

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vamorolon (AGAMREE®)

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Modul 3A

*Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD)
bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	59
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	63
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	63
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	64
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	66

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	67
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1 DMD-Prävalenz der männlichen Gesamtbevölkerung in Deutschland	25
Tabelle 3-2 Identifizierte Studien für die Prävalenz der DMD (2 – < 4-jährige) in Deutschland	25
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-4 Ableitung der Zielpopulation für die Indikationserweiterung von Vamorolon	27
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	28
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	46
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	47
Tabelle 3-13 Sicherheitsbedenken	60
Tabelle 3-14 Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	61
Tabelle 3-15 Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung	61
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	65
Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	68

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Statistik der männlichen Lebendgeborenen in Deutschland (1950 – 2024) ... 28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4SC	4-Stairs-Climb (4-Stufen-Steigtest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Array-CGH	Array-Based Comparative Genomic Hybridization
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMD	Becker Muskeldystrophie
Ca ²⁺	Calcium
DAPC	Dystrophin-assoziiierter Proteinkomplex
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
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.
FDA	Food and Drug Administration
FES	Fettembolie-Syndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
GRE	Glukokortikoid-Response-Elemente
HDAC	Histondeacetylase
HRQOL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Abkürzung	Bedeutung
HSD	Hydroxysteroid-Dehydrogenase
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
MLPA	Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
NBS	Newborn screening (Neugeborenenenscreening)
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
ODD	Orphan Drug Designation
QTc-Verlängerung	herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
SGB	Sozialgesetzbuch
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
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Zulassung durch die Europäische Kommission für die Indikationserweiterung für Vamorolon (AGAMREE®) für die Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 2 Jahren erfolgte am 29.05.2026. Vorausgegangen war im Dezember 2023 die Erstzulassung für Patienten ab 4 Jahren [1]. Im hier vorliegenden Modul 3A wird ausschließlich das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Vamorolon zur Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahren betrachtet. Vamorolon hat am 22.08.2014 eine Orphan Drug Designation (EU/3/14/1309) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten, welche im Rahmen der Zulassungserteilung bestätigt wurde [2; 3]. Gemäß § 35a (1) S. 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Vamorolon durch die Zulassung und Einordnung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur hier bewertungsgegenständlichen Indikationserweiterung hat nicht stattgefunden.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen dieses Abschnittes stammen aus dem SGB V sowie der VerfO des G-BA. Es handelt sich um öffentlich zugängliche Regelungen. Die Informationen zur ODD, zur Zulassung und zum Anwendungsgebiet von Vamorolon sind den Internetseiten der EMA und der Fachinformation entnommen [4]. Die Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT ist aufgrund der ODD nicht erforderlich, womit die weitere Beschreibung der Informationsbeschaffung entfällt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Commission (EC) - Amtsblatt der Europäischen Union 2023. Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. Dezember 2023 bis 31. Dezember 2023 - (Veröffentlichung gemäß Artikel 13 bzw. Artikel 38 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates oder Artikel 5 der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates) - (C/2024/910) - Erteilung einer Zulassung (Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates): Genehmigt - Datum des Beschlusses: 14.12.2023 - Bezeichnung des Arzneimittels: AGAMREE - INN (internationaler Freiname): Vamorolon - Registriernummer im Gemeinschaftsverzeichnis: EU/1/23/1776 - Datum der Mitteilung: 15.12.2023.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation. 17 α ,21-dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4,9(11)-triene-3,20-dione for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.

3. European Medicines Agency (EMA) 2023. Orphan Maintenance Assessment Report - Agamree (vamorolone) - Treatment of Duchenne muscular dystrophy - EU/3/14/1309.
4. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2026. Fachinformation - AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen - Vamorolon - Stand: 29.05.2026.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Zusammenfassung

Bei der Duchenne Muskeldystrophie (DMD) handelt es sich um eine seltene, schwere, fortschreitende und letztlich tödliche Erkrankung, die durch Mutationen im Dystrophin-Gen verursacht wird, welches für das Strukturprotein Dystrophin kodiert [1; 2]. Als Strukturprotein im Zytoskelett ist Dystrophin für die Stärke, Stabilität und Funktionalität der Muskelfasern essenziell [3]. Eine Defizienz oder Dysfunktionalität des Proteins Dystrophin führt zu einer Instabilität der Muskelfasermembran und infolgedessen chronischen Entzündung, die zu einer Ablagerung von Fett- und fibrotischem Gewebe führt. Dies hat eine stetig fortschreitende, irreversible Muskelschwäche und allgemeinen Muskelschwund sowie frühe Morbidität und Mortalität zur Folge, meist aufgrund von respiratorischen oder kardialen Komplikationen [4-6]. Die Erkrankung wird X-chromosomal vererbt und betrifft daher fast ausschließlich Jungen, wobei etwa ein Drittel der Fälle auf Spontanmutationen zurückzuführen sind [7].

Während der Gendefekt ab Geburt vorliegt, können erste Symptome ab einem Alter von 1 – 2 Jahren wahrgenommen werden [6; 8]. Zu den initialen Symptomen gehören ein verspäteter Beginn des Gehens, Schwierigkeiten beim Laufen und Treppensteigen sowie häufige Stürze [6; 9]. Der Verlauf der DMD ist vorhersehbar und durch einen schrittweisen Funktionsverlust gekennzeichnet, der die motorischen, kardialen und respiratorischen Fähigkeiten betrifft [9]. Bedeutende Einschnitte im Krankheitsverlauf sind für die Patienten der Verlust der Gehfähigkeit, der Verlust der Fähigkeit, die Arme über den Kopf zu heben, der Verlust der selbstständigen Nahrungsaufnahme und der Beginn der assistierten Beatmung [10]. Ohne Behandlung führt die Erkrankung meist zu einem frühen Tod um das 20. Lebensjahr herum. Durch die Einführung von Wirbelsäulen Chirurgie, assistierter Beatmung und insbesondere Glukokortikoidtherapie wurde die durchschnittliche Lebenserwartung von DMD-Patienten auf 31,8 Jahre verlängert – ein Alter, das dennoch weit unter der normalen Lebenserwartung liegt und die Schwere dieser Erkrankung unterstreicht. [9; 11]. Die frühzeitige Diagnose und eine damit einhergehende frühestmögliche Intervention sind entscheidend, um

die Behandlungsergebnisse weiter zu verbessern, die Lebensqualität der Patienten zu steigern und die Krankheitsprogression zu verlangsamen.

Vor der Zulassung von Vamorolon stand für Kleinkinder von 2 – < 4 Jahren weder eine geeignete noch eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Vamorolon ist somit nicht nur die erste, sondern auch die einzige zugelassene DMD-Therapie für diese Altersgruppe und adressiert damit einen signifikanten ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Kleinkindern, die bisher nur unzureichend versorgt waren.

Duchenne Muskeldystrophie (DMD)

Ätiologie der DMD

Die Ursache für DMD liegt in Defekten im Dystrophin-Gen, welches für das Protein Dystrophin kodiert [2]. Für die DMD können unterschiedliche Mutationen am Dystrophin-Gen verantwortlich sein, darunter Deletionen, Duplikationen und kleineren Mutationen wie z. B. Nonsense- oder Splice-Mutationen [1]. Das Dystrophin-Gen befindet sich an Position Xp21 auf dem X-Chromosom [12], weshalb fast ausschließlich Jungen betroffen sind. Bei zwei Drittel der Patienten wird die Mutation von der Mutter vererbt, bei dem verbleibenden Drittel handelt es sich um eine Spontanmutation [13]. Bei Spontanmutationen kann teilweise das Phänomen des sogenannten „Keimbahnmosaiks“ beobachtet werden [14]. Dies bedeutet, dass auch bei der Mutter eines betroffenen Kindes, die selbst keine Trägerin der Mutation ist, bei jeder weiteren Schwangerschaft eine Wahrscheinlichkeit von 10 – 15 % besteht, dass das neugeborene Kind die Mutation trägt [13].

Pathophysiologie der DMD

Dystrophin ist ein Strukturprotein mit 3685 Aminosäuren und einer Molekulargröße von 427 kDa [1]. Dystrophin bildet gemeinsam mit weiteren Proteinen den Dystrophin-assoziierten Proteinkomplex (DAPC), welcher als physische Verbindung zwischen dem Zytoskelett des Sarkolemm und der extrazellulären Matrix dient [15]. Für die strukturelle Integrität und kontraktile Aktivität von Muskelzellen ist der DAPC somit essenziell. Bei der DMD liegt ein Mangel an Dystrophin vor, was zu vielfältigen Folgen in der Muskelzelle führt und weitreichende Konsequenzen für die Funktion der Muskulatur hat [16].

Der Mangel an Dystrophin geht mit einem Abbau von DAPC einher, wodurch die strukturelle Integrität des Sarkolemm beschädigt wird [16]. Das Sarkolemm wird somit anfälliger für Verletzungen, die infolge der mechanischen Beanspruchung von Muskelkontraktionen auftreten [15; 16]. Diese Verletzungen führen zu einer erhöhten Permeabilität des Sarkolemm für Calcium (Ca^{2+}) [15]. Dadurch kommt es zu einer übermäßigen Ca^{2+} -Akkumulation, welche auch innerhalb der Mitochondrien erfolgt und in mitochondrialer Dysfunktion resultiert [16; 17]. Die Akkumulation von Ca^{2+} löst nekrotische Prozesse aus und trägt damit direkt zur Muskeldegeneration bei. Darüber hinaus ist die Produktion freier Radikale und somit der oxidative Stress im dystrophischen Muskel deutlich erhöht. Gleichzeitig ist die Fähigkeit zum Umgang mit oxidativem Stress aufgrund reduzierter Glutathion-Level eingeschränkt. Aufgrund der Beteiligung von Dystrophin an der Vasodilatation führt ein Mangel des Proteins zu einer funktionellen Ischämie in den Muskeln [16].

Die Muskeldegeneration bei DMD ist eng mit einer chronischen Entzündungsreaktion verbunden, bei welcher der Immunregulator NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) aberrant aktiviert ist [18]. Die daraus resultierende Produktion pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine verschlimmert die Muskelverletzung, fördert die Fibrose und beeinträchtigt die Muskelregeneration [18].

Insgesamt zeigt sich ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der Muskeldegeneration und der darauffolgenden Regeneration. Muskelfasern gehen kontinuierlich verloren und werden durch Binde- und Fettgewebe ersetzt, was in einem kontinuierlichen Verlust der Muskelfunktion resultiert [15]. Von diesem Prozess sind sämtliche Muskeln im Körper betroffen, inklusive der Atem- und Herzmuskulatur. Somit geht die DMD neben Einschränkungen im Bewegungsapparat auch mit respiratorischen und kardialen Komplikationen einher [9].

Diagnose und klinischer Verlauf von DMD

Diagnose

Als angeborene neuromuskuläre Erkrankung ist DMD bereits von Geburt an vorhanden, wie gezielte Muskelbiopsien belegen [16]. Ergänzend dazu hat eine Fall-Kontroll-Studie mit DMD-erkrankten Jungen (n = 76), im Vergleich zu einer nicht betroffenen Population (n = 12.414) gezeigt, dass Verzögerungen bei motorischen und nicht-motorischen Entwicklungsmeilensteinen bereits wenige Monate nach der Geburt erkennbar sind. Diese frühen Auffälligkeiten bieten das Potential für eine frühzeitige Diagnose von DMD [19]. In der Praxis wird der sequenzielle Diagnoseprozess der DMD häufig durch das Auftreten erster motorischer Symptome oder durch Hinweise auf DMD-erkrankte Familienmitglieder ausgelöst, wodurch eine frühzeitige Erkennung und Intervention ermöglicht wird. Auch der Nachweis erhöhter Spiegel an Kreatinkinasen oder Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase) im Blut bieten einen Anlass für nähere Untersuchungen [3], da diese ein Indiz für Verletzungen im Sarkolemm sind [16]. Die DMD-Diagnose sollte unabhängig von der Familienanamnese in Betracht gezogen und von einem Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen betreut werden [3; 9].

Im ersten Schritt des Diagnoseprozesses wird nach Deletionen oder Duplikationen im Dystrophin-Gen anhand der MLPA-Methode (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) oder mittels Array-CGH (Array-Based Comparative Genomic Hybridization) gesucht. Bei negativem Ergebnis wird im nächsten Schritt eine DNA-Sequenzierung durchgeführt, um kleinere Mutationen zu erkennen. Neben den genetischen Verfahren ist auch die Durchführung einer Muskelbiopsie zur Diagnosestellung möglich. Dabei wird untersucht, ob Dystrophin im Muskel vorhanden ist [3].

Im Anschluss an die Diagnosestellung sollten auch weitere Familienmitglieder, die potenzielle Träger der Mutation sind, untersucht werden, sodass einerseits weibliche Familienmitglieder als Trägerinnen der Mutation identifiziert und hinsichtlich verfügbarer Optionen zur Familienplanung beraten werden können (z. B. Präimplantationsdiagnostik) [20]. Andererseits können dadurch männliche Verwandte des betroffenen Kindes frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden.

Eine frühzeitige Diagnose ist für die optimale Versorgung der Patienten von hoher Relevanz [3]. Während die Patienten in der Vergangenheit im Durchschnitt fast 2 Jahre nach Auftreten erster Symptome auf die Diagnose warten mussten, wird die DMD inzwischen deutlich schneller diagnostiziert [21]. Im internationalen Vergleich weist Deutschland mit 4,7 Monaten nach Auftreten erster Symptome eine sehr schnelle Diagnosestellung auf. Dabei beträgt das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung 3,5 Jahre, wobei die frühesten Diagnosen bereits kurz nach der Geburt erfolgen [22].

Verlauf der Erkrankung

Der Verlauf der DMD ist durch eine fortschreitende Muskeldegeneration gekennzeichnet [3]. Der Krankheitsverlauf wird in 5 Phasen eingeteilt [23]. In der präsymptomatischen Phase können bereits häufig Entwicklungsstörungen beobachtet werden, welche sich in einem verzögerten Beginn des Gehens und des Sprechens äußern [9]. Ab ungefähr dem 1. Lebensjahr befinden sich die Patienten in der frühen gehfähigen Phase. Hier treten erste motorische Anzeichen auf, die durch die Schwäche der Becken- und Schultergürtelmuskulatur bedingt sind [23]. Darunter fallen ein positives Gowers-Zeichen, „Watschelgang“ und „Zehenspitzenengang“ [3]. Instrumente wie das North Star Ambulatory Assessment (NSAA) oder der 4-Stufen-Steigttest (4-Stairs-Climb, 4SC) sind für die Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bei älteren Kindern ab 4 Jahren konzipiert, können jedoch nicht – oder je nach Entwicklungsstand nur eingeschränkt – bei Kindern unter 4 Jahren eingesetzt werden. Für jüngere Patienten sind die Bayley-Skalen validiert. Diese dienen der detaillierten Erfassung der frühen Entwicklungsstadien, in denen sich zentrale Fähigkeiten wie Motorik, Sprache und Kognition herausbilden [24]. Zu den im Rahmen der Bayley-Skalen auszuführenden Aufgaben gehören z. B.:

- **Kognition:** Einfache Problemlöseaufgaben wie das Finden eines versteckten Spielzeugs oder das Sortieren von Objekten nach Form oder Farbe
- **Sprache:** Reagieren auf einfache Aufforderungen („Gib mir den Ball“) oder das Benennen von vertrauten Gegenständen oder Bildern
- **Grobmotorik:** Eigenständiges Sitzen ohne Unterstützung oder Krabbeln, Stehen oder erste Gehversuche
- **Feinmotorik:** Greifen nach kleinen Objekten oder das Stapeln von Bauklötzen

Die Validierung der Bayley-Skalen erfolgte sowohl an Kindern mit normaler altersgerechter Entwicklung als auch an Kindern mit Entwicklungsstörungen. Patienten mit DMD weisen in allen getesteten Bereichen der Bayley-Skalen deutlich niedrigere Ergebnisse im Vergleich zum altersgerecht entwickelten Durchschnitt auf. Dabei sind die Defizite in der Grobmotorik ausgeprägter als in der Feinmotorik [25]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Entwicklungsstörungen bei DMD-Patienten bereits im Säuglings- und Kleinkindalter erheblich sind. Daten des deutschen DMD-Registers zeigen, dass das durchschnittliche Alter bei Auftreten der ersten Symptome bei 3 Jahren liegt, wobei erste Symptome bereits im Alter von 3 Monaten festgestellt wurden [22]. Ab dem 4. Lebensjahr kommt es in der späten gehfähigen

Phase zu zunehmenden Einschränkungen in der Beweglichkeit der Gelenke, welche vor allem die unteren Extremitäten betreffen. Dies äußert sich in einem Verlust der Streckfähigkeit in den Hüft- und Kniegelenken sowie in Einschränkungen der Adduktion der Hüftgelenke und Dorsalextension der Sprunggelenke [23]. Dadurch wird der Gang zunehmend mühsamer und die Patienten verlieren beispielsweise die Fähigkeit des Treppensteigens sowie des selbstständigen Aufstehens vom Boden [9]. In einem Alter von 10 Jahren haben bereits 30 % der Patienten ihre Gehfähigkeit verloren und sind auf die Nutzung eines Rollstuhls angewiesen [23; 26]. In der frühen nicht-gehfähigen Phase ist es den Patienten anfangs noch möglich, den Rollstuhl selbst zu bewegen, mit der Zeit nimmt jedoch die schulterstabilisierende Muskulatur zu stark ab [9]. Etwa ein Jahr nach dem Gehverlust entsteht durch die Abnahme der rumpfstabilisierenden Muskulatur häufig eine Skoliose [9; 23]. Parallel dazu führt die Schwächung der Atemmuskulatur zu respiratorischer Insuffizienz [23]. In der späten nicht-gehfähigen Phase sind die Patienten vollständig pflegebedürftig. Im Laufe der Zeit wird die Körperhaltung und Sitzfähigkeit durch die fehlende Rumpfstabilität und die fortschreitende Skoliose stark eingeschränkt [9; 23]. In dieser Phase steigt auch das Risiko für respiratorische Komplikationen beträchtlich an [9].

Im Krankheitsverlauf entwickelt sich bei vielen Patienten durch den Mangel an Dystrophin im Herzen eine Kardiomyopathie [3]. Der Zeitpunkt der Entwicklung kardialer Komplikationen sowie deren Ausmaß sind individuell unterschiedlich [23; 27]. Im Durchschnitt sind die Patienten bei der Manifestation einer Kardiomyopathie zwischen 12,7 und 15,8 Jahren alt [26].

Darüber hinaus zeigen Studien, dass Dystrophin und dessen Isoformen eine wichtige Rolle im zentralen Nervensystem übernehmen und ein Mangel die Gehirnentwicklung beeinflussen kann [28; 29]. Patienten mit DMD haben ein erhöhtes Risiko für Verhaltensstörungen (u. a. Autismus, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung, Angststörungen und Depression), Einschränkungen der psychosozialen Kompetenzen und kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zur Normalbevölkerung [30-32]. Der Intelligenzquotient von DMD-Patienten befindet sich eine Standardabweichung unterhalb der Norm und bei bis zu 30 % der Patienten liegt eine geistige Behinderung mit einem Intelligenzquotienten von unter 70 vor [28; 31]. Neben Problemen in der Schule sind diese Einschränkungen auch mit einer verminderten Teilnahme an sozialen Aktivitäten assoziiert [33; 34].

Weibliche Mutationsträgerinnen zeigen üblicherweise keine Symptome. Bei 2,5 – 19,0 % der Frauen und Mädchen liegt jedoch eine Schädigung der Skelettmuskulatur vor. Des Weiteren wird bei 7,3 – 16,7 % der Mutationsträgerinnen eine dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert [35]. Die klinische Manifestation tritt bei den Patientinnen in einem Alter von 2 – 47 Jahren auf, am häufigsten liegt der Beginn jedoch in der Pubertät [36]. Die Krankheitsschwere ist im Vergleich zu den männlichen Patienten meist deutlich geringer, wobei auch Einzelfälle mit einem vergleichbar schwerwiegenden Krankheitsverlauf berichtet wurden [9]. Bei der Behandlung von weiblichen Mutationsträgerinnen mit klinischer Manifestation wird in der Regel den Leitlinien für die männlichen DMD-Patienten gefolgt [35].

Prognose

Der fortschreitende Charakter der DMD führt über die Zeit zu einem vermehrten Auftreten von Komplikationen, welche die Lebenserwartung deutlich einschränken [9]. Die häufigsten Todesursachen bei DMD-Patienten sind kardiale Komplikationen (41,9 %) und Lungenversagen (38,0 %). Zu weiteren Todesursachen gehören Infektionen, Schlaganfälle, verletzungsbedingte Lungenembolien und gastrointestinale Komplikationen [5]. Ohne Interventionen versterben DMD-Patienten bereits vor dem 20. Lebensjahr. Die inzwischen verfügbaren Therapieoptionen haben zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung beigetragen [9; 11; 37]. Es wird davon ausgegangen, dass betroffene Kinder, die heutzutage geboren werden, voraussichtlich ein Alter von über 40 Jahren erreichen [9]. Frühzeitige Diagnose und rechtzeitiger Therapiebeginn sind wesentliche Bestandteile der Versorgung [3].

Auswirkung der DMD auf die Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQOL) von DMD-Patienten ist im Vergleich zu gesunden Kindern und Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen signifikant verringert. Dabei ist die physische Domäne der HRQOL deutlich stärker betroffen als die psychosoziale Domäne. Das Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer weiteren Verringerung der HRQOL assoziiert [38]. Nach Beginn der Nutzung eines Rollstuhls oder der Beatmung steigt die HRQOL paradoxerweise kurzzeitig an, da die Patienten übergangsweise mobiler sind bzw. eine Erleichterung aufgrund der erhöhten Sauerstoffzufuhr verspüren [39; 40]. Langfristig weisen DMD-Patienten nach dem Verlust der Gehfähigkeit und dem Beginn der Beatmung jedoch eine deutlich schlechtere HRQOL auf als zuvor [26].

Die Erkrankung erfordert eine zunehmende Betreuung und Pflege der Patienten, welche meist durch die Eltern erbracht werden. Diese zusätzliche Belastung hat einen großen Einfluss auf den privaten und beruflichen Alltag der Eltern und kann deren psychische und physische Gesundheit stark beeinträchtigen [41]. Die Lebensqualität der Eltern nimmt mit steigendem Alter des betroffenen Kindes und somit der zunehmenden Komplexität der Pflege (durch z. B. Verlust der Gehfähigkeit und Notwendigkeit der Beatmung) bei dem Fortschreiten der Erkrankung ab [42].

Es lässt sich festhalten, dass die DMD sowohl auf die Lebensqualität der Patienten als auch ihrer Angehörigen einen starken Einfluss hat [38; 41; 42]. Im Laufe der Erkrankung verlieren die Patienten zunehmend ihre Selbstständigkeit und die Teilnahme an sozialen Aktivitäten verringert sich. Die Patienten werden sich bereits von einem jungen Alter an ihrer Erkrankung und deren Folgen immer mehr bewusst. Die Verbesserung der Lebenserwartung und eine Verlängerung der Phase, in der die Patienten noch ein hohes Maß an Eigenständigkeit aufweisen, sind wesentliche Behandlungsziele. Ein frühestmöglicher Therapiebeginn ist hierfür unverzichtbar.

Charakterisierung der Zielpopulation von Vamorolon

Die Zielpopulation umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet DMD-Patienten ab einem Alter von 2 Jahren [43]. Für Patienten ab 4 Jahren wurde Vamorolon am 14.12.2023 zugelassen, die Beschlussfassung des im Anschluss durchgeführten Nutzenbewertungs-

verfahren fand am 04.07.2024 statt [44]. Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung stellt eine Indikationserweiterung für Patienten im Alter von 2 bis unter 4 Jahren dar und konzentriert sich ausschließlich auf diese Altersgruppe.

Durch die Indikationserweiterung steht nun erstmals betroffenen Kleinkindern im Alter von 2 – < 4 Jahren mit DMD eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die eine frühzeitige Behandlung unmittelbar nach Diagnosestellung ermöglicht und so eine optimale Versorgung gewährleistet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Aktuell verfügbare Behandlungsoptionen

Bis heute existiert keine kurative Behandlung, welche die DMD verhindern oder heilen kann. Therapieziele bei der Behandlung von DMD-Patienten sind somit die Kontrolle und Stabilisierung bzw. Verlangsamung der Krankheitsprogression, die Reduktion von Beschwerden sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Dies erfordert eine kontinuierliche und lebenslange Behandlung, sowie eine frühzeitige Diagnose mit rechtzeitigem Therapiebeginn [3; 45; 46].

Klassische Glukokortikoide

Basierend auf den international anerkannten Care Considerations von Birnkrant *et al.* (2018), ist die Behandlung mit Glukokortikoiden mangels anderer Alternativen der derzeitige pharmakologische Standard in Europa [3], obwohl diese nicht über eine entsprechende Zulassung im Indikationsgebiet verfügen [46]. Die aktuellen UK-Leitlinien DMD CARE UK aus März 2025 bekräftigen die Empfehlungen von Birnkrant *et al.* und unterstreichen die Bedeutung eines möglichst frühen Therapiebeginns, um den klinischen Nutzen zu optimieren [47]. Derzeit wird, aufgrund der Sorge vor Nebenwirkungen, eine kontinuierliche Behandlung mit Glukokortikoiden meist erst im Alter von 4 – 8 Jahren begonnen, wenn die Patienten den Höchststand ihrer motorischen Fähigkeiten erreichen. Dies ermöglicht eine Verlangsamung der Muskeldegeneration [9], wodurch sich die gehfähige Phase um etwa 2 – 5 Jahre verlängert [23]. Darüber hinaus ist die Behandlung mit Glukokortikoiden mit einer Verbesserung der Muskelkraft, der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie der pulmonalen und kardialen Funktion assoziiert [48]. Die Behandlung mit Glukokortikoiden sollte auch nach Verlust der

Gehfähigkeit fortgesetzt werden [3], jedoch geht die Langzeitbehandlung mit einer Kumulation erheblicher Nebenwirkungen einher. Darunter fallen verringerte Körpergröße aufgrund von Wachstumsstörungen, Frakturen aufgrund verringerter Knochendichte, Verhaltensveränderungen, Gewichtszunahme, cushingoides Aussehen, Verzögerung der Pubertät, Katarakt und Insulinresistenz [49]. Einige Nebenwirkungen können weitreichende Konsequenzen haben: Die langfristige Kortikosteroidanwendung erhöht das Frakturrisiko, wobei Frakturen der langen Röhrenknochen zum Verlust der Gehfähigkeit führen und Wirbelfrakturen weitere Wirbelfrakturen begünstigen können [23; 50]. Darüber hinaus können Frakturen bei DMD-Patienten ein Fettembolie-Syndrom (FES) auslösen – eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikation, die selbst nach geringfügigen Traumata auftreten kann und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [51]. Zudem können die Nebenwirkungen einen Einfluss auf den Beginn und das Fortsetzen der Therapie mit Glukokortikoiden haben [46; 49]. Mit steigendem Alter der DMD-Patienten zeigt sich eine Abnahme der Nutzung von Glukokortikoiden. Als Hauptgrund, warum eine Glukokortikoidtherapie nicht fortgesetzt wurde, gaben 65,2 % der befragten Patienten bzw. Erziehungsberechtigten Probleme mit Nebenwirkungen an. Unter DMD-Patienten über 3 Jahren, die noch nie eine Behandlung mit Glukokortikoiden begonnen haben, war die Sorge vor Nebenwirkungen mit 34,9 % der dafür genannte Hauptgrund [49].

Weitere Therapieansätze

Der Histondeacetylase-(HDAC)-Inhibitor Givinostat stellt eine weitere in der EU und Deutschland seit dem 06.06.2025 bedingt zugelassene Behandlungsoption dar, die allerdings eine begleitende Kortikosteroid-Therapie erfordert und deren Anwendung auf gehfähige Patienten ab einem Alter von 6 Jahren beschränkt ist [52]. Die Therapie zeigt Einschränkungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Zudem sind Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, Auswirkungen auf die Blutbildung wie Thrombozytopenie oder aber erhöhte Triglyceride und QTc-Verlängerung bekannt [53]. Kürzlich wurde von 3 Todesfälle von mit Givinostat behandelten Patienten berichtet, ein kausaler Zusammenhang mit der Givinostat-Therapie besteht nach aktuellem Kenntnisstand nicht [54].

Ein weiteres Medikament, Ataluren, das für die Behandlung von DMD-Patienten ab 2 Jahren mit einer genetisch bestätigten Nonsense-Mutationen zugelassen war, verlor seine bedingte Zulassung durch die EMA im Jahr 2025 [55]. Obwohl es eine ribosomale Readthrough-Funktion bietet, konnte keine signifikante Verbesserung der Dystrophin-Produktion nachgewiesen werden. Bei der FDA hat der Hersteller die Zulassung zurückgezogen [56].

In den USA (jedoch nicht der EU) sind mehrere Exon-Skipping-Therapien zugelassen, darunter Eteplirsen, Golodirsen und Casimirsen, die spezifisch auf Mutationen in den Exons 51, 53 und 45 abzielen. Diese Therapien sind mutationsspezifisch und damit sehr selektiv nur für einen kleinen Teil der Patienten geeignet. Zudem bleibt die Wirksamkeit dieser Ansätze umstritten, und bislang hat die EMA keine dieser Therapien zugelassen. Neben der begrenzten Wirksamkeit sind Nebenwirkungen wie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und potenzielle Nierenschäden dokumentiert [57].

Die Forschung zu DMD konzentriert sich zunehmend auf innovative Ansätze wie Gentherapien, welche auf Grund der enormen Größe des Dystrophin-Gens (79 Exons; 2,4 Millionen Basenpaare) eine große Herausforderung darstellen [1]. Ein prominentes Beispiel ist Delandistrogene Moxeparvovec, eine adeno-assoziierte Virus-basierte Gentherapie, die von der FDA für Patienten ab 4 Jahren zugelassen wurde [58]. Diese Therapie zielt darauf ab, eine Mikro-Dystrophin-Produktion zu ermöglichen. Allerdings wurden klinische Studien in der EU aufgrund von Sicherheitsbedenken und Todesfällen eingestellt, und die EMA hat die Zulassung im Jahr 2025 abgelehnt. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen zählt akutes Leberversagen, das in einigen Fällen tödlich verlief [59; 60].

Die Therapie von DMD bleibt komplex und herausfordernd. Während einige innovative Ansätze wie Gentherapien und Exon-Skipping-Therapien Fortschritte zeigen, sind viele dieser Behandlungen mit erheblichen Einschränkungen verbunden – nicht zuletzt aufgrund der enormen Größe des Dystrophin-Gens, welche die Entwicklung genbasierter Therapien erschwert. Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken stellen weiterhin große Herausforderungen dar, und die Altersbeschränkungen vieler Therapien begrenzen den Zugang insbesondere für jüngere Patienten. Dies unterstreicht den Bedarf an sicheren und wirksamen Behandlungsoptionen, die bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf eingesetzt werden können.

Vamorolon ermöglicht pädiatrischen DMD-Patienten eine frühzeitige Therapie mit gutem Sicherheitsprofil

Vamorolon stellt für pädiatrische Patienten im Alter von 2 – 5 Jahren die einzige zugelassene DMD-Therapie dar und adressiert damit eine signifikante therapeutische Lücke in der Behandlung der Kleinkinder, die bisher nur unzureichend behandelt werden konnten. Durch die Indikationserweiterung für die Altersgruppe der 2 – < 4-Jährigen sichert Vamorolon für pädiatrische Patienten eine frühzeitige Behandlung unmittelbar nach der Diagnose.

Vamorolon ist ein dissoziatives Kortikosteroid und Glukokortikoid-Rezeptor (GR)-Agonist und stellt eine Behandlungsoption für DMD-Patienten unabhängig von der vorliegenden Art der Mutation dar [61; 62]. Es unterscheidet sich von den klassischen Glukokortikoiden sowohl durch seine chemische Struktur als auch durch seinen Wirkmechanismus und seine physiologischen Wirkungen [62]. Als einziger derzeit zugelassener Wirkstoff der Klasse der dissoziativen Kortikosteroide wird Vamorolon funktionell auch als Glukokortikoid-Rezeptor-Modulator betrachtet [63].

Folgende Funktionen sind derzeit bekannt, in denen sich Vamorolon von den klassischen Glukokortikoiden unterscheidet: (1) die Transaktivierung, (2) die physiochemischen Membraneigenschaften und (3) der Mineralokortikoid-Rezeptor (MR)-Antagonismus. Die Transaktivierung (1) von GR-Zielgenen ist bei Vamorolon aufgrund der veränderten Molekularstruktur reduziert. Diese weist in der 11 β -Position statt einer Hydroxylgruppe eine Δ 9,11-Doppelbindung auf. Dies macht Vamorolon im Gegensatz zu klassischen Glukokortikoiden zu einem selektiven GR-Agonisten, wodurch die Transaktivierung von Genen, die mit Glukokortikoid-bedingten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden, verringert wird [62]. Zudem ist die Transaktivierung von Genen über Glukokortikoid-

Response-Elemente (GRE) durch Vamorolon deutlich reduziert, was die Wahrscheinlichkeit von Kortikosteroid-bedingten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Vamorolon im Vergleich zu herkömmlichen Kortikosteroiden senkt [61; 64]. Gleichzeitig wird durch Vamorolon die GR-vermittelte Transrepressionsaktivität, die für die antiinflammatorische Wirkung erforderlich ist, aufrechterhalten. Es liegt eine Verringerung der Expression des NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells-) und der darüber vermittelten Entzündungsaktivität vor [61; 62]. Des Weiteren wurde in experimentellen Studien gezeigt, dass Vamorolon die Plasmamembran (2) der Muskelzellen effektiv vor physikalischen Schäden schützt. Dies ist insbesondere für Dystrophin-defiziente Muskelzellen relevant, da hier die Plasmamembran von Natur aus instabil ist [64; 65]. Während die klassischen Glukokortikoide MR-Agonisten sind, ist Vamorolon ein MR-Antagonist (3). Die MR-Antagonisten werden zur Behandlung von Herzinsuffizienz und Bluthochdruck eingesetzt und verlangsamen nachweislich das Fortschreiten der Herzerkrankung bei DMD-Patienten [66; 67]. 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 [61]. Studien an DMD-Mausmodellen belegen, dass Vamorolon – ähnlich wie andere MR-Antagonisten – anti-kardiomyopathische und nephroprotektive Wirkungen besitzt [61]. Darüber hinaus deuten weitere Mausmodell-Studien darauf hin, dass MR-Antagonisten unabhängig von den GR-Signalwegen auch antiinflammatorische und membranstabilisierende Wirkungen haben können [68]. 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 [69].

Darüber hinaus unterscheidet sich Vamorolon auf pharmakokinetisch-metabolischer Ebene von klassischen Glukokortikoiden, da Vamorolon nicht dem systemischen 11β-HSD-Metabolismus unterliegt. Das bidirektionale Enzym 11β-HSD1 aktiviert Glukokortikoide in erster Linie *in vivo*, wodurch das gewebespezifische Glukokortikoid-Signal verstärkt wird [70]. Dies wurde im Zusammenhang mit verschiedenen Pathologien beschrieben, unter anderem mit negativen Auswirkungen auf die Knochengesundheit im Kontext einer Kortikosteroidtherapie [71]. Zu den weiteren Off-Target-Effekten des Enzyms, die durch die Anwendung von Glukokortikoiden induziert werden, gehören Muskelschwund, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Gewichtszunahme [71-74]. Vamorolon interagiert nicht mit 11β-HSD1-Enzymen, wodurch Vamorolon von diesen Enzymen nicht in eine inaktive Form umgewandelt wird und so konstitutiv aktiv bleibt [75; 76]. Aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus fallen pathologische Effekte bei der Anwendung von Vamorolon geringer aus als bei der Anwendung von Glukokortikoiden oder treten erst überhaupt nicht auf. Aus diesem Grund wird im kürzlich veröffentlichten Appendix A der DMD Care UK Standard of Care Leitlinie betont, dass Vamorolon wegen seines besseren Sicherheitsprofils, besonders im Hinblick auf Wachstum und Knochengesundheit, insbesondere für jüngere Kinder zu empfehlen ist [45].

Vamorolon als Repräsentant einer neu etablierten pharmakologischen Klasse dissoziativer Kortikosteroide mit einem neuartigen Wirkmechanismus stellt für DMD-Patienten eine relevante Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil dar, welche erstmals bereits ab einem Alter von 2 Jahren und somit im initialen Krankheitsstadium im frühen Kindesalter begonnen werden sollte. Vamorolon ist hierbei das einzige Medikament, das nicht auf den ambulanten Status beschränkt und ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen ist [43].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die im hier vorliegenden Modul 3A betrachtete Zielpopulation von Vamorolon bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung zur Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahren. Da die DMD sowohl eine genetische als auch chronische Krankheit ist, wurde die Prävalenz verwendet, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen.

In Ermangelung eines Neugeborenencreenings (newborn screening, NBS) in Deutschland lassen sich keine validen Daten zur Geburtsprävalenz der DMD ableiten. Für die Identifikation relevanter epidemiologischer Studien zur Prävalenz der DMD in der Gruppe der 2 – < 4-jährigen in Deutschland wurde daher eine Handsuche durchgeführt. Um die Übertragbarkeit auf die heutige Population in Deutschland zu gewährleisten, wurden ausschließlich Publikationen mit Bezug zu Deutschland der letzten 5 Jahre berücksichtigt.

Mit Lorenz *et al.*, 2025 wurde lediglich eine Quelle identifiziert, die Prävalenzdaten der DMD länderspezifisch, darunter Deutschland, sowie für unterschiedliche Altersgruppen beschreibt [77]. Das von Lorenz *et al.* entwickelte Modell integriert Daten aus einer gezielten Literaturrecherche, länderspezifische Inzidenzdaten einschließlich historischer Trends, Diagnosealter, Überlebensdaten, sowie die Anzahl männlicher Lebendgeburten und ermöglicht so aktuelle Prävalenzschätzungen für die Gesamtpopulation sowie Subgruppen.

Für die männliche Gesamtbevölkerung in Deutschland ermitteln Lorenz *et al.* eine Prävalenz von 2 071 DMD-Patienten mit einer Spanne von 1 983 – 2 162 im Bezugsjahr 2023. Bezogen auf die männliche Bevölkerung (41 109 000) entspricht dies einer Prävalenzrate von 5,04 DMD-Fällen pro 100 000 (Spanne: 4,82 – 5,26) [77]. Zur Ermittlung der DMD-Prävalenz der Jahre 2024 und 2025 wurden die für 2023 ermittelten Prävalenzraten pro 100 000 als

konstant angenommen und auf die aktuellen Bevölkerungszahlen der männlichen Gesamtbevölkerung in Deutschland für die Jahre 2024 bzw. 2025 extrapoliert (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1 DMD-Prävalenz der männlichen Gesamtbevölkerung in Deutschland

Jahr	Männliche Gesamtbevölkerung (Anzahl)	DMD-Patienten (Anzahl)			Prävalenz (pro 100.000)		
		Mittel	Untergrenze	Obergrenze	Mittel	Untergrenze	Obergrenze
2023	41 109 000	2 071	1 983	2 162	5,04	4,82	5,26
2024	41 241 701	2 079	1 988	2 170	5,04	4,82	5,26
2025	41 140 800	2 074	1 983	2 165	5,04	4,82	5,26
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [77-79]							

Lorenz *et al.* berichten keine exakten Prävalenzdaten für die Zielpopulation der 2 – < 4-jährigen. Die Publikation enthält jedoch Daten für die Gruppe der Kleinkinder unter 4 Jahren (0 – 3 Jahre). Für das Jahr 2023 werden hier 53 DMD-Patienten ermittelt. Die Untergrenze beträgt 40, die Obergrenze 69 Patienten [77].

Zusätzlich zu Lorenz *et al.* können vom Friedrich-Baur-Institut aktuelle Daten aus dem freiwilligen Dystrophinopathie-Register herangezogen werden. Hier sind 18 Teilnehmer im Alter von 2 und 3 Jahren registriert [80].

Tabelle 3-2 Identifizierte Studien für die Prävalenz der DMD (2 – < 4-jährige) in Deutschland

Autor (Jahr) Titel	Land	Alter	Datenerhebung	Prävalenz, Gesamtzahl
Lorenz (2025), Modelling the epidemiology of Duchenne muscular dystrophy provides insights into the overall population and selected subpopulations in nine countries [77]	Deutschland	0 – 3	modellbasierte Prävalenzschätzung	53 (40 – 69)
LMU Klinikum (Neurologische Klinik und Poliklinik Friedrich-Baur-Institut) (2026), Patientenzahlen aus dem DMD- und BMD-Patientenregister mit Stand vom 20.03.2026 [80]	Deutschland	2 – 3	Registerauszug	18
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vamorolon (AGAMREE®)	20 – 35	18 – 31
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Hinweis: Es werden jeweils die Zahlen basierend auf dem Anteil an männlichen Einwohnern und männlichen Versicherten dargestellt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

Schritt 1

Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Publikation von Lorenz *et al.* aus dem Jahr 2025 [77]. Mit einer geschätzten Patientenzahl von 2 071 (Spanne 1 983 – 2 162) aller DMD-Patienten in Deutschland (Bezugsjahr 2023) weicht das Modell von Lorenz *et al.* nur geringfügig von der im Rahmen der Nutzenbewertung von Vamorolon zur Behandlung von DMD bei Patienten ab 4 Jahren vom IQWiG ermittelten

mittleren Patientenzahl von 2205 (Spanne 740 – 3 670) ab [81]. Für die Gruppe der 0 – 3-jährigen DMD-Patienten werden von Lorenz *et al.* 53 Fälle in Deutschland für das Jahr 2023 angegeben, mit einer Untergrenze von 40 und einer Obergrenze von 69 Patienten. Hierbei handelt es sich um eine Überschätzung in Bezug auf die Herleitung der Zielpopulation, da sich die vorliegende Indikationserweiterung von Vamorolon auf eine halb so große Altersgruppe bezieht, nämlich Kleinkinder im Alter von 2 und 3 Jahren. Dementsprechend werden die von Lorenz *et al.* ermittelten Werte halbiert. Daraus ergibt sich für die relevante **Altersgruppe der 2 – < 4-jährigen Kinder eine Spanne von 20 – 35 DMD-Patienten in Deutschland**. Aktuelle Daten aus dem freiwilligen Dystrophinopathie-Register stützen diese Schätzung: Hier sind 18 Teilnehmer im Alter von 2 und 3 Jahren registriert [80].

Schritt 2

Da die DMD eine Erkrankung ist, die fast ausschließlich Jungen betrifft, wird bei der Ermittlung der GKV-Versicherten ausschließlich auf männliche Versicherte Bezug genommen. Gemäß der Statistik „GKV – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2025“ des Bundesministeriums für Gesundheit betrug die Gesamtzahl der männlichen GKV-Versicherten im Jahr 2025 36 030 818 Personen [82]. Laut Statistischem Bundesamt beläuft sich die Anzahl der männlichen Einwohner in Deutschland auf 41 140 800 [78]. Aus der Division der männlichen GKV-Versicherten (36 030 818) durch die männliche Bevölkerung Deutschlands (41 140 800) ergibt sich ein Anteil der männlichen GKV-Versicherten von 87,58 %. Multiplikation dieses Anteils mit der Zielpopulation von Vamorolon, die mit 20 – 35 DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahre ermittelt wurde, ergibt einen **GKV-versicherten Anteil der Zielpopulation von 18 – 31 Patienten**.

Tabelle 3-4 Ableitung der Zielpopulation für die Indikationserweiterung von Vamorolon

Schritt	Anteil	Anzahl der Patienten (Spanne)
Schritt 1: DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahre	-	20 – 35
Schritt 2: Männliche GKV-Versicherte	87,58 %	18 – 31
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [83]		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Derzeit gibt es keine Anhaltspunkte für eine bedeutsame Veränderung der Anzahl der 2 – < 4-jährigen DMD-Patienten in Deutschland. Diese Annahme wird zum einen durch die modellierten DMD-Zahlen von Lorenz *et al.* gestützt, die bis 2040 in Deutschland auf einem stabilen Niveau bleiben [77]. Zum anderen befinden sich die Geburtszahlen für männliche

Neugeborene seit nunmehr 25 Jahren auf einem gleichbleibenden Niveau (Abbildung 3-1) [84]. Da in Deutschland aktuell auch keine Einführung eines NBS für DMD geplant ist, ist nicht mit einer erhöhten Erfassung von Patienten in dieser Altersgruppe zu rechnen. Es kann daher angenommen werden, dass die Zielpopulation in den kommenden Jahren stabil bleibt und sich somit die Anzahl der DMD-Patienten unter den Kleinkindern im Alter von 2 – < 4 Jahren auch nicht ändert.

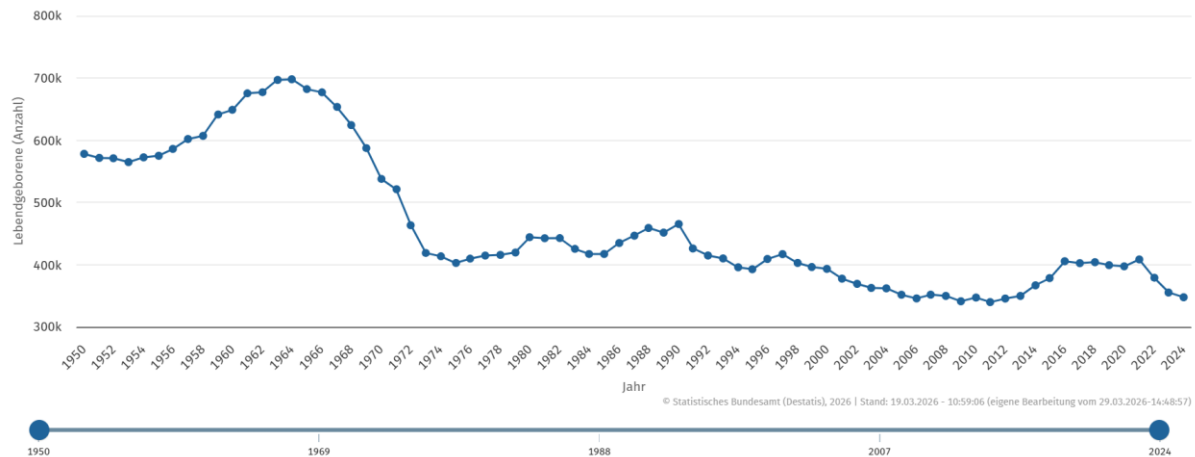


Abbildung 3-1: Statistik der männlichen Lebendgeborenen in Deutschland (1950 – 2024)

Quelle: [84]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD im Alter von 2 – < 4 Jahren	Nicht quantifizierbar	18 – 31
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Vamorolon profitieren können.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Die Informationen zur Indikation für Vamorolon wurden der aktuellen SmPC entnommen.

Die Informationen über die Ursache von DMD, die Beschreibung von DMD und den therapeutischen Bedarf von DMD-Patienten und für eine Behandlung mit Vamorolon basieren auf einschlägiger Literatur.

Um relevante Quellen für die Epidemiologie von DMD bei 2 – < 4-Jährigen in Deutschland zu identifizieren, wurde eine Handrecherche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Pichavant, C., Aartsma-Rus, A., Clemens, P. R., Davies, K. E., Dickson, G., Takeda, S., Wilton, S. D., Wolff, J. A., Wooddell, C. I., Xiao, X. & Tremblay, J. P. 2011. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 19, 830–40.
2. Koenig, M., Monaco, A. P. & Kunkel, L. M. 1988. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell*, 53, 219–28.
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. 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. Yiu, E. M. & Kornberg, A. J. 2015. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*, 51, 759–64.
5. Wahlgren, L., Kroksmark, A. K., Tulinius, M. & Sofou, K. 2022. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. *European journal of epidemiology*, 37, 147–56.

6. 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.
7. 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.
8. Ciafaloni, E., Fox, D. J., Pandya, S., Westfield, C. P., Puzhankara, S., Romitti, P. A., Mathews, K. D., Miller, T. M., Matthews, D. J., Miller, L. A., Cunniff, C., Druschel, C. M. & Moxley, R. T. 2009. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *The Journal of pediatrics*, 155, 380–5.
9. 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.
10. Flotats-Bastardas, M., Ebrahimi-Fakhari, D., Bernert, G., Ziegler, A., Schlachter, K., Poryo, M., Hahn, A. & Meyer, S. 2019. [Non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy : Recommendations for monitoring disease progression and course of treatment]. *Der Nervenarzt*, 90, 817–23.
11. 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.
12. Monaco, A. P., Neve, R. L., Colletti-Feener, C., Bertelson, C. J., Kurnit, D. M. & Kunkel, L. M. 1986. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature*, 323, 646–50.
13. 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*.
14. Grimm, T., Kress, W., Meng, G. & Müller, C. R. 2012. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*, 31, 179–83.
15. 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.
16. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E. & Aartsma-Rus, A. 2021. Duchenne muscular dystrophy. *Nature reviews. Disease primers*, 7, 13.

17. Timpani, C. A., Hayes, A. & Rybalka, E. 2015. Revisiting the dystrophin-ATP connection: How half a century of research still implicates mitochondrial dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy aetiology. *Medical hypotheses*, 85, 1021–33.
18. Akshaya, R., Mohan, S. & Vellapandian, C. 2024. A Voyage on the Role of Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) Signaling Pathway in Duchenne Muscular Dystrophy: An Inherited Muscle Disorder. *Cureus*, 16, e67901.
19. van Dommelen, P., van Dijk, O., de Wilde, J. A. & Verkerk, P. H. 2020. Early developmental milestones in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*, 62, 1198–204.
20. Gruber, D., Lloyd-Puryear, M., Armstrong, N., Scavina, M., Tavakoli, N. P., Brower, A. M., Caggana, M. & Chung, W. K. 2022. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy-early detection and diagnostic algorithm for female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 190, 197–205.
21. Vry, J., Gramsch, K., Rodger, S., Thompson, R., Steffensen, B. F., Rahbek, J., Doerken, S., Tassoni, A., Beytia, M. L., Guergueltcheva, V., Chamova, T., Tournev, I., Kostera-Pruszyk, A., Kaminska, A., Lusakowska, A., Mrazova, L., Pavlovska, L., Strenkova, J., Vondráček, P., Garami, M., Karcagi, V., Herczegfalvi, Á., Bushby, K., Lochmüller, H. & Kirschner, J. 2016. European cross-sectional survey of current care practices for Duchenne muscular dystrophy reveals regional and age-dependent differences. *Journal of neuromuscular diseases*, 3, 517–27.
22. Hiebler, 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.
23. Fujak, A., Haaker, G. & Funk, J. 2014. [Current care strategies for Duchenne muscular dystrophy]. *Der Orthopäde*, 43, 636–42.
24. ClinicalTrials.gov 2026. The Baby Duchenne Study: Characterizing Developmental and Clinical Outcomes in the First Three Years in Children With Duchenne Muscular Dystrophy (BABY DUCHENNE) - NCT07092540. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07092540>.
25. Connolly, A. M., Florence, J. M., Cradock, M. M., Malkus, E. C., Schierbecker, J. R., Siener, C. A., Wulf, C. O., Anand, P., Golumbek, P. T., Zaidman, C. M., Philip Miller, J., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Viollet-Callendret, L., Flanigan, K. M., Mendell, J. R., McDonald, C. M., Goude, E., Johnson, L., Nicorici, A., Karachunski, P. I., Day, J. W., Dalton, J. C., Farber, J. M., Buser, K. K., Darras, B. T., Kang, P. B., Riley, S. O., Shriber, E., Parad, R., Bushby, K. & Eagle, M. 2013. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscular disorders : NMD*, 23, 529–39.

26. Szabo, S. M., Salhany, R. M., Deighton, A., Harwood, M., Mah, J. & Gooch, K. L. 2021. The clinical course of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid treatment era: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 237.
27. van Westering, T. L., Betts, C. A. & Wood, M. J. 2015. Current understanding of molecular pathology and treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20, 8823–55.
28. Gillenstrand, J., Ekström, A. B., Kroksmark, A. K., Tulinius, M. & Broberg, M. 2022. Behavioural strengths and difficulties in relation to intellectual functions and age in Swedish boys with Duchenne muscular dystrophy. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 1–14.
29. Hellebrekers, D. M. J., van Abeelen, S. A. M., Catsman, C. E., van Kuijk, S. M. J., Laridon, A. M., Klinkenberg, S., Hendriksen, J. G. M. & Vles, J. S. H. 2022. Cognitive and behavioral functioning in two neurogenetic disorders; how different are these aspects in Duchenne muscular dystrophy and Neurofibromatosis type 1? *PloS one*, 17, e0275803.
30. Poysky, J. 2007. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscular disorders : NMD*, 17, 986–94.
31. Milic Rasic, V., Vojinovic, D., Pesovic, J., Mijalkovic, G., Lukic, V., Mladenovic, J., Kosac, A., Novakovic, I., Maksimovic, N., Romac, S., Todorovic, S. & Savic Pavicevic, D. 2014. Intellectual ability in the duchenne muscular dystrophy and dystrophin gene mutation location. *Balkan journal of medical genetics : BJMG*, 17, 25–35.
32. Hellebrekers, D. M. J., Lionarons, J. M., Faber, C. G., Klinkenberg, S., Vles, J. S. H. & Hendriksen, J. G. M. 2019. Instruments for the assessment of behavioral and psychosocial functioning in Duchenne and Becker muscular dystrophy; a systematic review of the literature. *Journal of pediatric psychology*, 44, 1205–23.
33. Soim, A., Lamb, M., Campbell, K., Pandya, S., Peay, H., Howard, J. J. F. & Fox, D. 2016. A cross-sectional study of school experiences of boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Research, Advocacy, and Practice for Complex and Chronic Conditions*, 35, 1–22.
34. Houwen-van Opstal, S. L. S., Heutinck, L., Jansen, M., Krom, Y. D., Cup, E. H. C., Hendriksen, J. G. M., Willemsen, M., Verschuuren, J., Niks, E. H. & de Groot, I. J. M. 2021. Occurrence of symptoms in different stages of Duchenne muscular dystrophy and their impact on social participation. *Muscle & nerve*, 64, 701–9.
35. Ishizaki, M., Kobayashi, M., Adachi, K., Matsumura, T. & Kimura, E. 2018. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscular disorders : NMD*, 28, 572–81.

36. Lim, K. R. Q., Sheri, N., Nguyen, Q. & Yokota, T. 2020. Cardiac involvement in dystrophin-deficient females: current understanding and implications for the treatment of dystrophinopathies. *Genes*, 11.
37. 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*, 391, 451–61.
38. Wei, Y., Speechley, K. & Campbell, C. 2015. Health-related quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy: a review. *Journal of neuromuscular diseases*, 2, 313–24.
39. Powell, P. A. & Carlton, J. 2023. A comprehensive qualitative framework for health-related quality of life in Duchenne muscular dystrophy. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 32, 225–36.
40. Toussaint, M., Chatwin, M. & Soudon, P. 2007. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience. *Chronic respiratory disease*, 4, 167–77.
41. Andreozzi, V., Labisa, P., Mota, M., Monteiro, S., Alves, R., Almeida, J., Vandewalle, B., Felix, J., Buesch, K., Canhão, H. & de Zarate, I. B. O. 2022. Quality of life and informal care burden associated with duchenne muscular dystrophy in Portugal: the COIDUCH study. *Health and quality of life outcomes*, 20, 36.
42. de Moura, M. C., Wutzki, H. C., Voos, M. C., Resende, M. B., Reed, U. C. & Hasue, R. H. 2015. Is functional dependence of Duchenne muscular dystrophy patients determinant of the quality of life and burden of their caregivers? *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 73, 52–7.
43. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2026. Fachinformation - AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen - Vamorolon - Stand: 29.05.2026.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahre) - Vom 4. Juli 2024.
45. Guglieri M., B. G., Dunne J., Geuens S., Horrocks I., Johnson A., Manzur A., Quinlivan R., Reuben E., Sarkozy A., Wills T., Wong S.C., Wood C., Childs A.-M., 2025. CORTICOSTEROIDS IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: DMD Care UK standard of care guideline.
46. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.

47. Guglieri M., B. G., Dunne J., Geuens S., Horrocks I., Johnson A., Manzur A., Quinlivan R., Reuben E., Sarkozy A., Wills T., Wong S.C., Wood C., Childs A.-M., 2025. CORTICOSTEROIDS IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: DMD Care UK standard of care guideline - Appendix A: Vamorolone – key considerations.
48. McDonald, C. M., Mayer, O. H., Hor, K. N., Miller, D., Goemans, N., Henricson, E. K., Marden, J. R., Freimark, J., Lane, H., Zhang, A., Frea, M., Trifillis, P., Koladycz, K. & Signorovitch, J. 2023. Functional and Clinical Outcomes Associated with Steroid Treatment among Non-ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy1. *Journal of neuromuscular diseases*, 10, 67–79.
49. Cowen, L., Mancini, M., Martin, A., Lucas, A. & Donovan, J. M. 2019. Variability and trends in corticosteroid use by male United States participants with Duchenne muscular dystrophy in the Duchenne Registry. *BMC neurology*, 19, 84.
50. Phung, K., McAdam, L., Ma, J., McMillan, H. J., Jackowski, S., Scharke, M., Matzinger, M. A., Shenouda, N., Koujok, K., Jaremko, J. L., Smit, K., Walker, S., Hartigan, C., Khan, N., Konji, V. N., MacLeay, L., Page, M., Sykes, E., Robinson, M. E., Alos, N., Cummings, E. A., Ho, J., Sbrocchi, A. M., Stein, R., Saleh, D., Craven, B. C., Dang, U. J., Siminoski, K., Rauch, F. & Ward, L. M. 2023. Risk factors associated with prevalent vertebral fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int*, 34, 147–60.
51. Tosi, M., Catteruccia, M., Cantarutti, N., Perrotta, D. & D'Amico, A. 2025. Fat embolism syndrome in Duchenne muscular dystrophy: an underdiagnosed complication. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*, 44, 121–5.
52. Italfarmaco S.p.A. (ITF) 2025. Fachinformation - Duvyzat 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen - Givinostat - Stand: Juli 2025.
53. European Medicines Agency (EMA) 2025. DUVYZAT 8.86 mg/ml oral suspension - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
54. Guglieri, M., Childs, A.-M., Manzur, A., Willis, T. & Muntoni, F. 2025. A Statement from NorthStar on Givinostat.
55. European Medicines Agency (EMA) 2024. Translarna: EMA re-confirms non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine - October 18, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/translarna-ema-re-confirms-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine>.
56. PTC Therapeutics Inc. 2026. PTC Therapeutics Provides Regulatory Update on Translarna™ - February 12, 2026.
57. Lin, G. A., Agboola, F., Fluetsch, N., Otuonye, I., Kumar, V., Samur, S., Koola, C., et al., 2019. Deflazacort, Eteplirsén, and Golodirsén for Duchenne Muscular Dystrophy: Effectiveness and Value. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_DMD-Final-Report_081519-2-1.pdf.

58. Food & Drug Administration, P. i. 2023. ELEVIDYS (delandistrogene moxeparvovec-rokl) suspension, for intravenous infusion - Initial U.S. Approval: 2023 - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION and FULL PRESCRIBING INFORMATION.
59. Sarepta Therapeutics Inc. 2025. Sarepta Therapeutics Shares Safety Update on ELEVIDYS
60. Horn, S. & Fehse, B. 2025. „Wie sicher ist die Gentherapie der Duchenne-Muskeldystrophie? Weitere Todesfälle in klinischen Studien nach Duchenne-Therapie“. *Wiener klinisches Magazin*, 28, 87–94.
61. 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.
62. 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.
63. Buttgereit, F., Elling, C. & Jakob, F. 2025. Design and development of glucocorticoid receptor modulators. *Trends Pharmacol Sci*, 46, 771–91.
64. 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., Quinn, J., Tatem, K., Jordan, S., Dadgar, S., Rodriguez, O. C., Albanese, C., Calhoun, M., Gordish-Dressman, H., Jaiswal, J. K., Connor, E. M., McCall, J. M., Hoffman, E. P., Reeves, E. K. & Nagaraju, K. 2013. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO molecular medicine*, 5, 1569–85.
65. 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., Sali, A., Jahnke, V., Duguez, S., DuBois, D., Rose, M. C., Nagaraju, K. & Hoffman, E. P. 2012. Δ -9,11 modification of glucocorticoids dissociates nuclear factor- κ B inhibitory efficacy from glucocorticoid response element-associated side effects. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 343, 225–32.
66. 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., Jefferies, J. L., Rafael-Fortney, J. A., Lowe, J., Roble, S. L. & Cripe, L. H. 2015. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 14, 153–61.
67. 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 J Rare Dis*, 12, 39.

68. 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*, 312, C155–c68.
69. 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.
70. 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 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-mediated glucocorticoid generation. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 6546–51.
71. Fenton, C., Doig, C., Fareed, S., Naylor, A., Morrell, A. P., Addison, O., Wehmeyer, C., Buckley, C., Cooper, M. S. & Lavery, G. 2019. 11 β -HSD1 plays a critical role in trabecular bone loss associated with systemic glucocorticoid therapy. *Arthritis Research & Therapy*, 21, 1–10.
72. 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. 11 β -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111, E2482–E91.
73. 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.
74. 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 11 β -HSD1 prevents muscle wasting associated with glucocorticoid therapy in polyarthritis. *International journal of molecular sciences*, 22, 7828.
75. 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.
76. 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.
77. Lorenz, C., Kapoor, A., Tomar, A., Ondhia, U., Pane, M., Straub, V. & Walter, M. C. 2025. Modelling the epidemiology of Duchenne muscular dystrophy provides insights into the overall population and selected subpopulations in nine countries. *Journal of Rare Diseases*, 4, 73.

78. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2026. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - Stand: 26.03.2026.
79. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2026. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht - Stand: 09.06.2026.
80. LMU Klinikum (Neurologische Klinik und Poliklinik Friedrich-Baur-Institut) 2026. Patientenzahlen aus dem DMD- und BMD- Patientenregister mit Stand vom 20.03.2026. .
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. https://www.iqwig.de/download/g24-02_vamorolon_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
82. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) 2025. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2025 - Stand: 17. März 2025.
83. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2026. Herleitung der Zielpopulation von Vamorolon.
84. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2026. Code: 12612-0001 - Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht - Verfügbarer Zeitraum: 1950-2024 - Stand: 19.03.2026.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-12 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 2 bis unter 4 Jahren	Kontinuierlich, 1 × täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Vamorolon ist zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen aufgrund der Zulassung als belegt. Da bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status die Nutzenbewertung definitionsgemäß auf den zur Zulassung eingereichten Studiendaten basiert, ist die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich. Aus diesem Grund werden im Folgenden ausschließlich Informationen zum zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

Vamorolon ist zugelassen zur Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie. Die ursprüngliche Zulassung umfasste Kinder ab 4 Jahren. Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die Anwendung nun auch auf Kinder ab 2 Jahren ausgeweitet [1].

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Vamorolon entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung von Vamorolon sieht eine kontinuierliche tägliche orale Einnahme als Suspension vor [1]. Somit ergeben sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 365 Behandlungen (365 Tage × 1 Behandlung pro Tag = 365) pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum

Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 2 bis unter 4 Jahren	365,0	Minimum Körpergewicht 14 – 15 kg: (2 mg/kg/KG): 28 mg Maximum Körpergewicht 17 – 18 kg (6 mg/kg/KG): 108 mg	Minimum Körpergewicht 14 – 15 kg: (2 mg/kg/KG): 28 mg × 365 Behandlungstage/ Jahr = 10.220 mg Maximum Körpergewicht 17 – 18 kg (6 mg/kg/KG): 108 mg × 365 Behandlungstage/ Jahr = 39.420 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	---	---	---	---
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation erfolgt die Dosierung von Vamorolon in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) [1]. Für dosierungsabhängige Berechnungen nach Körpergewicht wurden durchschnittliche Körpermaße auf Basis der amtlichen Repräsentativstatistik des

Mikrozensus 2025 berücksichtigt. Dabei wurden ein durchschnittliches Körpergewicht von 15,3 kg für Jungen im Alter von 2 bis unter 3 Jahren sowie von 17,6 kg für Jungen im Alter von 3 bis unter 4 Jahren zugrunde gelegt [2]. Die Standarddosierung von Vamorolon beträgt zwischen 2 mg/kg/KG als untere Grenze und 6 mg/kg/KG als obere Grenze. Bei einem minimalen Körpergewicht von 14 bis 15 kg und einer Dosierung von 2 mg/kg/KG entspricht dies der unteren Dosierungsangabe gemäß Fachinformation und ergibt einen geringsten Verbrauch pro Gabe von 28 mg Vamorolon. Bei einem maximalen Körpergewicht von 17 bis 18 kg und einer Dosierung von 6 mg/kg/KG entspricht dies der oberen Dosierungsangabe gemäß Fachinformation und ergibt einen maximalen Verbrauch pro Gabe von 108 mg Vamorolon [1]. Das Körpergewicht von Jungen im Alter von 2 bis unter 4 Jahren beträgt durchschnittlich 16,5 kg [2].

Somit ergibt sich als Berechnungsgrundlage für den Jahresverbrauch eine Spanne von 28 – 108 mg Vamorolon und für den Jahresverbrauch selbst eine Spanne von 10.220 – 39.420 mg Vamorolon.

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

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

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vamorolon (AGAMREE®)	AVP: 3.736,66 € PZN: 18829360 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen, 100 ml	3.524,78 € [1,77 € ^a ; 210,11 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend.	---	---
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Lauer-Taxe® mit Stand vom 01.06.2026 [3].

Die Angaben der Kosten pro Packung des AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Für das zu bewertende Arzneimittel Vamorolon beträgt der AVP pro Packung inkl. 19 % Mehrwertsteuer 3.736,66 € für die 100 ml Packung. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Form des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie des Herstellerabschlags in Höhe von 7 % gemäß § 130a Abs. 1 SGB V abgezogen. Nach Abzug der zuvor genannten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.524,78 € pro Packung an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 2 bis unter 4 Jahren	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	---	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	---	---	---	---
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Gemäß der Fachinformation fallen folgende GKV-Leistungen im Rahmen der Anwendung von Vamorolon an: altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von DMD-Patienten, Überwachung der Entwicklung von Infektionen, bei langfristiger Behandlung mit Vamorolon regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels sowie Impfung gegen Varicella zoster vor Beginn der Behandlung (falls noch nicht zuvor erfolgt) [1]. Da es sich bei allen diesen Maßnahmen jedoch auch um gemäß der aktuellen Leitlinien empfohlene Maßnahmen für die Behandlung von DMD-Patienten im Allgemeinen handelt, werden diese als bereits im Rahmen der Regelversorgung von DMD-Patienten durchgeführt und fallen nicht zusätzlich durch die Behandlung mit Vamorolon an.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der aktuellen Fachinformation [1]. Es sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig, welche im Zusammenhang der Behandlung mit Vamorolon anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	---
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben beruhen auf der aktuellen Fachinformation [1]. Es sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig, welche im Zusammenhang der Behandlung mit Vamorolon anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 2 bis unter 4 Jahren	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend.	---	---	---
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vamorolon (AGAMREE®)	Patienten mit DMD ab 2 bis unter 4 Jahren	9.005,81 € - 34.736,71 €	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	9.005,81 € - 34.736,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Prinzipiell kommen gemäß Fachinformation alle Patienten mit DMD ab 2 Jahren für eine Behandlung mit Vamorolon in Frage [1]. Kontraindikation sind eine Überempfindlichkeit gegenüber Vamorolon oder den Bestandteilen des Arzneimittels, eine schwere Leberfunktionsstörung sowie die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen 6 Wochen vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung. Da hierzu keine verlässlichen Angaben in Bezug auf deren Anteile an der Gesamtheit der DMD-Patienten vorliegen, wird basierend hierauf keine Anpassung der Versorgungsanteile vorgenommen.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zu den Behandlungsmodalitäten und der Dosierung sind der Fachinformation entnommen [1]. Die Informationen zum Preis und weitere administrative Angaben basieren auf den Angaben aus der Lauer-Taxe [3]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [4].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2026. Fachinformation - AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen - Vamorolon - Stand: 29.05.2026.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2026. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht - Bezug: Jahr: 2025, Geschlecht: Männlich.
3. LAUER-FISCHER GmbH 2026. LAUER-TAXE® Online 4.0.
4. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2026. Angaben zu Jahrestherapiekosten - Excel.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Vamorolon entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AGAMREE sollte nur von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich.

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

Tabelle1: Dosierungstabelle

	6 mg/kg/Tag		4 mg/kg/Tag		2 mg/kg/Tag	
Gewicht (kg)	Dosis in mg	Dosis in ml	Dosis in mg	Dosis in ml	Dosis in mg	Dosis in ml
8–9	48	1,2	32	0,8	16	0,4
10–11	60	1,5	40	1	20	0,5
12–13	72	1,8	48	1,2	24	0,6
14–15	84	2,1	56	1,4	28	0,7
16–17	96	2,4	64	1,6	32	0,8
18–19	108	2,7	72	1,8	36	0,9
20–21	120	3	80	2	40	1
22–23	132	3,3	88	2,2	44	1,1
24–25	144	3,6	96	2,4	48	1,2
26–27	156	3,9	104	2,6	52	1,3
28–29	168	4,2	112	2,8	56	1,4
30–31	180	4,5	120	3	60	1,5
32–33	192	4,8	128	3,2	64	1,6
34–35	204	5,1	136	3,4	68	1,7
36–37	216	5,4	144	3,6	72	1,8
38–39	228	5,7	152	3,8	76	1,9
40 kg und mehr	240	6	160	4	80	2

Die Dosis von Vamorolon darf nicht abrupt reduziert werden, wenn die Behandlung bereits länger als eine Woche erfolgt ist (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisreduzierung muss schrittweise über mehrere Wochen erfolgen, und zwar um jeweils etwa 20 % gegenüber der vorherigen Dosisstufe. Die Dauer der einzelnen Reduzierungsschritte richtet sich nach der individuellen Verträglichkeit.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die empfohlene Tagesdosis von Vamorolon für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) beträgt 2 mg/kg/Tag für Patienten bis zu 40 kg Körpergewicht und 80 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg und mehr (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) dürfen nicht mit Vamorolon behandelt werden. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Kinder unter 4 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AGAMREE bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

AGAMREE ist zum Einnehmen bestimmt. AGAMREE sollte vorzugsweise mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Suspension zum Einnehmen muss vor der Einnahme durch Schütteln der Flasche redispergiert werden.

Zum Abmessen der Dosis von AGAMREE in ml sollte nur die mit dem Arzneimittel mitgelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Nachdem die entsprechende Dosis in die Applikationsspritze aufgezogen wurde, sollte sie direkt in den Mund verabreicht werden.

Anschließend sollte die Applikationsspritze auseinandergenommen, unter fließendem kaltem Leitungswasser gespült und an der Luft getrocknet werden. Sie sollte bis zur nächsten Verwendung im Umkarton aufbewahrt werden. Die Applikationsspritze kann bis zu 45 Tage lang verwendet werden, dann sollte sie entsorgt und die zweite in der Packung enthaltene Applikationsspritze verwendet werden.

Verabreichung der AGAMREE Suspension zum Einnehmen über eine enterale Ernährungssonde

Die AGAMREE Suspension zum Einnehmen kann über eine enterale Ernährungssonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen in den 6 Wochen vor Beginn und während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Veränderungen endokriner Funktionen***

Vamorolon verursacht Veränderungen endokriner Funktionen, insbesondere bei Langzeitanwendung.

Darüber hinaus können Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion oder Phäochromozytom einem erhöhten Risiko für endokrine Wirkungen ausgesetzt sein.

Risiko einer Nebenniereninsuffizienz

Vamorolon führt zu einer dosisabhängigen und reversiblen Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und kann zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz führen, die nach Beendigung einer längeren Behandlung über Monate andauern kann. Der Grad der hervorgerufenen chronischen Nebenniereninsuffizienz ist bei den Patienten unterschiedlich und hängt von der Dosierung und Dauer der Therapie ab.

Eine akute Nebenniereninsuffizienz (auch als Nebennierenkrise bezeichnet) kann in Phasen von erhöhtem Stress auftreten oder wenn die Vamorolon-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird. Dieser Zustand kann tödlich sein. Zu den Symptomen einer Nebennierenkrise können extreme Müdigkeit, plötzliche Schwäche, Erbrechen, Schwindel oder Verwirrheitszustände gehören. Das Risiko kann durch schrittweises Vorgehen bei Reduzierung der Dosis oder beim Absetzen der Behandlung verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während Phasen von erhöhtem Stress, wie akuten Infektionen, traumatischen Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen, sollten die Patienten auf Anzeichen einer akuten Nebenniereninsuffizienz überwacht werden, und die regelmäßige Behandlung mit AGAMREE sollte vorübergehend durch die systemische Gabe von Hydrokortison ergänzt werden, um dem Risiko einer Nebennierenkrise vorzubeugen. Es liegen keine Daten zur Wirkung einer erhöhten Dosis von AGAMREE in Situationen von erhöhtem Stress vor.

Der Patient sollte angewiesen werden, stets die Patientenkarte zur sicheren Anwendung bei sich zu tragen, in der wichtige Sicherheitsinformationen enthalten sind, um die frühe Erkennung und Behandlung einer Nebennierenkrise zu unterstützen.

Nach dem abrupten Absetzen von Glukokortikoiden kann es auch zu einem „Steroidentzugssyndrom“ kommen, das scheinbar nicht mit einer Nebenniereninsuffizienz in Zusammenhang steht. Dabei können Symptome wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen, Desquamation, Myalgie und/oder Gewichtsverlust auftreten. Es wird davon ausgegangen, dass diese Symptome auf eine plötzliche Veränderung der Glukokortikoidkonzentration und nicht auf niedrige Glukokortikoidspiegel zurückzuführen sind.

Umstellung von einer Behandlung mit Glukokortikoiden auf AGAMREE

Die Patienten können von einer oralen Glukokortikoidbehandlung (z. B. mit Prednison oder Deflazacort) auf AGAMREE umgestellt werden, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung oder eine vorherige Phase der Reduzierung der Glukokortikoiddosis erforderlich ist. Patienten, die zuvor langfristig mit Glukokortikoiden behandelt wurden, sollten auf eine AGAMREE-Dosis von 6 mg/kg/Tag umgestellt werden, um das Risiko einer Nebennierenkrise zu minimieren.

Gewichtszunahme

Vamorolon ist mit einer dosisabhängigen Steigerung des Appetits und einer Gewichtszunahme verbunden, hauptsächlich in den ersten Behandlungsmonaten. Vor und während der Behandlung mit AGAMREE sollte eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den

allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD erfolgen.

Hinweise zur Anwendung bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion

Bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion kann die metabolische Clearance von Glukokortikoiden verringert und bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion erhöht werden. Es ist nicht bekannt, ob dies in gleicher Weise auch bei Vamorolon der Fall ist, aber Veränderungen des Schilddrüsenstatus des Patienten können eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Ophthalmologische Nebenwirkungen

Glukokortikoide können hintere subkapsuläre Katarakte und Glaukome mit einer potenziellen Schädigung der Sehnerven induzieren und das Risiko für sekundäre Augeninfektionen erhöhen, die durch Bakterien, Pilze oder Viren verursacht werden.

Das Risiko für ophthalmologische Wirkungen im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt.

Erhöhtes Infektionsrisiko

Die Unterdrückung der Entzündungsreaktion und der Immunfunktion kann die Anfälligkeit für Infektionen und deren Schwere erhöhen. Es kann zu einer Aktivierung latenter Infektionen oder einer Exazerbation interkurrenter Infektionen kommen. Das klinische Erscheinungsbild ist häufig atypisch, und schwere Infektionen können maskiert werden und ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, bevor sie erkannt werden.

Derartige Infektionen können gravierend sein und manchmal tödlich verlaufen.

Auch wenn in den klinischen Studien mit Vamorolon keine erhöhte Inzidenz oder Schwere von Infektionen beobachtet wurde, lassen die begrenzten Langzeiterfahrungen keinen Ausschluss eines erhöhten Risikos für Infektionen zu.

Die Entwicklung von Infektionen muss überwacht werden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion sollten im Falle einer Langzeitbehandlung mit Vamorolon diagnostische und therapeutische Strategien angewendet werden. Bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Infektionen, die mit Vamorolon behandelt werden, sollte eine ergänzende Gabe von Hydrokortison in Betracht gezogen werden.

Diabetes mellitus

Eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden kann das Risiko für Diabetes mellitus erhöhen.

In den klinischen Studien mit Vamorolon wurden keine klinisch relevanten Veränderungen des Glukosestoffwechsels beobachtet, allerdings sind die Langzeitdaten begrenzt. Bei Patienten, die langfristig mit Vamorolon behandelt werden, wird eine regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Impfungen

Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, können auf Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe anders ansprechen.

Das Risiko im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt.

Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe sollten mindestens 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit AGAMREE verabreicht werden.

Bei Patienten, die zuvor noch nicht an Windpocken erkrankt waren oder nicht dagegen geimpft sind, sollte vor der Behandlung mit AGAMREE eine Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus erfolgen.

Thromboembolische Ereignisse

Beobachtungsstudien mit Glukokortikoiden haben ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (einschließlich venöser Thromboembolien) gezeigt, insbesondere bei höheren kumulativen Dosen von Glukokortikoiden.

Das Risiko im Zusammenhang mit AGAMREE ist nicht bekannt. AGAMREE sollte bei Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen oder einem Risiko für thromboembolische Ereignisse mit Vorsicht angewendet werden.

Anaphylaxie

Bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, ist in seltenen Fällen Anaphylaxie aufgetreten.

Vamorolon weist strukturelle Ähnlichkeiten mit Glukokortikoiden auf und muss bei der Behandlung von Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Glukokortikoiden mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vamorolon wurde bei Patienten mit bestehender schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln***UGT-Inhibitoren***

Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen mit UGT wurde nicht vollständig untersucht. Daher sollten alle UGT-Inhibitoren als Begleitmedikation vermieden und, falls medizinisch erforderlich, mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile***Natriumbenzoat***

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat pro ml, entsprechend 100 mg/100 ml.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 7,5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Vamorolon wirkt als Antagonist am Mineralokortikoid-Rezeptor. Die Anwendung von Vamorolon in Kombination mit einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten kann das Risiko für Hyperkaliämie erhöhen. Bei Patienten, die Vamorolon allein oder in Kombination mit Eplerenon oder Spironolacton eingenommen haben, wurden keine Fälle von Hyperkaliämie beobachtet. Es wird empfohlen, die Kaliumspiegel einen Monat nach Beginn der Anwendung einer Kombination von Vamorolon und einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten zu kontrollieren. Im Falle einer Hyperkaliämie sollte eine Dosisreduzierung des Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten in Betracht gezogen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Vamorolon

Die gleichzeitige Anwendung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Itraconazol führte bei gesunden Probanden zu einem 1,45-fachen Anstieg der Vamorolon-Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve. Die empfohlene Vamorolon-Dosis bei Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Telithromycin, Clarithromycin, Voriconazol, Grapefruitsaft) beträgt 4 mg/kg/Tag.

Starke CYP3A4-Induktoren oder starke PXR-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Echtes Johanniskraut) können die Plasmakonzentrationen von Vamorolon verringern und zu einer verringerten Wirksamkeit führen. Deshalb sollte die Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die keine starken CYP3A4-Induktoren sind, in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem mäßigen PXR- oder CYP3A4-Induktor ist Vorsicht geboten, da die Plasmakonzentration von Vamorolon erheblich reduziert werden kann.

Transporter-vermittelte Wechselwirkungen

Vamorolon ist kein Inhibitor von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 oder BSEP. Vamorolon weist in vitro eine schwache Hemmung von OAT3- und MATE2-K-Transportern auf. Vamorolon ist kein Substrat von P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K oder BSEP.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vamorolon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität mit Vamorolon haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Glukokortikoide wurden in tierexperimentellen Studien mit verschiedenen Arten von Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-

Gaumenspalte, Skelettfehlbildungen) assoziiert.

AGAMREE darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Vamorolon aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit AGAMREE eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Ausscheidung von Vamorolon oder seinen Metaboliten in die Muttermilch vor. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit AGAMREE unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Vamorolon auf die Fertilität vor.

Die Langzeitbehandlung mit Vamorolon beeinträchtigte die Fertilität bei männlichen und weiblichen Hunden (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AGAMREE hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für Vamorolon 6 mg/kg/Tag sind cushingoide Gesichtszüge (28,6 %), Erbrechen (14,3 %), Gewichtszunahme (10,7 %) und Reizbarkeit (10,7 %). Bei diesen Reaktionen handelt es sich um dosisabhängige Reaktionen, die in der Regel in den ersten Behandlungsmonaten gemeldet werden und sich im Laufe der Zeit bei kontinuierlicher Behandlung verringern oder stabilisieren.

Vamorolon führt zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die mit der Dosis und der Behandlungsdauer korreliert. Eine akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise) ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die in Zeiten von erhöhtem Stress auftreten kann oder wenn die Vamorolon-Dosis abrupt reduziert oder abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Tabelle enthält Nebenwirkungen bei Patienten, die in der randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag behandelt wurden. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) (einschließlich Einzelfälle)

und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)	Häufigkeit
Endokrine Erkrankungen	Cushingoide Gesichtszüge (Pseudo-Cushing-Syndrom)	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme Gesteigerter Appetit	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Abdominalschmerz Schmerzen im Oberbauch Diarrhö	Sehr häufig häufig häufig häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Cushingoide Gesichtszüge

Cushingoide Gesichtszüge (Hypercortisolismus) waren die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung in der Patientengruppe, die Vamorolon in einer Dosis von 6 mg/kg/Tag erhielt (28,6 %). Die Häufigkeit der cushingoiden Gesichtszüge war in Gruppe, die Vamorolon in einer Dosis von 2 mg/kg/Tag erhielt, geringer (6,7 %). In der klinischen Studie wurden cushingoide Gesichtszüge als leichte bis mäßige „Gewichtszunahme im Gesicht“ oder „Vollmondgesicht“ berichtet. Bei den meisten Patienten traten cushingoide Gesichtszüge in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf (28,6 % in den Monaten 0 bis 6 im Vergleich zu 3,6 % in den Monaten 6 bis 12 bei einer Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag) und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Verhaltensprobleme

Verhaltensprobleme wurden in den ersten 6 Behandlungsmonaten häufiger bei einer Vamorolon-Dosis von 6 mg/kg/Tag (21,4 %) berichtet als bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag (16,7 %) oder Placebo (13,8 %), was auf eine erhöhte Häufigkeit von Ereignissen zurückzuführen ist, die als leichte Reizbarkeit beschrieben wurden (10,7 % bei 6 mg/kg/Tag, kein Patient bei 2 mg/kg/Tag oder Placebo). Die meisten Verhaltensprobleme traten in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf und klangen ohne Behandlungsabbruch wieder ab. Zwischen Behandlungsmonat 6 und 12 verringerte sich die Häufigkeit von Verhaltensproblemen bei beiden Dosisgruppen (10,7 % bei Vamorolon 6 mg/kg/Tag und 7,1 % bei Vamorolon 2 mg/kg/Tag).

Gewichtszunahme

Vamorolon ist mit einem Anstieg des Appetits und einer Gewichtszunahme verbunden. Die

meisten Fälle von Gewichtszunahme in der Gruppe Vamorolon 6 mg/kg/Tag wurden in den ersten sechs Behandlungsmonaten gemeldet (17,9 % in den Monaten 0 bis 6 gegenüber 0 % in den Monaten 6 bis 12). Die Gewichtszunahme war in den Gruppen Vamorolon 2 mg/kg/Tag (3,3 %) und Placebo (6,9 %) ähnlich. Vor und während der Behandlung mit AGAMREE sollte eine altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von Patienten mit DMD erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Entzugerscheinungen und -symptome

Eine abrupte Reduzierung oder das Absetzen der täglichen Dosis von Vamorolon nach einer längeren Behandlung von mehr als einer Woche kann zu einer Nebennierenkrise führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren oder über 7 Jahren ähnelten denen, die bei Patienten im Alter von 4 bis < 7 Jahren berichtet wurden. Die Auswirkungen von Vamorolon auf die pubertäre Entwicklung wurden nicht untersucht.

Bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren wurde von der Hälfte der mit Vamorolon 6 mg/kg/Tag behandelten Patienten auf Basis der morgendlichen Cortisolspiegel in Woche 12 eine asymptomatische Nebennierensuppression berichtet. Bei Patienten unter 5 Jahren wurden im Vergleich zu Patienten ≥ 5 Jahren, die in der Zulassungsstudie mit Vamorolon 2-6 mg/kg/Tag behandelt wurden, häufiger Verhaltensproblemen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Die Behandlung einer akuten Überdosierung erfolgt durch sofortige unterstützende und symptomatische Therapie. Die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung können in Betracht gezogen werden.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Gemäß Annex IIb handelt es sich bei Vamorolon um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel [1].

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

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

Gemäß Annex IId sind die folgenden Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu beachten [1]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***Patientenkarte zur sicheren Anwendung***

Dieser Patient steht unter Langzeitbehandlung mit AGAMREE (Vamorolon), einem dissoziativen Kortikosteroid zur Langzeitbehandlung von Duchenne-Muskeldystrophie, und ist daher physisch angewiesen auf die tägliche Steroidtherapie als kritisches Arzneimittel.

Bei Unwohlsein des Patienten (übermäßige Ermüdung, unerwartete Schwäche, Erbrechen, Durchfall, Schwindel oder Verwirrheitszustände) ist eine akute Nebenniereninsuffizienz oder eine Nebennierenkrise in Betracht zu ziehen.

Weitere Vorgaben basierend auf dem RMP

Basierend auf dem RMP liegen folgende weitere Informationen in Bezug auf Risikomanagement- bzw. Pharmakovigilanzaktivitäten vor [2]:

Tabelle 3-13 Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Infektionen aufgrund Immunsuppression Hepatotoxizität Akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise)
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten ≥ 12 Jahre Sicherheit bei Langzeitanwendung (insbesondere bezüglich Knochenfrakturen, Gewichtszunahme, Wachstum, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hypertonie)

Tabelle 3-14 Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Kategorie 1 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
Keine				
Kategorie 2 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Rahmen einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine				
Kategorie 3 - Notwendige zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
PASS Geplant	Langzeitsicherheit	Wichtige potenzielle Risiken: Infektionen aufgrund Immunsuppression, Hepatotoxizität, akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise) Fehlende Informationen: „Sicherheit bei Langzeitanwendung (insbesondere bezüglich Knochenfrakturen, Gewichtszunahme, Wachstum, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hypertonie)“ Fehlende Informationen: „Anwendung bei Patienten ≥ 12 Jahre“	Finales genehmigtes Protokoll Beginn der Datenerhebung Ende der Datenerhebung Finaler Studienbericht	TBC TBC TBC TBC
PASS: Post-Authorization Safety Study; TBC: To be confirmed				

Tabelle 3-15 Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtiges potenzielles Risiko 1: Infektionen aufgrund Immunsuppression	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.4 - Packungsbeilage Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des Langzeitsicherheitsprofils von Vamorolon

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtiges potenzielles Risiko 2: Hepatotoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4 - Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des Langzeitsicherheitsprofils von Vamorolon
Wichtiges potenzielles Risiko 3: akute Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenkrise)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 - Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenwarnkarte zur Unterstützung der frühzeitigen Erkennung und Behandlung einer Nebennierenkrise	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des Langzeitsicherheitsprofils von Vamorolon
Fehlende Information 1: Anwendung bei Patienten ≥ 12 Jahre	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des Langzeitsicherheitsprofils von Vamorolon
Fehlende Information 2: Sicherheit bei Langzeitanwendung (insbesondere bezüglich Knochenfrakturen, Gewichtszunahme, Wachstum, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hypertonie)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8 - Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Observationelle PASS zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Langzeitsicherheitsprofil von Vamorolon
PASS: Post-Authorization Safety Study		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 wurden der SmPC sowie dem RMP von Vamorolon entnommen [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. European Medicines Agency (EMA) 2026. Assessment Report (EPAR) Agamree (Vamorolon) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. European Medicines Agency (EMA) 2026. Risk Management Plan (RMP) for Agamree (Vamorolon) - Stand: April 2026

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-16 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben basieren auf der Fachinformation mit dem Stand April 2026. Gemäß der Fachinformation fallen folgende GKV-Leistungen im Rahmen der Anwendung von Vamorolon an: altersgerechte Ernährungsberatung gemäß den allgemeinen Empfehlungen für das Ernährungsmanagement von DMD-Patienten, Überwachung der Entwicklung von Infektionen, bei langfristiger Behandlung mit Vamorolon regelmäßige Überwachung des Blutzuckerspiegels sowie Impfung gegen Varicella zoster vor Beginn der Behandlung (falls noch nicht zuvor erfolgt)[1]. Da es sich bei allen diesen Maßnahmen jedoch auch um gemäß der aktuellen Leitlinien empfohlene Maßnahmen für die Behandlung von DMD-Patienten handelt, werden diese als bereits im Rahmen der Regelversorgung von DMD-Patienten abgegolten angesehen.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.

Laut der aktuellen Fachinformation von Vamorolon bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

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

Es wurde die EBM-Version des 2. Quartals 2026 verwendet [2].

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

gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

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

Laut der aktuellen Fachinformation von Vamorolon bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2026. Fachinformation - AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen - Vamorolon - Stand: 29.05.2026.
2. Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) 2026. Der Einheitliche Bewertungsmaßstab - EBM 2026/Q2.

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

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

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

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

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

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

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

Vamorolon wurde vor dem 01. Januar 2025 in Verkehr gebracht, daher erfolgen hier keine Angaben.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.