,* 94**,** e1622–e33.

64. Henricson, E., Abresch, R., Han, J. J., Nicorici, A., Goude Keller, E., de Bie, E. & McDonald, C. M. 2013. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS currents,* 5.

65. Murali, C. N., Cuthbertson, D., Slater, B., Nguyen, D., Turner, A., Harris, G., Sutton, V. R., Lee, B., Rauch, F., Glorieux, F., Retrouvey, J.-M., Esposito, P., Rush, E., Bober, M., Eyre, D., Gomez, D., Hart, T., Jain, M., Krakow, D., Krischer, J., Orwoll, E., Raggio, C., Smith, P., Tosi, L., Nagamani, S. C. S. & Members of the, B. B. D. C. 2020. Pediatric Outcomes Data Collection Instrument is a Useful Patient-Reported Outcome Measure for Physical Function in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Genetics in Medicine,* 22**,** 581–9.

66. Allen, D. D., Gorton, G. E., Oeffinger, D. J., Tylkowski, C., Tucker, C. A. & Haley, S. M. 2008. Analysis of the pediatric outcomes data collection instrument in ambulatory children with cerebral palsy using confirmatory factor analysis and item response theory methods. *Journal of pediatric orthopedics,* 28**,** 192–8.

67. European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EORTC) 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.03.

68. Muntoni, F., Domingos, J., Manzur, A. Y., Mayhew, A., Guglieri, M., Sajeev, G., Signorovitch, J. & Ward, S. J. 2019. Categorising trajectories and individual item changes of the North Star Ambulatory Assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *PloS one,* 14**,** e0221097.

69. Mercuri, E., Signorovitch, J. E., Swallow, E., Song, J. & Ward, S. J. 2016. Categorizing natural history trajectories of ambulatory function measured by the 6-minute walk distance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders : NMD,* 26**,** 576–83.

70. Mercuri, E., Vilchez, J. J., Boespflug-Tanguy, O., Zaidman, C. M., Mah, J. K., Goemans, N., Müller-Felber, W., Niks, E. H., Schara-Schmidt, U., Bertini, E., Comi, G. P., Mathews, K. D., Servais, L., Vandenborne, K., Johannsen, J., Messina, S., Spinty, S., McAdam, L., Selby, K., Byrne, B., Laverty, C. G., Carroll, K., Zardi, G., Cazzaniga, S., Coceani, N., Bettica, P. & McDonald, C. M. 2024. Safety and efficacy

of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology,* 23**,** 393–403.

71. Anonymous 2024. Correction to Lancet Neurol 2024; 23: 393–403 (The Lancet Neurology (2024) 23(4) (393–403), (S147444222400036X), (10.1016/S1474-4422(24)00036-X)). *The Lancet. Neurology*.

72. Clinicaltrials.gov (CT) 2017. NCT02851797 - Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy - Study Details. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02851797.

73. Clinicaltrials.gov (CT) 2023. NCT02851797 - Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy - Results. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02851797?tab=results.

74. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2016. 2016-000401-36 - Randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy - protocol. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000401-36/DE.

75. EU Clinical Trials Register (EUCTR) 2023. 2016-000401-36 - Randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy - results - v1 - 07 Jan 2023. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000401-36/results.

76. ITF Pharma GmbH (Italfarmaco Group) 2025. Statistische Analysen der Studie DSC/14/2357/48 EPIDYS.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.05.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Givinostat[tiab] OR "givinostat hydrochloride"[tiab] OR Duvyzat[tiab]	130
#2	ITF2357[tiab] OR "ITF-2357"[tiab] OR "ITF 2357"[tiab]	72
#3	"givinostat" [Supplementary Concept] OR givinostat hydrochloride [Supplementary Concept]	92
#4	#1 OR #2 OR #3	180
#5	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[ti]) NOT ("animals"[MeSH] NOT "humans"[MeSH])	1567107
#6	#4 AND #5	**17**

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.05.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Internal filter "Trials"	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Givinostat:ti,ab,kw OR "givinostat hydrochloride":ti,ab,kw OR Duvyzat:ti,ab,kw	30
#2	ITF2357:ti,ab,kw OR "ITF-2357":ti,ab,kw OR "ITF 2357":ti,ab,kw	13
#3	#1 OR #2	34

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	**34**
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.05.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Givinostat:ti,ab,kw OR 'givinostat hydrochloride':ti,ab,kw OR Duvyzat:ti,ab,kw	214
#2	ITF2357:ti,ab,kw OR 'ITF-2357':ti,ab,kw OR 'ITF 2357':ti,ab,kw	147
#3	'givinostat'/exp	845
#4	#1 OR #2 OR #3	869
#5	'random*':ab,ti,kw OR 'placebo*':de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2588515
#6	#4 AND #5	**78**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche
Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien
Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen
Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.05.2025
Suchstrategie	**Intervention:** Givinostat OR "givinostat hydrochloride" OR Duvyzat OR ITF2357 OR "ITF-2357" OR "ITF 2357" **Study type:** Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	**25**

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.05.2025
Suchstrategie	Givinostat OR "givinostat hydrochloride" OR Duvyzat OR ITF2357 OR "ITF-2357" OR "ITF 2357"
Treffer	**20**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Autor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
1	Euctr, E.S.	Study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy	2017	Duplikat mit Registersuche: • EUCTR Eintrag (EUCTR2016-000401-36-ES)
2	Euctr, I.T.	A Two-Part Study to Assess the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Histology and Different Clinical Parameters of Givinostat in Ambulant Children with Duchenne Muscular Dystrophy	2012	Duplikat mit Registersuche: • EUCTR Eintrag (EUCTR2012-002566-12-IT)
3	Nct	Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy	2016	Duplikat mit Registersuche: • CT Eintrag (NCT02851797)
4	Nl, O.	Randomised, double blind, placebo controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy EPIDYS (Epigenetic Rescue of Dystrophin Dysfunction)	2016	Duplikat; hierbei handelt sich um den Eintrag der Studie EPIDYS im niederländischen Studienregister Dieser spezifische Eintrag wurde über die Literaturrecherche identifiziert, jedoch nicht über die Recherche in der Datenbank ICTRP. Da es sich um einen Eintrag ohne Ergebnisse handelt und für die Studie EPIDYS vollwertige Ergebniseinträge vorliegen wurde dieser als Duplikat entfernt.
5	Anjum, A.F., et al.	Unleashing the Potential of Givinostat: A Novel Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy	2025	A8 – Publikationstyp – Review mit Daten der Studie EPIDYS

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CT					
Nr.	**ID**	**Titel**	**Jahr**	**Hyperlink**	**Ein bzw. Ausschlussgrund**
1	NCT00496431	Phase II Study of the Histone-deacetylase Inhibitor ITF2357 in Very High-risk Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients	2007	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00496431	A1 - Patientenpopulation
2	NCT00570661	Phase II, Open Label, International, Multicentre Clinical Trial to Investigate Safety and Efficacy of Oral ITF2357 in Patients With Active Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis (SOJIA)	2007	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00570661	A1 - Patientenpopulation
3	NCT00442182	The Effects and Side Effects of ITS2357 in Autoinflammatory Syndromes	2007	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00442182	A1 - Patientenpopulation
4	NCT00792831	Open Label, Uncontrolled, Pilot, Phase II Study of ITF2357 Administered Orally to Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Refractory/Relapsed After Conventional Chemotherapy or Relapsed After Autologous Bone Marrow Transplantation	2008	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00792831	A1 - Patientenpopulation
5	NCT00606307	A Phase IIA Study of the Histone-deacetylase Inhibitor ITF2357 in Patients With JAK-2 V617F Positive Chronic Myeloproliferative Diseases	2008	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00606307	A1 - Patientenpopulation
6	NCT00792467	Phase II Trial of the Histone-Deacetylase Inhibitor ITF2357 Followed by Mechlorethamine in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients	2008	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00792467	A1 - Patientenpopulation

CT					
Nr.	**ID**	**Titel**	**Jahr**	**Hyperlink**	**Ein bzw. Ausschlussgrund**
7	NCT00792740	Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of ITF2357 on Mucosal Healing in Patients With Moderate-to-severe Active Crohn's Disease	2008	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00792740	A1 - Patientenpopulation
8	NCT00792506	Phase II High Pulse Dose Clinical Trial of Orally Administered ITF2357 In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2008	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00792506	A1 - Patientenpopulation
9	NCT00928707	Phase II Study of the Histone-deacetylase Inhibitor GIVINOSTAT (ITF2357) in Combination With Hydroxyurea in Patients With JAK2V617F Positive Polycythemia Vera Non-responder to Hydroxyurea Monotherapy	2009	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00928707	A1 - Patientenpopulation
10	NCT01261624	A Multicenter, Open Label, Dose Finding Study to Evaluate Efficacy and Safety of Givinostat Administered in Two Different Doses in Patients With Poly JIA Not Adequately Responding to the Standard Treatment	2010	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01261624	A1 - Patientenpopulation
11	NCT01761292	A Two-Part Study to Assess the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Histology and Different Clinical Parameters of Givinostat in Ambulant Children With Duchenne Muscular Dystrophy	2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01761292	A5 - Studiendesign
12	NCT01557452	An Open-Label Extension of the Dose Finding Study (DSC/08/2357/36) in Patients With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis (Poly JIA)	2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01557452	A1 - Patientenpopulation
13	NCT01761968	Long-term Study Evaluating the Effect of Givinostat in Patients With JAK2V617F Positive Chronic Myeloproliferative Neoplasms	2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01761968	A1 - Patientenpopulation
14	NCT01901432	A Two-part Study Top Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Givinostat in Patients With JAK2V617F Positive Polycythemia Vera	2013	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01901432	A1 - Patientenpopulation

CT					
Nr.	**ID**	**Titel**	**Jahr**	**Hyperlink**	**Ein bzw. Ausschlussgrund**
15	NCT02851797	Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02851797	eingeschlossen
16	NCT03238235	A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Micro-macroscopic Effects on Muscles, the Safety and Tolerability, and the Efficacy of Givinostat in Patients With Becker Muscular Dystrophy (BMD)	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03238235	A1 - Patientenpopulation
17	NCT03373968	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	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03373968	A5 - Studiendesign
18	NCT04821063	A Randomized, Partially Double-Blind, Four-Period, Four-Treatment, Crossover Study Investigating the Placebo-Corrected Effects of a Therapeutic Dose (100 mg) and a Supratherapeutic Dose (300 mg) of ITF2357 (Givinostat) and Moxifloxacin on QT/QTC Interval in Healthy Male and Female Subjects	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04821063	A1 - Patientenpopulation
19	NCT05492318	Open-label, Single-center Study in Healthy Subjects to Investigate the Effect of Oral Givinostat on Pharmacokinetics (PK) of Intravenous and Oral Midazolam and Oral Dabigatran Etexilate (PART 1)	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05492318	A1 - Patientenpopulation
20	NCT05860114	An Open-label, Single-center, Study in Healthy Subjects to Evaluate the Plasma and Urine Pharmacokinetics of Givinostat and Its Metabolites Following Single and Multiple Oral Doses of Givinostat (Part 3)	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05860114	A1 - Patientenpopulation
21	NCT05845567	An Open-label, Single-center, Study in Healthy Subjects to Investigate the Effect of Oral Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Givinostat (PART 2)	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845567	A1 - Patientenpopulation

CT					
Nr.	**ID**	**Titel**	**Jahr**	**Hyperlink**	**Ein bzw. Ausschlussgrund**
22	NCT05933057	Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Givinostat in Non-ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05933057	A1 - Patientenpopulation
23	NCT06093672	Randomized, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of GIVinostat Versus Hydroxyurea IN JAK2V617F-positive High-risk Polycythemia Vera Patients: the GIV-IN PV TRIAL	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06093672	A1 - Patientenpopulation
24	NCT06736223	A Multicentric, Open-label, Non-randomized Study to Evaluate the Pharmacokinetic, Safety and Tolerability of ITF2357 Given as an Oral Single 50 mg Dose in Participants With Chronic Hepatic Impairment Relative to Matched Participants With Normal Hepatic Function	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06736223	A5 - Studiendesign
25	NCT06769633	A Phase 2 Open-label (Core Phase Plus Extension Phase) With 2 Cohorts Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Givinostat in DMD Patients Ages From at Least 2 Years to Less Than 6 Years Old	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06769633	A5 - Studiendesign

EUCTR					
Nr.	**ID**	**Titel**	**Jahr**	**Hyperlink**	**Ein- bzw. Ausschlussgrund**
1	2005-001084-56	Phase II Multiple-Dose Clinical Trial of Oral ITF 2357 In Patients with Advanced Multiple Myeloma	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001084-56	A1 - Patientenpopulation
2	2006-000089-35	Phase II, open label, international, multicentre clinical trial to investigate safety and efficacy of oral ITF 2357 in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis SOJIA	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000089-35	A1 - Patientenpopulation
3	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	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005321-63	A1 - Patientenpopulation

EUCTR					
Nr.	**ID**	**Titel**	**Jahr**	**Hyperlink**	**Ein- bzw. Ausschlussgrund**
4	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	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002113-12	A1 - Patientenpopulation
5	2007-004480-21	A phase IIA study of the histone-deacetylase inhibitor ITF2357 in patients with JAK-2 V617F positive chronic myeloproliferative diseases	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004480-21	A1 - Patientenpopulation
6	2007-000049-36	Phase II study of the histone-deacetylase inhibitor ITF2357 in very high-risk relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000049-36	A1 - Patientenpopulation
7	2006-005465-19	Open label, uncontrolled, pilot, phase II study of histone-deacetylase inhibitor ITF2357 administered orally to subjects with chronic lynphocytic leukemia (CLL) refractory/relapsed after convention	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005465-19	A1 - Patientenpopulation
8	2007-007091-41	Phase II Trial of the Histone-Deacetylase Inhibitor ITF2357 Followed by Mechlorethamine in Relapsed/Refractory Hodgkin’s Lymphoma Patients	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007091-41	A1 - Patientenpopulation
9	2008-001416-20	Phase II High Pulse Dose Clinical Trial of Orally Administered ITF 2357 In Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001416-20	A1 - Patientenpopulation
10	2009-010982-22	Phase II study of the histone-deacetylase inhibitor GIVINOSTAT (ITF2357) in combination with hydroxyurea in patients with JAK2V617F positive Polycythemia Vera non-responder to hydroxyurea monotherapy	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010982-22	A1 - Patientenpopulation
11	2012-003499-37	Long-term study evaluating the effect of Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003499-37	A1 - Patientenpopulation
12	2012-002566-12	A Two-Part Study to Assess the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Histology and Different Clinical Parameters of Givinostat in	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002566-12	A5 - Studiendesign

EUCTR					
Nr.	**ID**	**Titel**	**Jahr**	**Hyperlink**	**Ein- bzw. Ausschlussgrund**
		Ambulant Children with Duchenne Muscular Dystrophy			
13	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	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004854-19	A1 - Patientenpopulation
14	2007-000189-19	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of ITF2357 on mucosal healing in patients with moderate-to-severe active Crohn's Disease	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000189-19	A1 - Patientenpopulation
15	2010-019094-15	A multicenter, open label, dose finding study to evaluate efficacy and safety of Givinostat administered in two different doses in patients with polyarticular course Juvenile Idiopathic Arthritis	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019094-15	A1 - Patientenpopulation
16	2011-003341-18	An Open-Label Extension of the Dose Finding study (DSC/08/2357/36) in patients with polyarticular course Juvenile Idiopathic Arthritis (poly JIA)	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003341-18	A1 - Patientenpopulation
17	2017-001629-41	A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the micro-macroscopic effects on muscles, the safety and tolerability, and the efficacy of givinostat in patients with Becker Muscu	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001629-41	A1 - Patientenpopulation
18	2013-000860-27	A two-part study to assess the safety and preliminary efficacy of Givinostat in patients with JAK2V617F positive Polycythemia Vera	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000860-27	A1 - Patientenpopulation
19	2017-000397-10	Studio in aperto a lungo termine volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di GIVINOSTAT in pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne che sono stati precedentemente tr	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000397-10	A5 - Studiendesign

EUCTR					
Nr.	**ID**	**Titel**	**Jahr**	**Hyperlink**	**Ein- bzw. Ausschlussgrund**
20	2016-000401-36	Randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000401-36	eingeschlossen

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche
Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien
Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen
Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EPIDYS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat. Es wurden gehfähige, männliche DMD-Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren in die Studie eingeschlossen. **Primäres Studienziel:** • Nachweis der Wirksamkeit von Givinostat gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 18 Monaten in Bezug auf die Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bei gehfähigen DMD-Patienten. **Sekundäre Studienziele:** • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von gegenüber Placebo bei DMD-Patienten • Beurteilung des PK-Profils von Givinostat bei DMD-Patienten • Beurteilung der Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens durch Givinostat gegenüber Placebo **Sekundäre explorative Studienziele:** • Beurteilung der Korrelation zwischen dem PK-Profil von Givinostat und den Pharmakodynamik-Daten • Beurteilung, ob die Wirkung von Givinostat gegenüber Placebo mit der Art der DMD-Mutation oder mit den Biomarkern zusammenhängt
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat bei männlichen, gehfähigen DMD-Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren. Insgesamt wurden 179 Patienten für die Gesamtpopulation randomisiert (Givinostat [n = 118], Placebo [n = 61]). Davon wurden 120 Patienten (Givinostat [n = 81], Placebo [n = 39]) der *Target-Population* (Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF von > 5 % bis ≤ 30 %) zugeordnet. Alle anderen Patienten der Gesamtpopulation (N = 59) wurden der Nicht-*Target-Population* (Patienten mit einer Baseline *M. vastus lateralis* MFF ≤ 5 % oder > 30 %) zugewiesen. Die Verteilung der DMD-Patienten zwischen dem Givinostat- und Placebo-Behandlungsarm erfolgte bei der Randomisierungs-Visite im Verhältnis 2 : 1. Um zwischen den Studienarmen ein Gleichgewicht bezüglich der begleitenden Corticosteroid-Therapie zu gewährleisten, wurden die Patienten nach Art und Behandlungsschema ihrer begleitenden Corticosteroid-Therapie in folgenden Einnahmeschemata stratifiziert: 1. Deflazacort tägliche Einnahme 2. Deflazacort intermittierende Einnahme 3. Andere Corticosteroide tägliche Einnahme 4. Andere Corticosteroide intermittierende Einnahme Die Studiendauer war geplant für 19 Monate und umfasst 2 Phasen: 1. Screening-Periode: Beginn 4 Wochen (± 2 Wochen) vor der Randomisierung 2. Behandlungs-Periode: 18 Monate Behandlung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach	**Änderung der Protokolle:** **Version 1.0 zu Version 2.0:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	• Änderung des Wortlauts eines Einschlusskriteriums, um den Ausschluss von Patienten aufgrund eines Bedienungsfehlers der Stoppuhr einzuschränken • Änderung des Stratifizierungsprozesses bei der Randomisierung, einschließlich 2 zusätzlicher Strata basierend auf der Art der Corticosteroide. Neue Daten deuteten darauf hin, dass die Anwendung von Deflazacort mit einer längeren Zeit bis zum Verlust der Gehfähigkeit und einer erhöhten Häufigkeit von Nebenwirkungen verbunden ist • Änderung der MRT-Kohorte in die MRT-Kohorte, da die MRS-Untersuchung zum gleichen Zeitpunkt wie das MRT durchgeführt wurde. Der Grund für die Aufnahme von MRS wird im nächsten Aufzählungspunkt erläutert • Änderung der wichtigsten sekundären Endpunkte in der MRT-Kohorte in Bezug auf Bildgebungsdaten unter Verwendung von MRS-Daten anstelle von MRT-Daten durch die 3-Punkt-Dixon-Technik. Beide Techniken dokumentieren das Fortschreiten der Krankheit, doch gilt die MRS als Goldstandard für die Quantifizierung von Arzneimitteleffekten *in vivo* und *Fat Fraction*-Messungen aus Einzel-Voxel-Spektroskopie sind nachweislich mit Funktion bei DMD verbunden. Außerdem ist die MRS die direkteste und sensitivste Methode der MR zur Differenzierung von Signalen, die von Wasser- und Fettprotonenkomponenten stammen. • Änderung des Wortlauts eines Ausschlusskriteriums in Bezug auf die MRT-Kohorte, um auch die MRS-Untersuchung einzubeziehen • Spezifizierung der Art des Raven Farb-Matrizentests, der für die Bewertung der kognitiven Funktion zu verwenden ist • Präzisierung der PK-Verfahren durch Einschränkung der Entscheidung des Personals im Studienzentrum über die Entnahme der PK-Proben • Legitimation des vom Prüfarzt autorisierten Personals zur Durchführung von Blutentnahmen während der Visiten 5, 6 und 8, um die Durchführung dieser Visiten zu erleichtern **Version 2.0 zu Version 3.0:** • Berücksichtigung relevanter *General and Administratives* bezüglich des VHP-Verfahrens VHP934 (VHP2016102) • Hinzufügen der Akzeptanz-/Verträglichkeitstests, wie vom PDCO während der PIP-Diskussion vorgeschlagen • Bessere Präzisierung der Entnahme der PK-Proben und der PK-Verfahren • Bessere Präzisierung der Zeitfenster der Visiten • Aktualisierung des funktionellen Algorithmus nach einer zusätzlichen Diskussion mit dem Statistiker, um auch den 6MWT in den Algorithmus einzubeziehen • Spezifizierung der Videoverfahren, die zur Sicherstellung und Aufrechterhaltung des Qualitätsstandards der Gutachter von funktionellen Fähigkeiten während der Studie angewandt wurden • Hinzufügen von „Alter“ als Kovariate in der statistischen Analyse, wie mit dem PDCO während der PIP-Diskussion besprochen **Version 3.0 zu Version 3.1 (für USA und Kanada):** • Ermöglichen der Verwendung von Deflazacort in Ländern, in denen es sich noch um ein Prüfpräparat handelt (USA und Kanada) **Version 3.0 zu Version 4.0:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Berücksichtigung relevanter Kommentare der FDA zum „May Proceed Letter“ (vom 18. Oktober 2016) • Änderung des Ausschlusskriteriums 1 in Bezug auf die Exposition mit einem anderen Prüfpräparat (nur für die europäischen Studienzentren, da das Kriterium bereits für die Standorte in den USA und Kanada geändert wurde) • Änderung des Ausschlusskriteriums 6 in Bezug auf die Knöchelgelenkskontrakturen, um es besser auf die *Target-Population* anwendbar zu machen und die Rekrutierung einer größeren Anzahl von Kindern zu ermöglichen, die von DMD betroffen sind • Bessere Präzisierung der Entnahme der PK-Proben und der PK-Verfahren • Bessere Präzisierung der Zeitfenster der Visiten • Hinzufügen einer Blutprobe für die Analyse von Serum-Biomarkern im Zusammenhang mit DMD und Hinzufügen dieser als explorative Untersuchung und Endpunkt • Hinzufügen der Option, den Gentest für die Bestätigung der DMD-Diagnose (wie im entsprechenden Einschlusskriterium gefordert) innerhalb des Untersuchungsplans durchzuführen **Version 4.0 zu Version 5.0:** Hinweis: Version 5.0 wurde nicht an die CA/IEC/IRB herausgegeben. Zur Erläuterung des Grundes wurde eine Notiz zu den Akten veröffentlicht, und Version 5 wurde durch Version 6.0 ersetzt. • Entfernung des Algorithmus aus den Einschlusskriterien (Kriterium 8) • Änderung des Einschlusskriteriums 6 von „Erfüllt den RFTF-Test während des Screenings innerhalb von < 10 Sekunden“ zu „Erfüllt den RFTF-Test während des Screenings innerhalb von ≥ 3 Sekunden bis < 10 Sekunden“ • Implementierung eines "Predictive Enrichment"-Ansatzes, um die Aufnahme von 192 Patienten mit einem MRS *M. vastus lateralis* MFF zwischen > 5 % und ≤ 30 % (Zielgruppe) sicherzustellen • Durchführung der primären statistischen Analysen mit den Daten der Zielgruppe • Klarstellung der Anzahl der Patienten, die für die Interimsanalyse benötigt werden (50 Patienten für die erste Analyse, die ersten 99 bis 150 Patienten für die zweite Analyse, wie bei der ersten Interimsanalyse bestimmt), und die sich auf Patienten in der Zielgruppe beziehen soll • Hinzufügen von 20 % Patienten mit einem *M. vastus lateralis* MFF außerhalb des Bereichs von ≤ 5 % bis > 30 %, die in die Studie aufgenommen werden. Diese zusätzliche Nicht-*Target-Population* lieferte unterstützende Daten **Version 4.0 zu Version 6.0:** • Um Sicherheitsproblemen zu begegnen, insbesondere Thrombozytopenie, die bei randomisierten Patienten auftraten, die bis zum 18. Juni 2018 (Stichtag der Analyse) eine mindestens 8-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten. Verblindete hämatologische Sicherheitsdaten zeigten, dass etwa 50 % bis 60 % dieser Patienten die Anfangsdosis aufgrund einer Abnahme der Thrombozytenzahl reduzieren mussten. Aufgrund dessen wurde die Startdosis des Studienmedikaments (Givinostat/Placebo) um ein Drittel der korrespondierenden Dosis reduziert auf die reduzierte Dosis (z. B. ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Drittel niedriger als die Startdosis) der Protokollversion 4.0 (z. B. 13,3 bis 46,7 mg/BID je nach Körpergewicht). Darüber hinaus wurde erwartet, dass diese Anfangsdosis geeignet ist, um die Thrombozytenzahl über dem Grenzwert von 150×10^9/l zu halten. Darüber hinaus wurden die Vorschriften für die Dosisanpassung entsprechend geändert • Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, wurde dem Protokoll ein neues Ausschlusskriterium hinzugefügt, das Patienten mit Triglyceridwerten > 300 mg/dl (3,42 mmol/l) ausschließt, da bei einigen Patienten, die in das aktuelle Protokoll aufgenommen wurden, ein Anstieg der Plasmatriglyceride berichtet wurde. Dieser Schwellenwert war als Wert zwischen leichter und mittelschwerer Hypertriglyceridämie gemäß CTCAE Version 4.03 gewählt worden • Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, wurde eine neue Sicherheitsregel hinzugefügt (z. B. die Einnahme des Studienmedikaments wird vorübergehend gestoppt, wenn die Triglyceridwerte > 300 mg/ dl [3,42 mmol/l] liegen) • Erhöhung der Häufigkeit der Überwachung der Schilddrüsenfunktion (Thyreoidea-stimulierendes Hormon-, FT3- und FT4-Analyse), um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Das Monitoring erfolgte monatlich bis zum dritten Monat und danach alle 3 Monate bis zu EOS • Berücksichtigung der IDMC-Empfehlung für eine vollständige Blutbilduntersuchung, die wöchentlich über 8 aufeinanderfolgende Wochen durchgeführt werden sollte, wenn die Dosis aus Sicherheitsgründen aufgrund von Thrombozytenzahlen $\leq 150 \times 10^9$/l und/oder Leukozyten $< 3{,}0 \times 10^9$/l und/oder Hämoglobin < 10,0 mg/dl reduziert wurde • Um eine korrekte Sicherheitsbewertung zu gewährleisten, sollte die Spirometrie wiederholt werden, wenn der Test nicht den Kriterien der American Thoracic Society/ European Respiratory Society entsprach und/oder der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient keinen gültigen Versuch unternommen hatte, einen korrekten Test durchzuführen • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 6 von „Erfüllt den RFTF-Test während des Screenings innerhalb von < 10 Sekunden“ auf „Erfüllt den RFTF-Test während des Screenings innerhalb von ≥ 3 Sekunden bis < 10 Sekunden“, um die Auswahl der geeigneten Patientenpopulation zu unterstützen. Die untere Grenze des RFTF-Tests wurde gewählt, um Patienten, die unter Placebo-Behandlung über 18 Monate nicht genug Funktionsverlust haben, in der Studie zu vermeiden. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 7 von „Manueller Muskeltest des Quadrizeps beim Screening ≥ Grad 3“ auf „Manueller Muskeltest des Quadrizeps beim Screening ≥ Grad – 3“, um die Aufnahme einer größeren Anzahl von Patienten in die Studie zu ermöglichen • Entfernung des Einschlusskriterium 8, da der funktionelle Algorithmus es nicht erlaubte, die Patientenpopulation mit dem vordefinierten *M. vastus lateralis* MFF-Bereich auszuwählen. Infolgedessen wurden alle Patienten mit einem MR-Scan zu Baseline untersucht, um den *M. vastus lateralis* MFF-Prozentsatz zu beurteilen • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 9 (8 im geänderten Protokoll), um besser zu erklären, dass in den 6 Monaten vor Beginn der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbehandlung keine Änderung des Corticosteroid-Typs zulässig war (um eine irreführende Interpretation des Kriteriums zu vermeiden) • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 4, um die Verwendung von Vitamin D, Calcium und anderen Nahrungsergänzungsmitteln zu präzisieren, die innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung stabil sein mussten, um mögliche Interferenzen bei der funktionellen Beurteilung zu vermeiden. Darüber hinaus sollte präzisiert werden, dass die Verwendung von Testosteron als Ersatztherapie für eine verzögerte Pubertät zugelassen wurde, um dem Behandlungsstandard zu entsprechen • Klarstellung des Ausschlusskriteriums 9 zu „Hat eine Diagnose anderer unkontrollierter neurologischer Erkrankungen oder das Vorhandensein relevanter unkontrollierter somatischer Erkrankungen, die nicht mit DMD in Verbindung stehen“, um die Aufnahme von Patienten mit kontrollierten neurologischen oder somatischen Erkrankungen in die Studie zu ermöglichen, da es keine Kontraindikationen für die Aufnahme dieser Patienten gab • Ermöglichung eines zweimaligen erneuten Screenings der Patienten mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten zwischen den Untersuchungen, da DMD eine fortschreitende seltene Krankheit ist und die Patienten die Einschluss-/Ausschlusskriterien in einem anderen Stadium der Krankheit erfüllen könnten • Berücksichtigung der Empfehlungen des IDMC und Verbesserung der Beurteilung der Compliance der Patienten mit dem Studienmedikament, indem dem Patienten ein Tagebuch ausgehändigt wird, um die Einhaltung der Studienbehandlung zu bewerten (siehe zusätzliche Zeilen in Tabelle 6: "Ausgabe des Patiententagebuchs" bei Visite 3 und "Bewertung der Compliance mit Studienmedikament durch Tagebuch" bei den Visiten 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 und 15 [EOS] und die Beschreibung der zugehörigen Visiten) • Um der hohen Durchfallrate beim Screening entgegenzuwirken, wurde der *M. vastus lateralis* MFF-Bereich von > 10 % bis ≤ 30 % auf > 5 % bis ≤ 30 % erweitert • Implementierung des Ansatzes der „prädiktiven Anreicherung“, der sicherstellt, dass die primären und wichtigsten sekundären Analysen in der Zielgruppenpopulation durchgeführt werden (d. h. 192 Patienten mit *M. vastus lateralis* MFF zwischen > 5 % und ≤ 30 % beim Screening), die am wahrscheinlichsten von einer Behandlung profitieren würden • Präzisierung, wie die statistische Analyse nach dem Ansatz der "prädiktiven Anreicherung" durchgeführt wird • Ermöglichung der Aufnahme von 50 Patienten mit *M. vastus lateralis* MFF-Werten außerhalb des definierten Bereichs (d. h. ≤ 5 % und > 30 %; d. h. Nicht-Zielgruppe definiert als, die unterstützende Daten liefern • Um die Belastung der Patienten/Familien durch die Studie zu minimieren, können einige Sicherheits-/außerplanmäßige Bewertungen von qualifiziertem Personal, das mit dem Studienprotokoll vertraut ist, zu Hause durchgeführt werden • Aktualisierung des Zeitplans für die Visite 2, sodass die Patienten 1 Tag nach Visite 1 bis 2 Wochen nach Visite 1 an dieser Visite 2 teilnehmen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		können. Die Fußnoten und die Verfahren für Studienbesuche wurden ebenfalls entsprechend aktualisiert • Verbesserung der Erläuterung der Bedeutung des Begriffs „verlängertes QT-Intervall“, für das die Studienzentren das 12-Kanal-Elektrokardiogramm in dreifacher Ausführung durchführen müssen (d. h. QTcF-Intervall > 450 ms) in der Fußnote Nr. 6 der Tabelle 6 und in den Abschnitten 7.3.1 und 12.3 **Version 6.0 zu Version 6.1 (nur für Frankreich):** • Berücksichtigung der Sicherheitsempfehlung der zuständigen französischen Behörde - ANSM vom 03. Mai 2019, die Dosis des Studienmedikaments bei allen in Frankreich randomisierten Patienten um ein Drittel zu reduzieren, nicht nur für neu eingeschlossene Patienten, sondern auch für alle bereits randomisierten Patienten, einschließlich derjenigen, die seit der Implementierung der Protokollversion 6.0 behandelt wurden und bei denen bis jetzt keine Thrombozytopenie aufgetreten ist, die eine Dosisreduktion erforderlich macht. In Übereinstimmung mit dem Antrag der ANSM vom 03. Mai 2019 und vor der Umsetzung der Protokolländerung wurde von Italfarmaco S.p.A. unverzüglich ein Schreiben an die Prüfärzte (DIL) am 10. Mai 2019 versandt, in dem eine Dosisreduktion für alle behandelten Patienten gefordert wird, auch wenn sie die Anfangsdosis noch nicht aus Sicherheitsgründen reduziert haben. Die Prüfärzte bestätigten den Erhalt der Sicherheitsmitteilung und setzten die Dosisreduktion ab dem 17. Mai 2019 um. Die Sicherheitsempfehlungen der ANSM wurden auch dem *Central Ethic Committee* (Ile de France VI, Pitié-Salpêtirère, Paris) mitgeteilt **Version 6.0 zu Version 7.0:** • Im ursprünglichen Protokoll wurde die Stichprobengröße unter Verwendung öffentlich zugänglicher SD berechnet, insbesondere aus Daten der DMD Phase III-Studien zu Ataluren und Drisapersen, bei denen die Patienten spezifische genetische DMD-Mutationen aufweisen (d. h. Exon 51 Skipping oder Nonsense-Mutationen). Da im aktuellen Protokoll der Einschluss der Patienten nicht von der Art der genetischen DMD-Mutation abhängt, hielt Italfarmaco S.p.A. es für angemessen, die Stichprobengröße der Studie zu reduzieren, falls die SD in der aktuellen Studienpopulation niedriger war als die im Protokoll angegebene geschätzte SD. Aus diesem Grund wurde der Abschnitt über die statistische Analyse entsprechend aktualisiert • Aktualisierung des Hintergrunds von Givinostat in Bezug auf nichtklinische Studien und klinische Erfahrungen im Abschnitt Risiken und Nutzen gemäß der neuen *Investigator's Brochure*-Version 20 (Juli 2019) **Version 6.1 zu Version 7.1 (nur für Frankreich):** • Im ursprünglichen Protokoll wurde die Stichprobengröße unter Verwendung öffentlich zugänglicher SD berechnet, insbesondere aus Daten der DMD Phase III-Studien zu Ataluren und Drisapersen, in denen die Patienten spezifische genetische DMD-Mutationen aufweisen (d. h. Exon 51 Skipping oder Nonsense-Mutationen). Da im aktuellen Protokoll der Einschluss der Patienten nicht von der Art der genetischen DMD-Mutation abhängt, hielt Italfarmaco S.p.A. es für angemessen, die Stichprobengröße der Studie zu reduzieren, falls die SD in der aktuellen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienpopulation niedriger war als die im Protokoll angegebene geschätzte SD. Aus diesem Grund wurde der Abschnitt über die statistische Analyse entsprechend aktualisiert • Aktualisierung des Hintergrunds von Givinostat in Bezug auf nichtklinische Studien und klinische Erfahrungen im Abschnitt Risiken und Nutzen gemäß der neuen *Investigator's Brochure*-Version 20 (Juli 2019) **Version 7.1 zu Version 7.2 (nur für Frankreich):** • Berücksichtigung der Sicherheitsempfehlung vom 06. November 2019 der zuständigen französischen Behörde - ANSM, um die neueste Version von Givinostat *Investigator's Brochure* Nr. 20 einzuhalten sollte ein Warnhinweis für die Verwendung von Substanzen, die bekanntermaßen ein Substrat von CYP1A2, 2B6, 3A4 sind (hauptsächlich solche mit geringer therapeutischer Breite), ausgesprochen werden, **Version 7.0 zu Version 8.0:** • Änderung des Protokolls auf der Grundlage der Ergebnisse der vorgeplanten Vergeblichkeits-Interimsanalyse, wie in Protokollversion 7.0 beschrieben. Die vorab geplante Interimsanalyse wurde im Januar 2020 durchgeführt: Das IDMC kam zu dem Schluss, dass die Vergeblichkeit von *M. vastus lateralis* MFF nicht erfüllt war und die Studie fortgesetzt werden sollte; daher wurde die vorab geplante Neubewertung der verblindeten Stichprobengröße durchgeführt. Basierend auf der geschätzten verblindeten innerhalb der Behandlungs-SD für die Veränderung im 4SC vom Ausgangswert zu 18 Monaten (d. h. 3,094 Sekunden, etwa die Hälfte der SD, die in der ursprünglichen Power-Berechnung angenommen wurde) wurde die revidierte Stichprobengröße (unter Verwendung eines 2 : 1-Randomisierungsschemas) von N = 102 berechnet, um eine Aussagekraft von 90 % und ein 1-seitiges Alpha von 2,5 % zu erzielen, um einen echten Unterschied zwischen Givinostat und Placebo in der *Target-Population* bei der Veränderung des 4SC von Baseline bis zu 18 Monaten von 2 Sekunden zu erkennen. Mit einer geschätzten Abbruchrate von 8 % wurden insgesamt 110 Patienten in der *Target-Population* randomisiert. Italfarmaco S.p.A. hielt es für angemessen, die angestrebte Stichprobengröße von N = 110 Patienten nach der oben beschriebenen Neuschätzung der Stichprobengröße zu reduzieren. Aus diesem Grund wurde der Abschnitt zu der statistischen Analyse entsprechend aktualisiert • Änderung der Effektstärke in der Veränderung im 4SC von 3 Sekunden auf 2 Sekunden von Baseline zu Monat 18. Italfarmaco S.p.A. hielt 2 Sekunden für angemessener, basierend auf den jüngsten Analysen von C-Tap (Wong B, et al. Action Duchenne International Conference, 9.–11. November 2018, Birmingham, UK), in denen die Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch relevanter Unterschied; MCID für TFT in DMD auf ~1,0 bis 1,6 Sekunden geschätzt wurde. Diese Ergebnisse wurden durch zusätzliche Analysen der CINRG Datenbank (Daten in den Akten) bestätigt, die zeigten, dass eine Veränderung von 1,0 bis 1,5 Sekunden bei TFT eine klinische Aussagekraft hat, die auf gesundheitsbezogenen *Quality of Life*- und Partizipationsmaßnahmen bei DMD basiert, und dass sich eine Veränderung von 1,6 bis 1,7 Sekunden über 12 Monate bei TFT in DMD in eine 3-jährige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verlängerung der Gehzeit überträgt. Zusammengenommen zeigen diese neuen Daten, dass 2 Sekunden eine angemessene konservative Schätzung einer klinisch bedeutsamen Effektgröße für TFT in DMD ist, die geringer ist als die ursprünglich im Studienprotokoll angenommenen 3 Sekunden • Aktualisierung der Anzahl der Patienten, die nach der Interimsanalyse im Januar 2020 durchgeführten Neuschätzung der verblindeten Stichprobengröße in die MRT-Kohorte aufgenommen werden. Die Ergebnisse zeigten, dass die verblindete SD-Schätzung 5,941 % betrug, was mit den 6 % SD übereinstimmte, die in der ursprünglichen Power-Berechnung angenommen wurden. Daher wurden alle Patienten der *Target-Population* in die MRT-Kohorte eingeschlossen • Absage der zweiten Interimsanalyse nach Empfehlung der FDA während des Typ-C-Treffens im Oktober 2019. Da die zweite Interimsanalyse abgesagt wurde, wurde der Endpunkt der Bildgebung auf einen Wirksamkeitsendpunkt verschoben • Aufnahme einer zusätzlichen Analysemethode für die NSAA, die mit dieser Art der funktionellen Bewertung in DMD angemessener sein könnte • Aktualisierung des Absatzes "Hintergrund zur DMD" nach der kürzlich erfolgten *New-Drug-Application*-Zulassung Sarepta für die Behandlung von männlichen DMD-Patienten **Version 7.2 zu Version 8.1 (nur für Frankreich):** • Änderung des Protokolls auf der Grundlage der Ergebnisse der vorgeplanten Vergeblichkeits-Interimsanalyse, wie in Protokollversion 7.2 beschrieben. Die vorab geplante Interimsanalyse wurde im Januar 2020 durchgeführt: Das IDMC kam zu dem Schluss, dass die Vergeblichkeit von *M. vastus lateralis* MFF nicht erfüllt war und die Studie fortgesetzt werden sollte; daher wurde die vorab geplante Neubewertung der verblindeten Stichprobengröße durchgeführt. Basierend auf der geschätzten verblindeten innerhalb der Behandlungs-SD für die Veränderung im 4SC vom Ausgangswert zu 18 Monaten (d. h. 3,094 Sekunden, etwa die Hälfte der SD, die in der ursprünglichen Power-Berechnung angenommen wurde) wurde die revidierte Stichprobengröße (unter Verwendung eines 2 : 1-Randomisierungsschemas) von N = 102 berechnet, um eine Aussagekraft von 90 % und ein 1-seitiges Alpha von 2,5 % zu erzielen, um einen echten Unterschied zwischen Givinostat und Placebo in der *Target-Population* bei der Veränderung des 4SC von Baseline bis zu 18 Monaten von 2 Sekunden zu erkennen. Mit einer geschätzten Abbruchrate von 8 % wurden insgesamt 110 Patienten in der *Target-Population* randomisiert. Italfarmaco S.p.A. hielt es für angemessen, die angestrebte Stichprobengröße von N = 110 Patienten nach der oben beschriebenen Neuschätzung der Stichprobengröße zu reduzieren. Aus diesem Grund wurde der Abschnitt zu der statistischen Analyse entsprechend aktualisiert • Änderung der Effektstärke in der Veränderung im 4SC von 3 Sekunden auf 2 Sekunden von Baseline zu Monat 18. Italfarmaco S.p.A. hielt 2 Sekunden für angemessener, basierend auf den jüngsten Analysen von C-Tap (Wong B, et al. Action Duchenne International Conference, 9.–11. November 2018, Birmingham, UK), in denen die MCID für TFT in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		DMD auf ~1,0 bis 1,6 Sekunden geschätzt wurde. Diese Ergebnisse wurden durch zusätzliche Analysen der CINRG-Datenbank (Daten in den Akten) bestätigt, die zeigten, dass eine Veränderung von 1,0 bis 1,5 Sekunden bei TFT eine klinische Aussagekraft hat, die auf gesundheitsbezogenen *Quality of Life*- und Partizipationsmaßnahmen bei DMD basiert, und dass sich eine Veränderung von 1,6 bis 1,7 Sekunden über 12 Monate bei TFT in DMD in eine 3-jährige Verlängerung der Gehzeit überträgt. Zusammengenommen zeigen diese neuen Daten, dass 2 Sekunden eine angemessene konservative Schätzung einer klinisch bedeutsamen Effektgröße für TFT in DMD ist, die geringer ist als die ursprünglich im Studienprotokoll angenommenen 3 Sekunden • Aktualisierung der Anzahl der Patienten, die nach der Interimsanalyse im Januar 2020 durchgeführten Neuschätzung der verblindeten Stichprobengröße in die MRT-Kohorte aufgenommen werden. Die Ergebnisse zeigten, dass die verblindete SD-Schätzung 5,941 % betrug, was mit den 6 % SD übereinstimmte, die in der ursprünglichen Power-Berechnung angenommen wurden. Daher wurden alle Patienten der *Target-Population* in die MRT-Kohorte eingeschlossen • Absage der zweiten Interimsanalyse nach Empfehlung der FDA während des Typ-C-Treffens im Oktober 2019. Da die zweite Interimsanalyse abgesagt wurde, wurde der Endpunkt der Bildgebung auf einen Wirksamkeitsendpunkt verschoben • Aufnahme einer zusätzlichen Analysemethode für die NSAA, die mit dieser Art der funktionellen Bewertung in DMD angemessener sein könnte • Aktualisierung des Absatzes "Hintergrund zur DMD" nach der kürzlich erfolgten *New-Drug-Application*-Zulassung Sarepta für die Behandlung von männlichen DMD-Patienten **Version 8.0 zu Version 8.1 (nur für Deutschland):** • Berücksichtigung der BfArM-Empfehlung, dass die Notfallverfahren aufgenommen werden, die während der COVID-19-Pandemie an die Standorte geschickt wurden. Diese Verfahren enthielten Anweisungen zur Durchführung der Studien-Visiten und der Behandlung, um die Sicherheit der Patienten, die Kontinuität der Behandlung und die Integrität der Studie zu gewährleisten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Die Patienten müssen folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Gehfähiger, männlicher Patient im Alter von ≥ 6 Jahren (bei der Randomisierung) mit DMD-charakteristischen klinischen Symptomen oder Anzeichen, die bereits beim Screening vorhanden sind (z. B. proximale Muskelschwäche, Gowers-Zeichen, erhöhter Serumkreatinkinase-Spiegel) 2. Durch Gentest bestätigte DMD-Diagnose 3. In der Lage, nach Aufklärung eine schriftliche Zustimmung und/oder Einwilligung zu erteilen, die von dem Patienten und/oder den Eltern/Erziehungsberechtigten unterzeichnet ist (gemäß den örtlichen Vorschriften)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. In der Lage, zwei 4SC Screening-Tests durchzuführen; Die Ergebnisse dieser Tests müssen ± 1 Sekunde beieinander liegen 5. Einen Mittelwert von ≤ 8 Sekunden in zwei 4SC Screening-Tests 6. Erfüllte beim Screening den RFTF-Test in ≥ 3 bis < 10 Sekunden 7. Hat beim Screening Manueller Muskeltest des Quadrizeps von ≥ Grad 3 8. Behandelt mit systemischer Corticosteroid-Therapie für mindestens 6 Monate unmittelbar vor Beginn der Studienbehandlung, ohne, dass sich der Corticosteroid-Typ, die Dosierung oder das Dosierungsschema (mit Ausnahme von Veränderungen wegen Veränderung des Körpergewichts) für mindestens 6 Monate unmittelbar vor Beginn der Studienbehandlung signifikant geändert haben und eine begründete Erwartung besteht, dass sich die Dosierung und das Dosierungsschema für die Dauer der Studie nicht signifikant ändern werden 9. Die Patienten müssen bereit sein, angemessen zu verhüten. Empfängnisverhütungsmethoden müssen ab der Randomisierungs-Visite 3 bis 3 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments angewendet werden und umfassen Folgendes: • Echte Abstinenz (Abwesenheit von jeglichem Geschlechtsverkehr), wenn sie dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten entspricht. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Eisprung-, symptothermale, Postovulations-Methoden) und *Coitus interruptus* sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung • Kondom mit Spermizid und die Partnerin muss eine akzeptable Verhütungsmethode verwenden, wie z. B. ein orales, transdermales, injizierbares oder implantiertes Verhütungsmittel auf Corticosteroidbasis oder ein Diaphragma oder eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung in Verbindung mit spermizidem Gel, wie z. B. eine Gebärmutterhalskappe mit Spermizidgel. **Ausschlusskriterien:** Um an der Studie teilzunehmen, durften Patienten keines der folgenden Kriterien erfüllen: 1. Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung (die einzige Ausnahme ist die Verwendung von Deflazacort in den USA im Rahmen des Expanded Access Program und in Kanada im Rahmen des Special Access Program) 2. Behandlung mit Idebenon innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung 3. Behandlung mit einem Medikament zur Dystrophin-Wiederherstellung (z. B. Ataluren, Exon-Skipping) innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung 4. Anwendung jeglicher pharmakologischer Therapie, mit Ausnahme von Corticosteroiden, die eine Wirkung auf die Muskelkraft oder -funktion gehabt haben könnte innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung (z. B. Wachstumshormone); Vitamin D, Calcium und andere Nahrungsergänzungsmittel sind erlaubt, solange ihre Einnahme 3 Monate vor Beginn der Studienbehandlung stabil war. Testosteron ist auch erlaubt, wenn es als Ersatztherapie zur Behandlung einer verzögerten Pubertät verwendet wird und die Testosterondosis und -Einnahmeschema seit mindestens 6 Monaten stabil sind und der Testosteronspiegel innerhalb der Normbereiche für das Alter des Patienten liegt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Durchführung einer Operation, die sich auf die Muskelkraft oder -funktion auswirken könnte, innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn oder eine geplante Operation zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie 6. Verlust von ≥ 30 Grad Plantar-Flexion gegenüber dem normalen Bewegungsumfang am Sprunggelenk, aufgrund einer Kontraktur (d. h. unveränderter Verlust von mehr als 10 Grad Plantar-Flexion von der Fußsohle, bei Annahme eines normalen Dorsal-Flexionsbereichs von 20 Grad) 7. Änderung der Kontrakturbehandlung, wie z. B. Seriengips, Kontrakturkontrollgeräte, Nachtschienen, Dehnübungen (passiv, aktiv, selbst) innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie oder Erwartung der Notwendigkeit eines solchen Eingriffs während der Studie 8. Vorliegen einer anderen klinisch signifikanten Erkrankung, die nach Beurteilung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen könnte, sodass es unwahrscheinlich ist, dass der Behandlungsverlauf oder die Nachsorge abgeschlossen wird, oder die Bewertung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte 9. Vorliegen einer Diagnose anderer unkontrollierter neurologischer Erkrankungen oder relevanter unkontrollierter somatischer Erkrankungen, die nicht mit DMD zusammenhängen 10. Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl und Hämoglobin beim Screening < LLN (bei abnormalen Screening-Labortestergebnissen (< LLN) werden die Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl und das Hämoglobin einmal wiederholt bestimmt; wenn das wiederholte Testergebnis immer noch < LLN, dann wird der Patient ausgeschlossen) 11. Vorliegen einer symptomatischen Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse III oder IV) oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50 % beim Screening 12. Vorliegen einer aktuellen oder früheren Lebererkrankung oder -beeinträchtigung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf ein erhöhtes Gesamtbilirubin (d. h. > 1,5 × ULN), es sei denn, es handelt sich um eine Folge der Gilbert-Krankheit oder eines Musters, das mit dem Gilbert-Syndrom übereinstimmt 13. Vorliegen einer unzureichenden Nierenfunktion, durch Serum Cystatin C definiert > 2 × ULN. (Wenn der Wert > 2 × ULN beträgt, wird das Serum Cystatin C einmal wiederholt bestimmt; wenn das wiederholte Testergebnis immer noch > 2 × ULN, wird der Patient ausgeschlossen) 14. Triglyceridwerte von > 300 mg/dl (3,42 mmol/l) im nüchternen Zustand bei der Screening-Untersuchung 15. Positiver Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Hepatitis-C-Antikörper oder Humanes Immundefizienz-Virus beim Screening-Visite 16. Vorliegen eines Basislinien-korrigierten QT-Intervalls, nach Fridericias Formel (QTcF) > 450 ms (als MW von 3 aufeinanderfolgenden Messwerten im Abstand von 5 Minuten) oder eine medizinische Vorgeschichte zusätzlicher Risikofaktoren für Torsades de pointes (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie oder Familienanamnese mit langem QT-Syndrom)

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>17. Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung/sozialen Situation, wodurch der Patient unfähig ist, die Muskelfunktionstests und/oder die Verfahren des Studienprotokolls zu verstehen und einzuhalten
18. Vorliegen von Überempfindlichkeiten gegen die Bestandteile des Studienmedikaments
19. Vorliegen einer Sorbitintoleranz oder Sorbitmalabsorption oder der erblichen Form der Fruktoseintoleranz
20. Vorliegen von Kontraindikationen für MRT oder MRS (z. B. Klaustrophobie, Metallimplantate oder Anfallsleiden).
Nach Ermessen des Prüfarztes können Patienten, die die Einschluss-/ Ausschlusskriterien nicht erfüllen, zweimal mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten zwischen den Untersuchungen erneut untersucht werden.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine multizentrische Studie. Die Patienten wurden in ca. 50 Studienzentren weltweit (Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlanden, Serbien, Spanien, UK, USA) behandelt.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Das Prüfpräparat, dass in dieser Studie verwendet wurde, ist Givinostat (ITF2357; Flasche mit 140 ml Givinostat á 10 mg/ml) und eine Placebosuspension. Die Studienzentren wurden zunächst mit einer entsprechenden Anzahl von Suspensionsflaschen versorgt, um einen ausreichenden Vorrat an Studienmedikamenten für die Behandlung von Patienten vorrätig zu haben. Die Givinostat-Suspension (10 mg/ml) und die Placebo Suspension zum Einnehmen müssen BID nach dem Essen oral verabreicht werden. Vor der Verwendung muss die Suspension mindestens 30 Sekunden lang geschüttelt werden, indem die Flasche um 180° gedreht und die Homogenität der enthaltenen Suspension muss überprüft werden. Die Suspension wird mit einer Spritze mit abgestufter Dosierung verabreicht (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).
Tabelle 1: Placebo- oder Givinostat Startdosis
<table>
<tr><th>Gewicht (kg)</th><th>≥ 10 und < 12,5</th><th>≥ 12,5 und < 20</th><th>≥ 20 und < 25</th><th>≥ 25 und < 30</th><th>≥ 30 und < 40</th><th>≥ 40 und < 50</th><th>≥ 50 und < 60</th><th>≥ 60 und < 70</th><th>≥ 70</th></tr>
<tr><td>Dosis (mg) BID</td><td>13,3</td><td>16,7</td><td>20,0</td><td>23,3</td><td>26,7</td><td>33,3</td><td>36,7</td><td>40,0</td><td>46,7</td></tr>
<tr><td>Suspension (ml) BID</td><td>1,3</td><td>1,7</td><td>2,0</td><td>2,3</td><td>2,7</td><td>3,3</td><td>3,7</td><td>4,0</td><td>4,7</td></tr>
</table>
Tabelle 2: Placebo- oder Givinostat-Dosis für Patienten unter Protokollversion 4.0
<table>
<tr><th>Gewicht (kg) / Dosis</th><th>≥ 10 und < 12,5</th><th>≥ 12,5 und < 20</th><th>≥ 20 und < 25</th><th>≥ 25 und < 30</th><th>≥ 30 und < 40</th><th>≥ 40 und < 50</th><th>≥ 50 und < 60</th><th>≥ 60 und < 70</th><th>≥ 70</th></tr>
<tr><td>Dosis (mg) BID</td><td>20</td><td>25</td><td>30</td><td>35</td><td>40</td><td>50</td><td>55</td><td>60</td><td>70</td></tr>
<tr><td>Suspension (ml) BID</td><td>2,0</td><td>2,5</td><td>3,0</td><td>3,5</td><td>4,0</td><td>5,0</td><td>5,5</td><td>6,0</td><td>7,0</td></tr>
</table>
Dosisanpassung:
Wenn Patienten (d. h. diejenigen, die sich bereits in Behandlung befinden oder nach Protokollversion 6.0, 7.0 oder 8.0 randomisiert wurden) während der Studie an Gewicht zunahmen, musste die Dosis unverändert bleiben.
Wenn Patienten (d. h. diejenigen, die sich bereits in Behandlung befinden oder diejenigen, die nach Protokollversion 6.0, 7.0 oder 8.0 randomisiert wurden) während der Studie an Gewicht verloren, musste die Medikamentendosis entsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4).</td></tr>
</table>

Tabelle 3: Placebo- oder Givinostat-Dosisanpassung für Patienten unter Protokollversion 6,0, 7,0 oder 8,0

Gewicht (kg)	≥ 10 und < 12,5	≥ 12,5 und < 20	≥ 20 und < 25	≥ 25 und < 30	≥ 30 und < 40	≥ 40 und < 50	≥ 50 und < 60	≥ 60 und < 70	≥ 70
Dosis (mg) BID	13,3	16,7	20	23,3	26,7	33,3	36,7	40,	46,7
Suspension (ml) BID	1,3	1,7	2,0	2,3	2,7	3,3	3,7	4	4,7
Reduktion (mg) BID	10,6	13,4	16	18,6	21,4	26,6	29,4	32	37,4
Suspension (ml) BID	1,1	1,3	1,6	1,9	2,1	2,7	2,9	3,2	3,7

Tabelle 4: Placebo- oder Givinostat-Dosisreduktion für Patienten unter Protokollversion 4.0

Gewicht (kg)	≥ 10 und < 12,5	≥ 12,5 und < 20	≥ 20 und < 25	≥ 25 und < 30	≥ 30 und < 40	≥ 40 und < 50	≥ 50 und < 60	≥ 60 und < 70	≥ 70
Dosis (mg) BID	20	25	30	35	40	50	55	60	70
Suspension (ml) BID	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	5,0	5,5	6,0	7,0
Reduktion (mg) BID	13,3	16,7	20	23,3	26,7	33,3	36,7	40	46,7
Suspension (ml) BID	1,3	1,7	2,0	2,3	2,7	3,3	3,7	4	4,7

Aus Sicherheitsgründen musste bei allen Patienten während des ersten Behandlungsmonats wöchentlich und während des zweiten Behandlungsmonats alle 2 Wochen die Thrombozytenzahl bestimmt werden. Wenn die Dosis aufgrund einer Thrombozytenzahl von $\leq 150 \times 10^9$/l und/oder einer Leukozytenzahl von $< 3,0 \times 10^9$/l und/oder eines Hämoglobins von < 10,0 mg/dl reduziert wird, sollte wöchentlich über 8 aufeinanderfolgende Wochen ein vollständiges Blutbild erstellt werden.
Wenn der Prüfarzt oder ein autorisierter Beauftragter eine Dosisanpassung und/oder eine Änderung des Untersuchungsplans beschließt, wurde empfohlen, diese Entscheidung mit dem Medical Monitor zu besprechen. Dies war jedoch nicht zwingend erforderlich, da der Prüfarzt allein für die medizinische Versorgung des Patienten verantwortlich ist und die Entscheidung des Prüfarztes nicht beeinflusst werden sollte und nicht vom Medical Monitor genehmigt werden muss.

Verabreichung:

Der Prüfarzt war für die Verabreichung des Studienmedikaments an die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten gemäß dem Protokoll verantwortlich. Den Patienten wurde das Studienmedikament ambulant verabreicht. Alle Arzneimittelvorräte der Studie sollten nur für diese Studie und für keinen anderen Zweck verwendet werden.
Während der ersten 3 Monate versorgte der Prüfarzt die Eltern/Erziehungsberechtigten des Kindes mit der entsprechenden Anzahl von Suspensionsflaschen, die ausreichten, um eine 1-monatige Behandlung unter Berücksichtigung der geplanten Visite (d. h. bei den Visite 3, 7 und 9) sicherzustellen. Für den Rest der Studiendauer (d. h. bei den Visite 10, 11, 12, 13 und 14) versorgte der Prüfarzt die Eltern/Erziehungsberechtigten des Kindes mit der entsprechenden Anzahl von Suspensionsflaschen, die ausreichten, um den Zeitraum zwischen 2 Visiten (d. h. 3-monatige Behandlung) sicherzustellen. Der Prüfarzt ermittelte mithilfe des IRT die Verpackungsnummer für das Studienmedikament, die dem Patienten zugewiesen war. Das Studienmedikament wurde den Eltern/Erziehungsberechtigten jedes Patienten nur von autorisiertem Personal ausgehändigt. Der Prüfarzt gab den Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten außerdem schriftliche Anweisungen zur Dosierung und der entsprechenden Milliliteranzahl der Suspension, die bei jeder Dosierung eingenommen werden sollte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Da die zu randomisierenden Patienten gleichzeitig Corticosteroide einnahmen, sollte das empfohlene nationale Impfschema, einschließlich der Varizellenimmunität, vor dem Screening-Visite (Visite 1 und 2) abgeschlossen sein (d. h. wie in der DMD--Expertenempfehlung "Diagnose und Management der Duchenne-Muskeldystrophie" empfohlen). Im Falle von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen, die während der Studie verabreicht werden, konnte der Prüfarzt den Fall mit dem medizinischen Monitor der Studie besprechen (was jedoch nicht obligatorisch ist) und musste den Patienten sorgfältig überwachen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Endpunkte:** **Primärer Endpunkt:** • Der primäre Endpunkt dieser Studie war die mittlere Veränderung im 4SC von Baseline bis nach 18-monatiger Behandlung mit Givinostat im Vergleich zu Placebo. (Visite 1, 2, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15) **Sekundäre Endpunkte:** Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte für diese Studie waren: • **Funktion:** o Mittlere Änderung der Zeit bis zum Aufstehen vom Boden o Mittlere Änderung des 6MWT (Visite 1, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15) o Mittlere Veränderung des NSAA (Visite 1, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15) o Kumulativer Funktionsverlust im NSAA o Mittlere Veränderung der Muskelkraft, bewertet durch Kniestreckung, Ellenbogenflexion, gemessen mit Handgeführte Myometrie (Visite 1, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15) • **Bildgebung:** o Mittlere Änderung des *M. vastus lateralis* MFF **Sicherheitsendpunkte:** • Anzahl der Patienten mit *Treatment-Emergent Adverse Events* und SUEs (Baseline bis EOS) • Art, Inzidenz und Schweregrad von *Treatment-Emergent Adverse Events* und SUEs (Baseline bis EOS) • Veränderungen von Baseline zu EOS: o Bewertung der Vitalparameter und klinischen Labortestergebnisse (Blutchemie und Hämatologie) o Bewertung der Atemfunktion durch FVC, FEV1, FVC/FEV1, *Peak Expiratory Flow* o Bewertung der Herzfunktion durch Elektrokardiogramm und Echokardiogramm o Bewertung der kognitiven Funktion, durch Ravens Farb-Matrizentest o Bewertung des Gewichts, BMI und der Körpergröße • Bewertung der Akzeptanz/Geschmacksqualität der Suspension zum Einnehmen **Pharmakokinetische Endpunkte:** • Beschreibung der PK von Givinostat und seiner wichtigsten Metaboliten, einschließlich ITF2374 und ITF2375 in der Patientenpopulation • Identifikation der relevanten demographischen und pathophysiologischen Kovariaten, die die PK von Givinostat beeinflussen **Explorative Endpunkte:** • MW-Veränderungen in:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Zeit zum Gehen/Laufen für 10 Meter ○ Ergebnisse des PODCI ○ Prozentualer Anteil vom vorhergesagten Wert des 6MWT (der vorhergesagte Wert bezieht sich auf gesunde Patienten und wird mit der Gleichung von Geiger berechnet) ○ Nur in der MRT-Kohorte: MRT-Scan-Parameter (z. B. *M. vastus lateralis* MFF der Oberschenkelmuskulatur, Querschnittsfläche der *M. vastus lateralis* und anderer Oberschenkelmuskeln) • Zeit bis zu 10 % anhaltender Verschlechterung bei 6MWT (Baseline durch EOS) • Anteil der Patienten mit ≥ 10 % Verschlechterung der 6MWT bei EOS • Zeit bis zum Verlust des Stehens (Baseline bis EOS) • Anteil der Patienten, die während der Studie die Gehfähigkeit verloren haben • Bewertung einer möglichen Korrelation zwischen der Wirkung von Givinostat und dem Fortschreiten der Erkrankung sowie der Art der DMD-Mutation, dem *LTBP4*- und Osteopontin-Genotypen • Evaluierung möglicher DMD-Serum-Biomarker • PK-Pharmakodynamik-Analysen: Beziehungen zwischen Kennzahlen der Exposition und Wirksamkeits-/Sicherheits-Endpunkten für Givinostat **Erhebungs- und Untersuchungszeitpunkte:** Insgesamt gab es in der Studie EPIDYS 16 Studien-Visiten, die zu folgenden Zeitpunkten stattgefunden haben: **Screening-Visite:** • **Visite 1:** 4 Wochen vor Studienbeginn (± 2 Wochen) • **Visite 2:** ab einem Tag nach Visite 1 bis 2 Wochen vor Studienbeginn (+ Tage) **Randomisierungs-Visite:** • **Visite 3:** Woche 0, Studienbeginn **Studien-Visiten:** • **Visite 4 bis 7:** Wöchentlich, Woche 1 bis Woche 4 nach Studienbeginn (± 3 Tage) • **Visite 8 bis Visite 9:** Zweiwöchentlich, Woche 6 bis Woche 8 nach Studienbeginn (± 3 Tage) • **Visite 10 bis 14:** dreimonatlich, Woche 12 bis Woche 60 nach Studienbeginn (± 7 Tage) **EOS/vorzeitiger Ausstieg:** • **Visite 15:** Woche 72 nach Studienbeginn (± 7 Tage) **Follow-up Visite:** • **Visite 16:** Woche 76 nach Studienbeginn (± 7 Tage seit der letzten Dosis) **Außerplanmäßige Visiten:** • Der Studienarzt konnte für einzelne Patienten individuell zusätzliche Visiten planen (z. B. im Falle von UE) **Studienende:** Das Ende der Studie ist definiert mit dem Datum des letzten Visite des letzten Studienteilnehmers.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Version 1.0 zu Version 2.0:** • Änderung der wichtigsten sekundären Endpunkte in der MRT-Kohorte in Bezug auf Bildgebungsdaten unter Verwendung von MRS-Daten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anstelle von MRT-Daten durch die 3-Punkt-Dixon-Technik. Beide Techniken dokumentieren das Fortschreiten der Krankheit, doch gilt die MRS als Goldstandard für die Quantifizierung von Arzneimitteleffekten *in vivo* und *Fat Fraction*-Messungen aus Einzel-Voxel-Spektroskopie sind nachweislich mit Funktion bei DMD verbunden. Außerdem ist die MRS die direkteste und sensitivste Methode der MR zur Differenzierung von Signalen, die von Wasser- und Fettprotonenkomponenten stammen. **Version 7.0 zu Version 8.0:** • Änderung der Effektstärke in der Veränderung im 4SC von 3 Sekunden auf 2 Sekunden von Baseline zu Monat 18. Italfarmaco S.p.A. hielt 2 Sekunden für angemessener, basierend auf den jüngsten Analysen von C-Tap (Wong B, et al. Action Duchenne International Conference, 9. – 11. November 2018, Birmingham, UK), in denen die MCID für TFT in DMD auf ~1,0 bis 1,6 Sekunden geschätzt wurde. Diese Ergebnisse wurden durch zusätzliche Analysen der CINRG-Datenbank (Daten in den Akten) bestätigt, die zeigten, dass eine Veränderung von 1,0 bis 1,5 Sekunden bei TFT eine klinische Aussagekraft hat, die auf gesundheitsbezogenen *Quality of Life*- und Partizipationsmaßnahmen bei DMD basiert, und dass sich eine Veränderung von 1,6 bis 1,7 Sekunden über 12 Monate bei TFT in DMD in eine 3-jährige Verlängerung der Gehzeit überträgt. Zusammengenommen zeigen diese neuen Daten, dass 2 Sekunden eine angemessene konservative Schätzung einer klinisch bedeutsamen Effektgröße für TFT in DMD ist, die geringer ist als die ursprünglich im Studienprotokoll angenommenen 3 Sekunden
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine IDMC-Satzung erstellt, in der die Rolle, Funktion und Arbeitsweise des IDMC sowie die Regeln für die Überprüfung von Daten der Interimsanalyse beschrieben wurden. Um einen Unterschied von 3 Sekunden in der Veränderung von Baseline zu Monat 18 im 4SC zwischen der Givinostat- und Placebo-Therapie in der *Target-Population* zu erkennen, ausgehend von einer gemeinsamen SD von 6 Sekunden, wurde die Stichprobengröße ursprünglich auf Grundlage einer Power von 90 % und einem 1-seitigem Alpha von 2,5 % berechnet. Die geschätzte SD basierte auf öffentlich zugänglichen Phase III-Studiendaten zu Ataluren und Drisapersen bei DMD-Patienten sowie auf internen Daten von Italfarmaco S.p.A. Die geplante Interimsanalyse wurde im Januar 2020 durchgeführt; Das IDMC kam zu dem Schluss, dass die Vergeblichkeit der Studie (bewertet anhand der *M. vastus lateralis* MFF) nicht erfüllt war und die Studie fortgesetzt werden sollte. Daher wurde die geplante Neubewertung der Fallzahlenkalkulation anhand der verblindeten Stichprobe durchgeführt: Die mittels MRS ermittelte *M. vastus lateralis* MFF ist der erste wichtige Endpunkt in der MRT-Kohorte und wurde in den ersten 50 behandelten Patienten der *Target-Population* nach 12 Monaten formell untersucht. Basierend auf internen Daten von Italfarmaco S.p.A. reicht eine Gesamtpopulation von N = 99 Patienten aus, um eine 80 %ige Power zu liefern und um eine 55 %ige Verringerung des jährlichen mittleren *M. vastus lateralis* MFF-Anstiegs (von 6,6 %) mit Givinostat im Vergleich zu Placebo mit einem 1-seitigen Alpha von 2,5 % und unter der Annahme einer SD für die Veränderung des *M. vastus lateralis* MFF gegenüber dem Ausgangswert von 6 % zu erkennen. Die SD der Veränderung des 4SC von Baseline bis zum 18. Monat wurde auf 3,094 Sekunden geschätzt, und betrug somit etwa die Hälfte der SD, die in der ursprünglichen Power-Berechnung angenommen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde. Mit dieser revidierten SD-Schätzung reichten N = 102 Patienten (auf 2 : 1-Basis) aus, um eine 90 % Power zu liefern und einen relevanten Unterschied in der 4SC von 2 Sekunden zwischen Givinostat und Placebo in der *Target-Population* bei einem 1-seitigen Alpha von 2,5 % zu erkennen. Mit einer geschätzten Abbruchrate von 8 % werden insgesamt 110 Patienten in der *Target-Population* randomisiert. Für die MRT-Kohorte betrug die verblindete SD-Schätzung 5,941 %, was mit den 6 % SD übereinstimmt, die in der ursprünglichen Power-Berechnung angenommen wurden. Daher werden alle Patienten in der *Target-Population* in die MRT-Kohorte einbezogen. Insgesamt wurden 179 männliche gehfähige Patienten in der Gesamtpopulation und hiervon 120 Patienten innerhalb der *Target-Population* randomisiert. Die Gesamtpopulation der Patienten lieferte hierbei unterstützende Daten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Interimsanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die präspezifizierte Interimsanalyse der Studie wurde vom IDMC überwacht, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Ziel der Interimsanalyse war, die Vergeblichkeit von *M. vastus lateralis* MFF zu bewerten und, im Falle einer negativen Vergeblichkeit, eine verblindete Stichprobengrößenschätzung durchzuführen. Die geplante Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem die ersten N = 50 randomisierten Patienten der *Target-Population* 12 Monate lang behandelt wurden. In dieser Interimsanalyse wurde durch das IDMC die Auswirkungen von Givinostat im Vergleich zu Placebo auf den *M. vastus lateralis* MFF in Bezug auf die Vergeblichkeit bewertet. Eine Vergeblichkeit lag dann vor, wenn *M. vastus lateralis* MFF in der Givinostat-Gruppe gleich oder schlechter als in der Placebo-Gruppe war, da die biologische Plausibilität eines anschließenden Behandlungseffekts auf die 4SC-Zeit stark verringert gewesen wäre. Das IDMC teilte dem Sponsor lediglich mit, ob die Studie fortgesetzt oder abgebrochen werden sollte, wenn die Kriterien für die Vergeblichkeit erfüllt waren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Diese Studie wurde als konventionelles Parallelgruppendesign konzipiert. Da die Studie in einer pädiatrischen Population mit einer schweren und lebensbedrohlichen Erkrankung durchgeführt wurde, wurde ein ungleiches Randomisierungsverhältnis (d. h. im Verhältnis 2 : 1 Givinostat und Placebo) angewendet. Damit wurde die Exposition gegenüber Placebo auf nur ein Drittel der Patienten reduziert. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	Während des Randomisierungsverfahrens (Visite 3) zeichnete der Prüfarzt die Art des vom Patienten verwendeten Corticosteroids (d. h. Deflazacort oder eine andere Art von Corticosteroiden) und das Einnahmeschema (d. h. tägliches oder intermittierendes Einnahmeschema) gemäß den Anweisungen im IRT-Handbuch auf, um ein Gleichgewicht zwischen den randomisierten Behandlungsarmen und den Behandlungsschemata zu gewährleisten. Das IRT stratifizierte die Patienten entsprechend ihrer Einnahme von Corticosteroiden in 4 Kategorien: 1. Deflazacort tägliche Einnahme 2. Deflazacort intermittierende Einnahme 3. Andere Corticosteroide tägliche Einnahme 4. Andere Corticosteroide intermittierende Einnahme
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden mittels IRT randomisiert. Dabei ordnete das IRT die Patienten dem passenden Stratum zu und teilte sie im Verhältnis 2 : 1 zwischen der Givinostat- und Placebo-Gruppe auf. Der Studienarzt verwendete bei jeder Abgabe des Studienmedikaments das IRT, um die Verpackungsnummer für den jeweiligen Patienten zu erhalten. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Givinostat- und Placebosuspension waren in ihrem Aussehen nicht voneinander zu unterscheiden. Sämtliches involviertes Studienpersonal blieb die gesamte Studiendauer über verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungs-liste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme der Patienten wurde basierend auf dem Erfüllen aller Einschlusskriterien und nicht-Erfüllen aller Ausschlusskriterien entschieden. Patienten, auf die dies nicht zutraf, durften nach dem Ermessen des Studienarztes mindestens drei Monate nach der jeweils letzten Screening-Untersuchung zweimal erneut im Screening untersucht werden. Bei Visite 3 wurden die in die Studie aufgenommenen Patienten mittels IRT randomisiert. Das IRT ordnete die Patienten entsprechend ihrer begleitenden Corticosteroid-Therapie einer Kategorie (d. h. Deflazacort tägliches Einnahmeschema, Deflazacort intermittierendes Einnahmeschema, andere Corticosteroide tägliches Einnahmeschema, andere Corticosteroide intermittierendes Einnahmeschema) und anschließend einem Behandlungsarm im Verhältnis 2 : 1 zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Studienarzt verwendete bei jeder Abgabe des Studienmedikaments das IRT, um die Verpackungsnummer für den jeweiligen Patienten zu erhalten. Die Givinostat- und Placebosuspension waren in ihrem Aussehen nicht voneinander zu unterscheiden. Sämtliches involviertes Studienpersonal blieb die gesamte Studiendauer über verblindet. Die Verbildung wurde nur im Falle außergewöhnlicher Umstände, welche die Kenntnis des Studienmedikaments erforderten (z. B. im Falle eines UE), aufgehoben. Wenn der Prüfarzt oder ein bevollmächtigter Beauftragter beschloss, die Verblindung eines Patienten aufzudecken, war empfohlen, dass das Überwachungsteam (medizinischer Monitor oder Assistenten) nach Möglichkeit konsultiert wird, bevor die Verblindung aufgedeckt wird. Dies war jedoch nicht zwingend erforderlich, da die Entscheidung des Prüfarztes nicht vom Überwachungsteam beeinflusst, revidiert oder genehmigt werden konnte. Das Aufdecken der Verblindung konnte jederzeit vom Prüfarzt oder einem autorisierten Beauftragten unter Verwendung des entsprechenden Moduls des IRT-Systems durchgeführt werden. Wenn die Verblindung aufgedeckt wurde, musste die Behandlung mit dem Studienmedikament abgebrochen werden. In jedem Fall sollte der Prüfarzt nach dem Aufdecken der Verblindung das Datum, die Uhrzeit und den Grund für die Aufdeckung im ECRF notieren und das Überwachungsteam so schnell wie möglich benachrichtigen. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war. Um dies zu dokumentieren, wurden die Studienzentren aufgefordert, den verblindeten Plan für jede Rolle zu unterzeichnen. Es wurden auch spezifische Regeln für das Datenmanagement und Statistikteam festgelegt. Um das Risiko einer Entblindung der Patienten zu verringern, wurde ebenfalls ein Verblindungsplan befolgt, der auf unterschiedlichen Rollen und dem Zugriff auf die klinischen Studiendaten basiert. In Bezug auf die Pharmakokinetik (PK)-Ergebnisse blieben alle an der Studie beteiligten Personen verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Givinostat- und Placebosuspension waren in ihrem Aussehen nicht voneinander zu unterscheiden. Beide Lösungen wurden oral mittels gleicher, bereitgestellter, Spritzen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die abschließende Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Patienten die Therapie von 18 Monaten abgeschlossen hatten. Allgemein: Alle Wirksamkeitsanalysen wurden an der ITT-Population durchgeführt. Formale Wirksamkeitsanalysen wurden an der *Target-Population* durchgeführt, während Analysen an der Gesamtpopulation für unterstützende und informelle Wirksamkeitsanalysen durchgeführt wurden. Die ITT-Population schloss alle randomisierten Patienten ein, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, unabhängig von Protokollabweichungen oder vorzeitigem Abbruch. Die deskriptive Statistik für qualitative Daten umfasste eine Häufigkeitstabelle und die Darstellung von Prozentsätzen. Die deskriptive Statistik für quantitative Daten umfasste Mittelwert und SD oder geometrisches Mittel, Variationskoeffizient, Median- und Interquartilsabstand. Vor der geplanten Interimsanalyse wurde ein umfassender SAP erstellt, der alle Details aller geplanten Analysen und Methoden enthält. Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Die Veränderung des 4SC von Baseline zu Monat 18 wurde in der *Target-Population* evaluiert. Die Daten wurden mit Hilfe einer ANCOVA analysiert, wobei die Veränderung der 4SC von Baseline zu Monat 18 als abhängige Variable verwendet wird. Der 4SC-Baselinewert wurde als Kovariate verwendet und die randomisierte Behandlung, die gleichzeitige Corticosteroid-Therapie und das Alter zu Studienbeginn als unabhängige Klassenvariablen eingesetzt. Die LSM wurden für Givinostat und Placebo geschätzt. Der Behandlungseffekt wurde als Differenz der LSM zusammen mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert dargestellt. Die Signifikanz wurde erreicht, wenn der 1-seitige p-Wert ≤ 0,025 beträgt. Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte: Formale Analysen der funktionellen sekundären Endpunkte (d. h. kumulativer Funktionsverlust im NSAA, Veränderung der 6MWT, RFTF und *Knee Extension and Elbow Flexion*) und des *M. vastus lateralis* MFF wurden in der *Target-Population* nach 18 Monaten unter Verwendung des gleichen Ansatzes wie für den primären Endpunkt durchgeführt. Ein möglicher Bedarf an logarithmischer Transformation dieser Variablen wurde vor der Entblindung mittels Analyse der ANCOVA-Modellresiduen ohne Behandlungseffektterm bewertet. Explorative Analysen: Die explorativen Wirksamkeitsendpunkte waren nur unterstützend dargestellt und unterlagen keiner Alpha-Kontrolle. Daher wurden nominale p-Werte

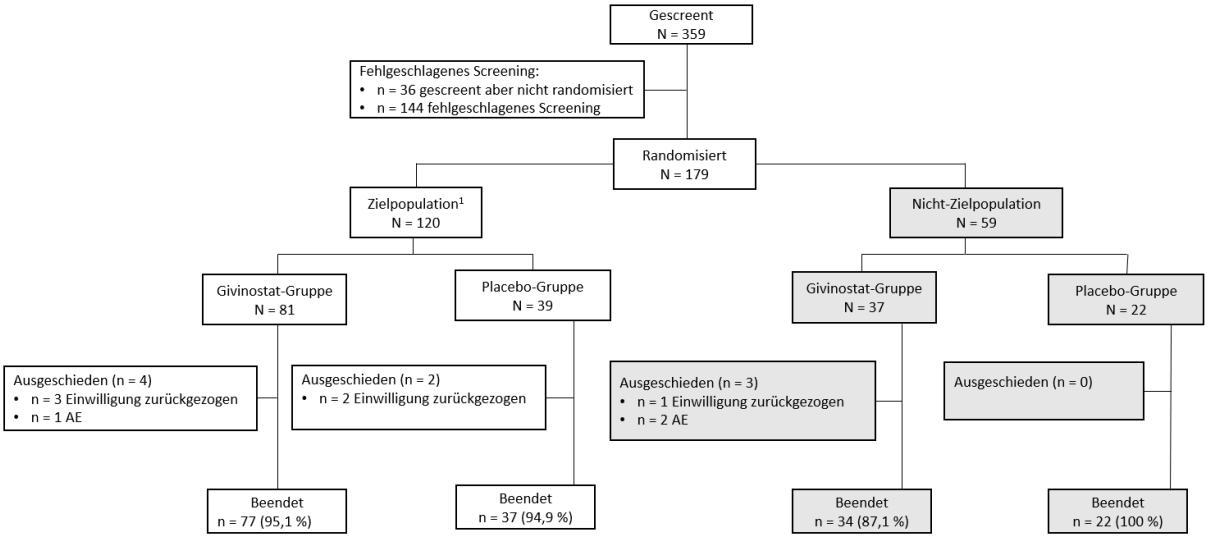
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dargestellt. Die mittlere Veränderung von Baseline zu Monat 18 wurden zwischen Givinostat und Placebo in der *Target-Population* verglichen: • 10 MWT; • PODCI-Score • %-vorhergesagte 6MWT Diese Endpunkte wurden wie die primären und sekundären Endpunkte analysiert. Der Anteil der Patienten, die nach 18 Monaten die folgenden Endpunkte erreichten, wurden zwischen Givinostat und Placebo in der *Target-Population* verglichen: • Anteil der Patienten, bei denen sich der 6MWT am Ende der Studie um ≥ 10 % verschlechterte • Anteil der Patienten, die während der Studie die Gehfähigkeit verlieren Diese Endpunkte werden mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells analysiert mit Termen für die randomisierte Behandlung, die gleichzeitige Einnahme von Corticosteroiden und das Alter zu Studienbeginn. Die Odds für jede Behandlungsgruppe werden zusammen mit der Odds Ratio, dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert angegeben. Die folgenden Endpunkte werden zwischen Givinostat und Placebo in der *Target-Population* unter Verwendung der proportionalen Cox-Regression verglichen: • Zeit bis 10 % anhaltende Verschlechterung bei 6MWT (Baseline bis EOS) • Zeit bis zum Verlust des Stehens (Baseline bis EOS) Das Modell inkludiert Terme für die randomisierte Behandlung, die gleichzeitige Einnahme von Corticosteroiden und das Alter zu Studienbeginn. Die Hazard Ratio wird zusammen mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und dem p-Wert angegeben. Darüber hinaus werden explorative Analysen in der *Target-Population* durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Effekte von Givinostat im Vergleich zu Placebo mit der Art der DMD-Mutation, dem *LTBP4*- und dem Osteopontin-Genotyp oder mit den Biomarkern zusammenhängen können. Sicherheitsdaten: Sicherheitsdaten werden deskriptiv ausgewertet. Alle Patienten (Ziel- und Nicht-*Target-Population* zusammen), die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben, werden in die Zusammenfassung der Sicherheitsdaten aufgenommen. Die folgenden Parameter werden zusammengefasst: Abbruchraten, UEs, Laboranomalien. Daten zu UEs wurden mit Hilfe des MedDRA kodiert. Es wurden zusammenfassende Statistiken für Veränderungen der Vitalparameter präsentiert. Die Labortestwerte wurden in ähnlicher Weise zusammengefasst, enthalten aber auch eine tabellarische Darstellung der Anzahl der Patienten, deren Werte sich unter der randomisierten Behandlung von innerhalb des Referenzbereichs bei Studienbeginn auf außerhalb des Referenzbereichs im Studienverlauf verschoben. Imputation fehlender Daten: Fehlende Daten für kontinuierliche Werte der Effektivitätsanalysen wurden wie folgt klassifiziert: 1. Daten eines Patienten fehlen aus anderen Gründen als fehlende Gehfähigkeit oder körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Daten eines Patienten fehlen wegen fehlender Gehfähigkeit oder andere körperliche Einschränkung, die verhindert, den Test durchzuführen Fehlende Werte der Klasse 1 wurden mithilfe des Mittelwerts aller nicht-fehlender Werte des jeweiligen Tests und Zeitpunkts aller Patienten im gleichen Behandlungsarm, mit gleicher gleichzeitiger Corticosteroid-Behandlung und Gruppeneinteilung (*Target-* oder Nicht-*Target-Population*), imputiert. Fehlende Werte der Klasse 2 wurden, je nach Richtung des Tests, imputiert, indem der Wert als „0" oder als doppelter Maximalwert aller aufgezeichneten nicht-fehlenden Werte aller Patienten definiert wurde. In allen Fällen wurde die Imputation der fehlenden Daten der Klasse 1 abgeschlossen, bevor die Daten der Klasse 2 imputiert wurden. Für binäre oder time-to-event Variablen wurden zunächst die fehlenden Daten des zugrunde liegenden Tests klassifiziert und imputiert, bevor die binäre oder time-to-event Variable abgeleitet wurde. Wenn der Behandlungseffekt in der primären Auswertung signifikant war, wurde eine Kipppunkt-Sensitivitätsanalyse des primären Ergebnisses durchgeführt. Dabei wurden die Auswirkungen fehlender Werte über ein Kontinuum von Annahmen bis zum Kipppunkt untersucht. An diesem Kipppunkt hebt die Annahme bezüglich des Therapieeffekts in Patienten mit fehlenden Daten den Therapieeffekt, der in der primären Analyse berechnet wurde, auf oder kehrt diesen um.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppen-analysen und adjustierte Analysen	Zusammenfassungen, Diagramme oder Analysen von Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten, die nach Subgruppen dargestellt wurden, wurden jeweils nur erstellt, wenn es mindestens 5 Patienten pro Behandlungsarm in mindestens 2 der jeweiligen Subgruppenebenen gab. Subgruppenanalysen wurden für bestimmte Endpunkte für folgende Subgruppen durchgeführt: • Gesamt-Compliance (Total Compliance, > 80 % vs. ≤ 80 %) • Gewichtsadjustierte Exposition (mg/kg, < median vs. ≥ median) • Startdosis (Höhere Dosis gemäß Protokollversion ≤ 4 vs. niedrigere Dosis gemäß Protokollversion > 4) • Alter zu Baseline (6 – 7 Jahre vs. > 7 Jahre) • DMD-Mutation (Deletion vs. Duplikation vs. Punktmutation) • *LTBP4-Genotyp* (IAAM, VTTT, andere, fehlend) • *SPP1*-Genotyp (TT, GT, GG, fehlend) **Sensitivitätsanalysen** Für die durchschnittliche Veränderung in den Endpunkten 4SC, RFTF; 6MWT, NSAA, *Knee Extension and Elbow Flexion*, *M. vastus lateralis* MFF, sowie dem kumulativen Funktionsverlust im NSAA wurden Sensitivitätsanalysen in der *Target-Population* durchgeführt. Dabei wurde der Einfluss von aufgrund der COVID-19 Pandemie verspätet durchgeführten EOS-Visiten auf das Gesamtergebnis untersucht. Dafür wurden zunächst alle Patienten ausgeschlossen, deren EOS-Visite außerhalb des im *clinical study protocol* (klinisches Studienprotokoll; CSP*)* definierten Untersuchungszeitraums stattfand. Anschließend wurde eine zweite Analyse durchgeführt, in der alle Patienten ausgeschlossen wurden, deren EOS-Visite außerhalb des +/- 60 Tage Zeitfensters stattfand. Darüber hinaus wurde in Fällen von fehlenden Daten eine präspezifizierte Kipppunkt-Sensitivitätsanalyse durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungs-gruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Placebo (Gesamtpopulation):** a) 61 Patienten wurden für die Studie randomisiert. b) 61 Patienten wurden oral mit einer Placebo-Suspension behandelt. c) Für die Analyse des primären Endpunkts wurden 61 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, berücksichtigt. **Givinostat (Gesamtpopulation):** a) 118 Patienten wurden für die Studie randomisiert. b) 118 Patienten wurden oral mit einer Givinostat-Suspension behandelt. c) Für die Analyse des primären Endpunkts wurden 118 Patienten, die mit Givinostat behandelt wurden, berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• **Patienten, welche mit Givinostat gemäß dem Prüfplan behandelt wurden:** o n = 118 • **Patienten, welche die Behandlungsperiode abgeschlossen haben:** o n = 170 (95 %) ▪ Givinostat: n = 111 (94,1 %) ▪ Placebo: n = 59 (96,7 %) • **Patienten, welche die Behandlungsperiode nicht abgeschlossen haben:** o n = 9 (5 %) ▪ Givinostat: n = 7 (5,9 %) ▪ Placebo: n = 2 (3,3 %) • **Hauptgründe für den Abbruch der Studienteilnahme:** o Zustimmung zurückgezogen (n = 6 [3,4 %]) ▪ Givinostat: n = 4 (3,4 %) ▪ Placebo: n = 2 (3,3 %) o Aufgrund eines UE (n = 3 [1,7 %]) ▪ Givinostat: n = 3 (2,5 %) ▪ Placebo: n = 0 o COVID-19 (n = 0) o Studienabbruch/ Rücktritt (n = 0) o Lost to follow up (n = 0) o Protokollverstöße (n = 0) o Andere Gründe (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /	**Aufnahme des ersten Patienten in die Studie:** 06. June 2017 **Abschluss der Studie (Datenbanksperre):** 22. Februar 2022

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Ende der Studie ist definiert als das Datum der letzten Visite des letzten Patienten. Am 22. Februar 2022 wurde die Studie ordnungsgemäß beendet (letzter Patient letzte Visite).
a: nach CONSORT 2010. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



1: Beinhaltet Patienten mit einem Baseline-VL MFF im Bereich von > 5 % und ≤ 30 %

Abbildung 4-21: Patientenfluss der RCT-Studie EPIDYS

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EPIDYS

Studie: EPIDYS (DSC/14/2357/48)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: Final Clinical Study Report (DSC/14/2357/48) Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	A
Studienprotokoll: Clinical Study Protocol (Version 8.0) Randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with Duchenne Muscular Dystrophy.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat.
A, B

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Diese Studie wurde als konventionelles Parallelgruppendesign konzipiert. Da die Studie in einer pädiatrischen Population mit einer schweren und lebensbedrohlichen Erkrankung durchgeführt wurde, wurde ein ungleiches Randomisierungsverhältnis (d. h. im Verhältnis 2 : 1 von Givinostat und Placebo) angewendet. Damit wurde die Anzahl der Patienten erhöht, die mit Givinostat behandelt wurden. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden mittels IRT randomisiert. Dabei wurde die Art des eingesetzten Corticosteroids und das zugehörigen Behandlungsschema vom IRT abgefragt. Das IRT ordnete die Patienten dem passenden Stratum zu und teilte sie im Verhältnis 2 : 1 zwischen der Givinostat- und Placebo-Gruppe auf.

A, B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Der Studienarzt verwendete bei jeder Abgabe des Studienmedikaments das IRT, um die Verpackungsnummer für den jeweiligen Patienten zu erhalten. Die Givinostat- und Placebosuspension waren in ihrem Aussehen nicht voneinander zu unterscheiden. Sämtliches involviertes Studienpersonal blieb die gesamte Studiendauer über verblindet. Die Verbildung wurde nur im Falle außergewöhnlicher Umstände, welche die Kenntnis des Studienmedikaments erforderten, aufgehoben. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/ MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war. Um dies zu dokumentieren, wurden die Studienzentren aufgefordert, den verblindeten Plan für jede Rolle zu unterzeichnen. Es wurden auch spezifische Regeln für das Datenmanagement und Statistikteam festgelegt. Um das Risiko einer Entblindung der Patienten zu verringern, wurde ebenfalls ein Verblindungsplan befolgt, der auf unterschiedlichen Rollen und dem Zugriff auf die klinischen Studiendaten basiert. In Bezug auf die Pharmakokinetik (PK)-Ergebnisse blieben alle an der Studie beteiligten Personen verblindet.

A, B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Der Studienarzt verwendete bei jeder Abgabe des Studienmedikaments das IRT, um die Verpackungsnummer für den jeweiligen Patienten zu erhalten. Die Givinostat- und Placebosuspension waren in ihrem Aussehen nicht voneinander zu unterscheiden. Sämtliches involviertes Studienpersonal blieb die gesamte Studiendauer über verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/ MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das an der Studie beteiligte Personal (Prüfärzte, Pflegekräfte, alle anderen Mitarbeiter des Prüfzentrums, Assistenzen, medizinische Monitore, Projektmanager und an der Datenverarbeitung beteiligtes Personal) waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich der Publikation mit den Studienberichten ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.
A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EPIDYS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt. Somit ist das Verzerrungspotential der Studie EPIDYS als niedrig einzustufen.
A, B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Beurteilungsskala zur Funktionelle Bewertung motorischer Fähigkeiten (NSAA)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: Treppensteigen (4SC)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.

Endpunkt: Aufstehen (RFTF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: Gehfähigkeit (10 MWT)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: Gehfähigkeit (6MWT)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: Gehfähigkeit (LOA)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: Stehfähigkeit (PLOS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: MFF über MRT/MRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: PODCI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: Sicherheit (Mortalität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: Sicherheit (UE, Therapieabbrüche)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Endpunkt: Anthropometrische Daten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Um eine Entblindung der Patienten mit Unterbrechung der Studienbehandlung oder verstärkter Laborüberwachung zu verhindern, z. B. aufgrund einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder eines Anstiegs der Triglyceride, unterschied sich das Personal des Studienzentrums, das die primären und sekundären Wirksamkeitsdaten (Daten aus Funktionstests/Stärke und MRT/MRS) sammelte, von dem Personal, das die Sicherheitsergebnisse der Patienten auswertete. Darüber hinaus durften die Sicherheitsdaten nicht an das Personal weitergegeben werden, das für die Funktionstests und die MRT/MRS verantwortlich war.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die Eltern/Erziehungsberechtigten, sowie das gesamte an der Studie beteiligte Personal waren zu jedem Studienzeitpunkt verblindet. Die Studie wurde ohne ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere (endpunktspezifische) Faktoren, die zu Verzerrungen führen könnten, durchgeführt.
A, B

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)
Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).
Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.
☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs der ITT-Population

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.

Anhang 4-H: Direkte statistische Outputs der *Target-Population* und Subpopulation Europa

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.