

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vamorolon (AGAMREE®)

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Signalwege von Prednisolon, Deflazacort und Vamorolon im Vergleich..... 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
GRE	Glukokortikoid Response Element
HSD	Hydroxysteroid-Dehydrogenase
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
nGRE	Negative Glukokortikoid -Response
pGRE	Positive Glukokortikoid -Response
PZN	Pharmazentralnummer
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vamorolon
Handelsname:	AGAMREE®
ATC-Code:	H02AB18

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18829360	EU/1/23/1776/001	40 mg/ml	100 ml Suspension zum Einnehmen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

AGAMREE® (Vamorolon) wird angewendet für die Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 2 Jahren.

Die DMD gilt als die häufigste und verheerendste Erkrankung unter den Muskeldystrophien [1-3]. Die Krankheit ist durch eine Mutation des auf dem X-Chromosom lokalisierten Dystrophin-Gens und einer damit verbundenen Defizienz oder Dysfunktionalität des Proteins Dystrophin gekennzeichnet, wodurch in Muskelzellen eine Instabilität der Plasmamembran, Membranbrüchigkeit, Nekrose und Entzündung verursacht werden [4]. Es sind fast ausschließlich Jungen betroffen. Ein Mangel an Dystrophin führt zu schnell fortschreitender Muskelschwäche und allgemeinem Muskelschwund, sowie zu früher Morbidität und Mortalität, meist aufgrund von Atem- oder Herzinsuffizienz [5-7]. Die mediane Lebenserwartung beträgt 22,0 Jahre, wobei Patienten, welche nach 1990 geboren wurden, eine deutlich höhere mediane Lebenserwartung von 28,1 Jahren haben [8]. Mit Atemhilfen sind im gewichteten Median bis zu 31,8 Jahre berichtet [9], jedoch versterben auch weiterhin viele

Patienten im jungen Erwachsenenalter [10]. Die DMD wird X-chromosomal vererbt, etwa ein Drittel (~ 30 %) der Fälle kann auf eine Spontanmutation zurückgeführt werden [11].

Wirkmechanismus von Vamorolon

Vamorolon ist ein dissoziatives Kortikosteroid und Glukokortikoid-Rezeptor (GR)-Agonist. Es unterscheidet sich von den klassischen Kortikosteroiden durch seine chemische Struktur, seinen Wirkmechanismus und seine physiologischen Wirkungen. In seiner chemischen Struktur fehlt Vamorolon als Alleinstellungsmerkmal die 11 β -Hydroxyeinheit, die in allen derzeitigen bekannten Wirkstoffen der Klasse der Kortikosteroide zu finden ist. Statt einer Hydroxylgruppe in der 11 β -Position weist die Molekularstruktur eine Δ 9,11-Doppelbindung auf. Dieser Unterschied wirkt sich auf die Interaktion von Vamorolon mit den Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Rezeptoren (MR) sowie den 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Enzymen (11 β -HSD1; 11 β -HSD2) aus [12; 13].

Generell ist der GR ein häufiges Ziel von Arzneimitteln bei Krankheiten, die mit chronischen und dysregulierten Entzündungen einhergehen. Behandlungsmöglichkeiten sind in der Regel auf den GR wirkende Kortikosteroide, die jedoch aufgrund ihrer Transaktivierung von GR-Zielgenen erhebliche Nebenwirkungen haben [14]. Vamorolon unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von klassischen Kortikosteroiden und wird als einziges derzeit zugelassenes Präparat den dissoziativen Kortikosteroiden zugeordnet. Neuere Studien deuten darauf hin, dass Vamorolon funktionell als Glukokortikoid -Rezeptor-Modulator einzuordnen ist [15]. Es hält die GR-vermittelte Transrepressionsaktivität aufrecht (einschließlich einer Verringerung der Expression des NF- κ B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) und damit der darüber vermittelten Entzündungsaktivität), die für seine antiinflammatorische Wirkung erforderlich ist. Die Struktur von Vamorolon verhindert zudem die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke mit dem GR, wodurch die Wechselwirkung des Vamorolon-GR-Komplexes mit Ko-Repressoren begünstigt wird und die Affinität für Ko-Aktivatoren im Vergleich zu klassischen Kortikosteroiden verringert ist [14]. Zudem ist die Transaktivierung von Genen über Glukokortikoid-Response-Elemente (GRE) durch Vamorolon deutlich reduziert, was die Wahrscheinlichkeit von Kortikosteroid-bedingten Nebenwirkungen bei Behandlung mit Vamorolon im Vergleich zu herkömmlichen Kortikosteroiden senkt [16; 17].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

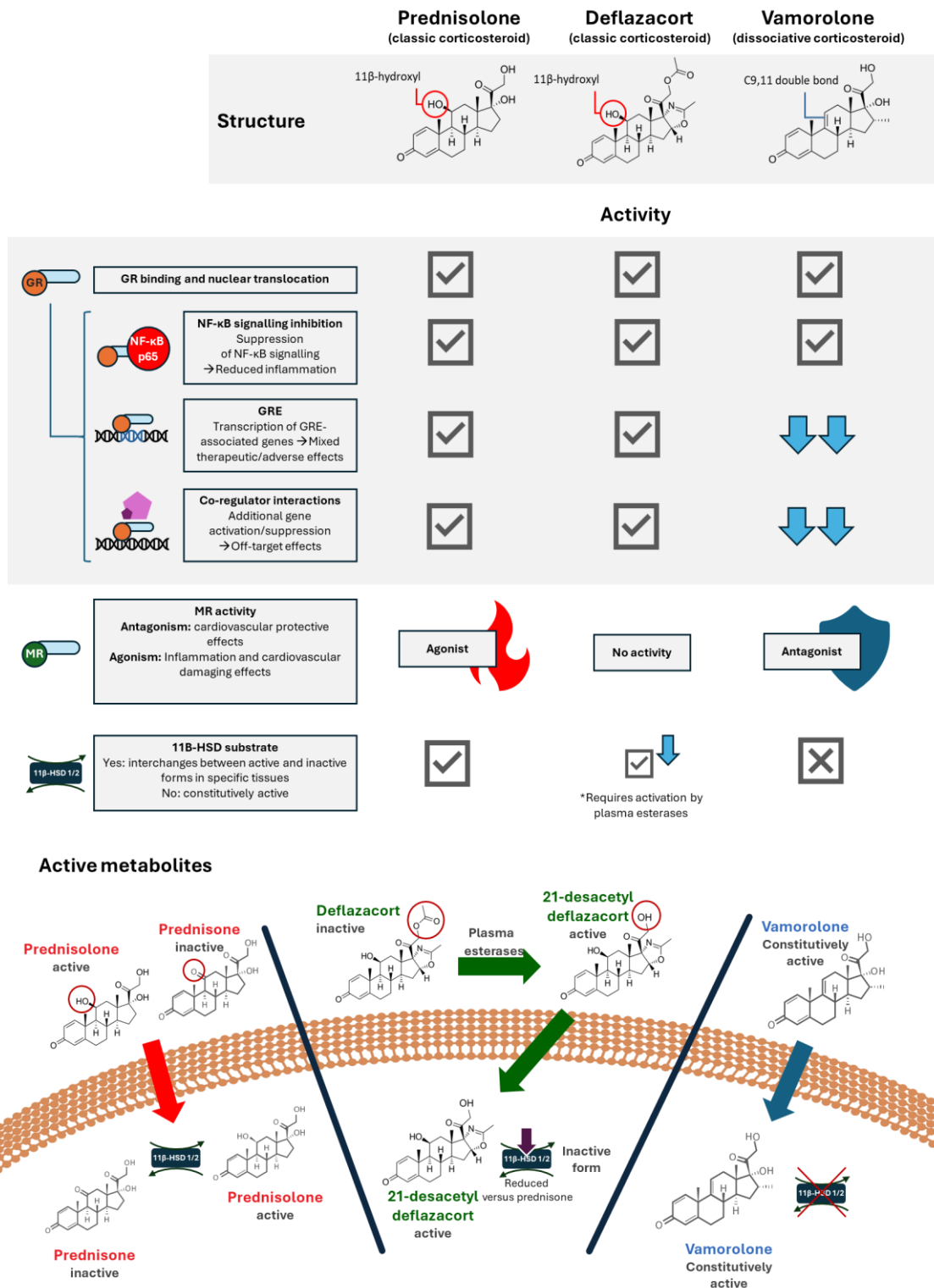


Abbildung 2-1: Signalwege von Prednisolon, Deflazacort und Vamorolon im Vergleich
 Quelle: [12; 14; 16-22]; Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Neben der veränderten GR-Signalübertragung unterscheidet sich Vamorolon grundlegend von klassischen Glukokortikoiden wie Prednisolon und Deflazacort: Während Prednisolon als MR-Agonist wirkt und Deflazacort kein MR-Substrat darstellt, fungiert Vamorolon als dosisabhängiger MR-Antagonist. Diese Eigenschaft ist vergleichbar mit dem synthetischen Wirkstoff Eplerenon [17], der zur Behandlung von Bluthochdruck und zur Prävention von Herzinsuffizienz eingesetzt wird und nachweislich das Fortschreiten der Herzerkrankung bei DMD-Patienten verlangsamt [23-25]. Der MR spielt eine zentrale Rolle sowohl für die kardiovaskuläre Gesundheit als auch für die renale Regulation des Salzhaushalts. Klassische MR-Agonisten aktivieren diesen Rezeptor, was zu Wasserretention und erhöhtem Blutdruck führt – eine bekannte Nebenwirkung von Glukokortikoiden. Vamorolon hingegen blockiert den MR und vermeidet somit diese unerwünschten Effekte [17]. Studien an DMD-Mausmodellen belegen, dass Vamorolon – ähnlich wie andere MR-Antagonisten – anti-kardiomyopathische und nephroprotektive Wirkungen besitzt [17]. Darüber hinaus deuten weitere Mausmodelle darauf hin, dass MR-Antagonisten auch antiinflammatorische und membranstabilisierende Wirkungen unabhängig von den GR-Signalwegen haben können [26]. Beim Menschen wurde der MR-antagonistische Effekt von Vamorolon in der Phase-1-Studie LIONHEART mit gesunden Probanden sowie anhand von Blutproben von Patienten aus der VISION-DMD-Studie bestätigt [27].

Aufgrund seiner $\Delta 9,11$ -Doppelbindung in der 11β -HSD-Bindungsstelle unterliegt Vamorolon nicht dem systemischen 11β -HSD-Metabolismus. Das bidirektionale Enzym 11β -HSD1 aktiviert Glukokortikoide in erster Linie *in vivo*, wodurch das gewebespezifische Glukokortikoid-Signal verstärkt wird [28]. Dies wurde im Zusammenhang mit verschiedenen Pathologien beschrieben, unter anderem mit negativen Auswirkungen auf die Knochengesundheit im Kontext einer Kortikosteroidtherapie [29]. Zu den weiteren Off-Target-Effekten des Enzyms, die durch die Anwendung von Glukokortikoiden induziert werden, gehören Muskelschwund, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Gewichtszunahme [29-32]. Vamorolon interagiert nicht mit 11β -HSD1-Enzymen, wodurch Vamorolon von diesen Enzymen nicht in eine inaktive Form umgewandelt wird und so konstitutiv aktiv bleibt [19; 20]. Dadurch fallen pathologische Effekte bei der Anwendung von Vamorolon geringer aus als bei der Anwendung von Glukokortikoiden, oder treten erst überhaupt nicht auf. Darüber hinaus wurde in experimentellen Studien gezeigt, dass Vamorolon die Plasmamembranen der Muskelzellen effektiv vor physikalischen Schäden schützt – ein Mechanismus, der besonders für Dystrophin-defiziente Zellen bei DMD relevant ist, da die Plasmamembranen hier von Natur aus instabil sind [16; 33].

Vamorolon als Repräsentant einer neu etablierten pharmakologischen Klasse dissoziativer antiinflammatorischer Wirkstoffe mit einem neuartigen Wirkmechanismus stellt für DMD-Patienten eine relevante Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil dar, welche erstmals bereits ab einem Alter von zwei Jahren und somit im initialem Krankheitsstadium im frühen Kindesalter begonnen werden sollte.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
AGAMREE wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 2 Jahren .	ja	Altersgruppe 2 – < 4 Jahre: 29.05.2026 Altersgruppe ≥ 4 Jahre: 14.12.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde liegende Quelle ist die Fachinformation von Vamorolon [18].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Abschnitt 2.1 und 2.2 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen. Weitere Quellen wurden mittels einer unsystematischen Handsuche in der Datenbank MEDLINE (via PubMed) identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Ryder, S., Leadley, R., Armstrong, N., Westwood, M., De Kock, S., Butt, T., Jain, M. & Kleijnen, J. 2017. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 1–21.
2. Crisafulli, S., Sultana, J., Fontana, A., Salvo, F., Messina, S. & Trifirò, G. 2020. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 141.
3. Kariyawasam, D., D'Silva, A., Mowat, D., Russell, J., Sampaio, H., Jones, K., Taylor, P. & Farrar, M. 2022. Incidence of Duchenne muscular dystrophy in the modern era; an Australian study. *European journal of human genetics : EJHG*.
4. Evans, N. P., Misyak, S. A., Robertson, J. L., Bassaganya-Riera, J. & Grange, R. W. 2009. Immune-mediated mechanisms potentially regulate the disease time-course of

- duchenne muscular dystrophy and provide targets for therapeutic intervention. *PM&R*, 1, 755–68.
5. Buyse, G. M., Gueven, N. & McDonald, C. M. 2015. Idefenone as a novel therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy. *European Neurological Review*, 10, 189–94.
 6. LoMauro, A., D'Angelo, M. G. & Aliverti, A. 2015. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag*, 11, 1475–88.
 7. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
 8. Broomfield, J., Hill, M., Guglieri, M., Crowther, M. & Abrams, K. 2021. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology*, 97, e2304.
 9. Landfeldt, E., Thompson, R., Sejersen, T., McMillan, H. J., Kirschner, J. & Lochmüller, H. 2020. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, 35, 643–53.
 10. Mah, J. K., Korngut, L., Dykeman, J., Day, L., Pringsheim, T. & Jette, N. 2014. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 24, 482–91.
 11. Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B. & Bushby, K. 2016. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of medical genetics*, 53, 145–51.
 12. Reeves, E. K. M., Hoffman, E. P., Nagaraju, K., Damsker, J. M. & McCall, J. M. 2013. VBP15: preclinical characterization of a novel anti-inflammatory delta 9,11 steroid. *Bioorg Med Chem*, 21, 2241–9.
 13. Keam, S. J. 2024. Vamorolone: First Approval. *Drugs*, 84, 111–7.
 14. Liu, X., Wang, Y., Gutierrez, J. S., Damsker, J. M., Nagaraju, K., Hoffman, E. P. & Ortlund, E. A. 2020. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 24285–93.
 15. Buttgerit, F., Elling, C. & Jakob, F. 2025. Design and development of glucocorticoid receptor modulators. *Trends Pharmacol Sci*, 46, 771–91.
 16. Heier, C. R., Damsker, J. M., Yu, Q., Dillingham, B. C., Huynh, T., Van der Meulen, J. H., Sali, A., Miller, B. K., Phadke, A. & Scheffer, L. 2013. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO molecular medicine*, 5, 1569–85.
 17. Heier, C. R., Yu, Q., Fiorillo, A. A., Tully, C. B., Tucker, A., Mazala, D. A., Uaesoontrachoon, K., Srinivassane, S., Damsker, J. M., Hoffman, E. P., Nagaraju, K.

- & Spurney, C. F. 2019. Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. *Life Science Alliance*, 2, e201800186.
18. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2026. Fachinformation - AGAMREE® - Stand: Mai 2026.
19. Diederich, S., Eigendorff, E., Burkhardt, P., Quinkler, M., Bumke-Vogt, C., Rochel, M., Seidelmann, D., Esperling, P., Oelkers, W. & Bähr, V. 2002. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 5695–701.
20. Crastin, A., Shanker, A., Sagmeister, M. S., Taylor, A., Lavery, G. G., Raza, K. & Hardy, R. S. 2025. Vamorolone: a novel metabolism resistant steroid that suppresses joint destruction in chronic polyarthritis with reduced systemic side effects. *Rheumatology (Oxford)*, 64, 4371–81.
21. Ma, J., Beers, B., Manohar, R., Roe, S., Colacino, J. M. & Kong, R. 2021. In vitro cytochrome P450- and transporter-mediated drug interaction potential of 6β-hydroxy-21-desacetyl deflazacort-A major human metabolite of deflazacort. *Pharmacol Res Perspect*, 9, e00748.
22. Pofi, R., Caratti, G., Ray, D. W. & Tomlinson, J. W. 2023. Treating the Side Effects of Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the Good From the Bad? *Endocr Rev*, 44, 975–1011.
23. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., Halnon, N. J., Kissel, J. T., He, X., Tran, T., Smart, S., McCarthy, B. & Taylor, M. D. 2015. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 14, 153–61.
24. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., He, X., Kissel, J. T., Smart, S., McCarthy, B., Roble, S. L. & Cripe, L. H. 2017. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: results of a two-year open-label extension trial. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 1–5.
25. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., Cardona, A., He, X., Halnon, N., Markham, L., Soslow, J. H., Puchalski, M. D., Auerbach, S. R., Truong, U., Smart, S., McCarthy, B., Saeed, I. M., Statland, J. M., Kissel, J. T. & Cripe, L. H. 2019. Stabilization of Early Duchenne Cardiomyopathy With Aldosterone Inhibition: Results of the Multicenter AIDMD Trial. *Journal of the American Heart Association*, 8, e013501.
26. Chadwick, J. A., Bhattacharya, S., Lowe, J., Weisleder, N. & Rafael-Fortney, J. A. 2017. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors improve membrane stability and change gene-expression profiles in dystrophic skeletal muscles. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.
27. de Vera, A., Clemens, P. R., Dang, U. J., Dutreix, C., Gresko, E., Guglieri, M., Hagerty, L., Hasham, S., Damsker, J., Hathout, Y., Linden, A., Berglund, A., Tobin, R., Wahbi,

- K. & Hoffman, E. P. 2025. Mineralocorticoid receptor antagonism of vamorolone: Evidence from LIONHEART and VISION-DMD clinical trials. *Steroids*, 223, 109689.
28. Lavery, G. G., Walker, E. A., Draper, N., Jeyasuria, P., Marcos, J., Shackleton, C. H., Parker, K. L., White, P. C. & Stewart, P. M. 2006. Hexose-6-phosphate dehydrogenase knock-out mice lack 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-mediated glucocorticoid generation. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 6546–51.
29. Fenton, C., Doig, C., Fareed, S., Naylor, A., Morrell, A. P., Addison, O., Wehmeyer, C., Buckley, C., Cooper, M. S. & Lavery, G. 2019. 11β -HSD1 plays a critical role in trabecular bone loss associated with systemic glucocorticoid therapy. *Arthritis Research & Therapy*, 21, 1–10.
30. Morgan, S. A., McCabe, E. L., Gathercole, L. L., Hassan-Smith, Z. K., Lerner, D. P., Bujalska, I. J., Stewart, P. M., Tomlinson, J. W. & Lavery, G. G. 2014. 11β -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111, E2482–E91.
31. Fenton, C., Martin, C., Jones, R., Croft, A., Campos, J., Naylor, A. J., Taylor, A. E., Chimen, M., Cooper, M. & Lavery, G. G. 2021. Local steroid activation is a critical mediator of the anti-inflammatory actions of therapeutic glucocorticoids. *Annals of the rheumatic diseases*, 80, 250–60.
32. Webster, J. M., Sagmeister, M. S., Fenton, C. G., Seabright, A. P., Lai, Y.-C., Jones, S. W., Filer, A., Cooper, M. S., Lavery, G. G. & Raza, K. 2021. Global deletion of 11β -HSD1 prevents muscle wasting associated with glucocorticoid therapy in polyarthritis. *International journal of molecular sciences*, 22, 7828.
33. Baudy, A. R., Reeves, E. K., Damsker, J. M., Heier, C., Garvin, L. M., Dillingham, B. C., McCall, J., Rayavarapu, S., Wang, Z. & Vandermeulen, J. H. 2012. Δ -9, 11 modification of glucocorticoids dissociates nuclear factor- κ B inhibitory efficacy from glucocorticoid response element-associated side effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 343, 225–32.