

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vamorolon (AGAMREE®)

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	20
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Metaanalysen	34
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	36
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	44
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	45
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	49
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	54

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	57
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	57
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	57
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	58
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	61
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	62
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	64
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	64
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Recherche.....	66
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	67
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	68
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	70
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	81
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.1	Sicherheit – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Bayley-III – weitere Untersuchungen	97
4.3.2.3.3.3	Endpunkt PODCI – weitere Untersuchungen.....	100
4.3.2.3.3.4	Endpunkt PARS-III – weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation und Akzeptanz der Studienmedikation – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	105
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	106
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	106
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	106
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	110
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	111
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	111
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	111

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	111
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	112
4.6 Referenzliste.....	113
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche	119
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in	
Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	123
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	126
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	127
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	134
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	144

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Bayley-III Grobmotorik-Skala der 2 – < 4-jährige Patienten	17
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die systematische Identifikation von RCT mit Vamorolon.....	21
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die systematische Identifikation von weiteren Untersuchungen mit Vamorolon	22
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	56
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	56
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	58
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	60
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	62
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	63
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	63
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	65
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	66
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	68
Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen.....	69
Tabelle 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen	70
Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	72
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	73
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline	74
Tabelle 4-36: Medizinische Vorgeschichten nach SOC und PT berichtet von > 1 Patient	75
Tabelle 4-37: Compliance der 2 – < 4-jährigen Patienten	76
Tabelle 4-38: Expositionsdauer der 2 – < 4-jährigen Patienten	77
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	82
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen	82
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	84
Tabelle 4-43: Überblick der behandlungsbedingten UE	85
Tabelle 4-44: Behandlungsbedingte UE berichtet von > 1 Patient nach SOC und PT	85
Tabelle 4-45: UE, deren Kausalität als möglich, wahrscheinlich oder definitiv eingestuft wurde, aufgeführt nach PT	89
Tabelle 4-46: Begleitmedikationen	90
Tabelle 4-47: Körpergröße, Gewicht und BMI der 2 – < 4-jährige Patienten	91
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Bayley-III – weitere Untersuchungen (Morbidität) ...	97

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Bayley-III – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-50: Bayley-III Grobmotorik-Skala der 2 – < 4-jährigen Patienten	98
Tabelle 4-51: Operationalisierung von PODCI – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PODCI – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-53: Globale Funktionsskala des PODCI der 2 – < 4-jährige Patienten.....	101
Tabelle 4-54: Operationalisierung von PARS-III – weitere Untersuchungen	102
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PARS-III – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-56: Gesamtscore der PARS-III-Skala Gesamtscore der PARS-III-Skala der 2 – < 4-jährige Patienten	103
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation und Akzeptanz der Studienmedikation – weitere Untersuchungen (gesundheitsbezogene Lebensqualität).....	104
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-59: Bayley-III Grobmotorik-Skala der 2 – < 4-jährige Patienten	109
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	111
Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medline	121
Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Cochrane Library	121
Tabelle 4-63: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medline.....	122
Tabelle 4-64: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Cochrane Library.....	122
Tabelle 4-65: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT.....	123
Tabelle 4-66: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR.....	123
Tabelle 4-67: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS	124
Tabelle 4-68: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT	124
Tabelle 4-69: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR.....	124
Tabelle 4-70: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS	124
Tabelle 4-71: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (CT)	127
Tabelle 4-72: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (EUCTR)	129

Tabelle 4-73: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (CTIS).....	130
Tabelle 4-74: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (CT).....	130
Tabelle 4-75: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (EUCTR).....	132
Tabelle 4-76: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (CTIS)	133
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VBP15-006	135
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VBP15-006.....	145

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	54
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie VBP15-006	73
Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie VBP15-006	143

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve)
Bayley-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Clinicaltrials.gov
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CTX-1	Serum-Typ-1-Kollagen-C-Telopeptid
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
EAP	Expanded Access Program
eCRF	Elektronischer Prüfbogen
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
EUCTR	EU Clinical Trials Register
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.
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

Abkürzung	Bedeutung
	Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Beobachtungen
NCI	National Cancer Institute
P1NP	Propeptid des Typ-I-Kollagens
PARS-III	Personal Adjustment and Role Skills Scale III
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
POSNA	Pediatric Orthopaedic Society of North America
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q1	Unteres Quartil
Q3	Oberes Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 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.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon (Handelsname: AGAMREE®, indiziert zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie [DMD] bei Patienten ab 2 Jahren).

Die Zulassung für die Indikationserweiterung erfolgte am 29.05.2026 [1]. Im hier vorliegenden Modul 4 A wird ausschließlich das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Vamorolon zur Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahren betrachtet.

Datenquellen

Im Rahmen einer systematischen Informationsbeschaffung konnten keine randomisiert kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) identifiziert werden, die zur Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens geeignet wären. Die systematische Recherche nach RCT umfasste somit auch Studien, welche sich für mögliche adjustierte indirekte Vergleiche über einen Brückenkompator eignen.

Grundlage der Zulassungserweiterung war die offene Phase 2 Studie VBP15-006 (NCT05185622; 2025-000201-16). Die Studie diente der Evaluierung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD), sowie der klinischen Wirksamkeit von Vamorolon in Glukokortikoid naiven Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren. Teil der Studie waren zusätzlich Glukokortikoid behandelte und aktuell nicht mit Glukokortikoiden behandelte (unbehandelte) Jungen im Alter von 7 – < 18 Jahren mit DMD. Für die Indikationserweiterung relevant sind nur die 2 – < 4-jährigen Jungen [2].

Weitere sicherheitsrelevante Informationen zu Vamorolon liegen in Form des Paediatric Extrapolation Reports vor. Dieser vergleicht die Zielpopulation der 2 – < 4-jährigen Jungen aus der pivotalen Studie VBP15-006 und dem anschließenden Expanded Access Program (EAP) mit einer Referenzpopulation der 4 – < 7-jährigen aus der Studie VBP15-004, die im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahren) als pivotale Studie herangezogen wurde [3]. Im Folgenden werden die EAP-Langzeitdaten der Zielpopulation für sicherheitsrelevante Endpunkte ergänzend dargestellt [3; 4].

Zur Messung der frühkindlichen Entwicklung wurde die standardisierte Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III (Bayley-III)-Skala verwendet. Die Werte von Kindern mit altersgerechter motorischer Entwicklung bzw. ersten Symptomen in DMD wurden aus Connolly *et al.*, 2013 & 2014 entnommen [5; 6].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Relevante Studien wurden anhand definierter Einschlusskriterien für die Bewertung selektiert. Diese Kriterien grenzen die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und dem Studientyp ein (Abschnitt 4.2.2).

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

Im Rahmen einer systematischen Informationsbeschaffung konnten keine RCT identifiziert werden, die die Anforderungen des Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) erfüllen. Die systematische Recherche nach RCT umfasste somit auch Studien, welche sich für mögliche adjustierte indirekte Vergleiche über einen Brückenkomparator eignen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte daher auf Basis der Zulassungsstudie VBP15-006 [7]. Ergänzend wird der pädiatrische Extrapolationsbericht herangezogen [4].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Vamorolon ist als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) zugelassen. Gemäß § 35a (1) S. 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V sowie § 12 der Verfahrensordnung des G-BA gilt der Zusatznutzen aufgrund des Orphan-Drug-Status durch die Zulassung als belegt.

Im Anschluss wird der medizinische Nutzen von Vamorolon in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 2 – < 4 Jahren in der DMD beschrieben, basierend auf der zulassungsrelevanten Studie VBP15-006 sowie weiterer supportiver Evidenz. Das primäre Ziel der Studie VBP15-006 bestand in der Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit, ergänzt durch Untersuchungen zur Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Compliance.

Bei der DMD handelt es sich um eine seltene, schwere, fortschreitende und letztlich tödliche genetische Erkrankung, die bereits bei der Geburt vorhanden ist [8; 9]. Erste Symptome können ab einem Alter von 1 – 2 Jahren wahrgenommen werden [10; 11]. 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. Glukokortikoide sind derzeit bei DMD-Patienten < 6 Jahren die einzige Therapie mit einer nachgewiesenen Wirksamkeit. Glukokortikoide wirken auf die zugrundeliegende Entzündung bei DMD, indem diese unterdrückt und die Erkrankung verzögert wird. Um dieses Therapieziel zu erreichen, ist eine kontinuierliche und lebenslange Behandlung, sowie eine frühzeitige Diagnose mit rechtzeitigem Therapiebeginn erforderlich [12-14].

Als einzige zugelassene DMD-Therapie für pädiatrische Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahren schließt Vamorolon eine signifikante therapeutische Lücke in der Behandlung der Kleinkinder, die bisher nicht medikamentös und daher nur unzureichend behandelt werden konnten. Die Indikationserweiterung für die Altersgruppe der 2 – < 4-Jährigen ermöglicht eine frühzeitige Behandlung unmittelbar nach der Diagnose.

Vamorolon ist ein dissoziatives Glukokortikoid und Glukokortikoid-Rezeptor (GR)-Agonist und stellt eine zugelassene Behandlungsoption für DMD-Patienten unabhängig von der vorliegenden Art der Mutation dar [15; 16]. Es unterscheidet sich von den klassischen Glukokortikoiden sowohl durch seine chemische Struktur als auch durch seinen Wirkmechanismus und seine physiologischen Effekte [16]. Als einziger derzeit zugelassener

Vertreter dieser Substanzklasse wird Vamorolon funktionell auch als Glukokortikoid-Rezeptor-Modulator betrachtet [17].

Mit seinem neuartigen Wirkmechanismus und günstigen Sicherheitsprofil stellt Vamorolon für DMD-Patienten die einzige Therapieoption dar, die bereits ab einem Alter von 2 Jahren – und damit im frühen Krankheitsstadium – begonnen werden kann und deckt damit den bestehenden medizinischen Bedarf. Zudem ist die Gabe von Vamorolon nicht auf den ambulanten Status oder eine spezifische Mutation beschränkt [18].

Sicherheit

Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit für die Altersgruppe der 2 – < 4-jährigen (und 7 – < 18-jährigen). Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitsaspekte in der Studie VBP15-006 oder während des EAP beobachtet. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit der bereits zugelassen Altersgruppe (4 Jahre und älter), die Unerwünschten Ereignisse (UE) waren vorwiegend mild und führten nicht zu einem Studienabbruch – über 95 % aller UE waren mild oder moderat. Zudem setzte kein Patient Vamorolon temporär ab oder reduzierte die Dosis im Verlauf der Studie VBP15-006. Alle Patienten schlossen die Studie VBP15-006 ab. Insgesamt wurde für 19 von 20 Patienten die Fortsetzung der Behandlung mit Vamorolon über das EAP gewählt, wobei zum aktuellen Datenschnitt alle 19 Patienten (100 %) Vamorolon über mindestens 12 Monate erhielten und 12 Patienten (63,2 %) über mindestens 2 Jahre. Insgesamt bestätigt sich damit für die jüngere Altersgruppe der 2 – < 4-jährigen das bereits etablierte, gegenüber klassischen Glukokortikoiden vorteilhafte Sicherheitsprofil.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde mit Hilfe des Bayley-III für die Gruppe der 2 – < 4-jährigen bewertet. Der Bayley-III ist ein standardisierter, entwicklungsdiagnostischer Test, welcher bereits bei sehr jungen Kindern (< 4 Jahre) eingesetzt wird und eine umfassende Einschätzung verschiedener Entwicklungsbereiche – einschließlich der motorischen Fähigkeiten – ermöglicht [5; 6]. In der vorliegenden Studie wurden die Grobmotorik Skalenwerte verwendet, die einen Mittelwert von 10 und eine Standardabweichung von 3 aufweisen; Werte von 7 bis 13 gelten als altersgerecht. Da Symptome der DMD bereits im frühen Kindesalter die motorische und allgemeine Entwicklung beeinflussen, werden entsprechende Auffälligkeiten im Bayley-III in Form quantitativer Skalenwerte sichtbar, die eine objektive Einordnung des Entwicklungsstandes ermöglichen [5; 6]. Ein Behandlungseffekt würde sich in stabilen oder verbesserten Bayley-III-Skalenwerten widerspiegeln.

Tabelle 4-1: Bayley-III Grobmotorik-Skala der 2 – < 4-jährige Patienten

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	3,70 (2,214)	5,40 (1,838)
Median (Q1; Q3)	3,50 (2,00; 4,00)	5,00 (4,00; 6,00)
Min, Max	1,00; 9,00	3,00; 9,00
Woche 12		
n	9	10
MW (SD)	4,22 (2,333)	7,90 (2,558)
Median (Q1; Q3)	4,00 (3,00; 4,00)	8,00 (7,00; 10,00)
Min, Max	2,00; 9,00	2,00; 11,00
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	9	10
MW (SD)	0,44 (1,130)	2,50 (1,716)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,00)	2,50 (2,00; 4,00)
Min, Max	-1,00; 3,00	-1,00; 5,00
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Es wurde im Vergleich zur 2 mg/kg Dosierung ein relevanter Anstieg des medianen Bayley-III-Grobmotorik-Skalenwerts von 5,00 zu Baseline auf 8,00 in Woche 12 in der 6 mg/kg Gruppe beobachtet. Dieser mediane Wert von 8,00 liegt damit im Normalbereich gesunder Kinder, womit sich die Werte dem Bereich von 10 ± 3 annäherten, der bei Kindern mit altersgerechter motorischer Entwicklung zu erwarten ist [5; 6; 19]. Die jungen Patienten innerhalb der Studie VBP15-006 entwickeln sich somit wie gesunde Kinder der gleichen Altersgruppe. Hierfür spricht auch, dass sich keine Verschlechterung im Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) zur Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigte, wie sie üblicherweise bei DMD Patienten zu erwarten gewesen wäre [20].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie auch im PODCI gab es keine relevanten Veränderungen in der von den Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllten Skala Personal Adjustment and Role Skills Scale III (PARS-III) zur Erfassung des psychosozialen Verhaltens, was ebenfalls für eine altersgerechte, stabile, Entwicklung spricht. Darüber hinaus berichtet die Mehrheit der Betreuungspersonen (9 von 10 je Dosisgruppe), dass die Aufnahme von Vamorolon in die Morgenroutine einfach war und die Verabreichung ohne Widerstand erfolgte. Die gute Einbindung in die Morgenroutine und die einfache Gabe von Vamorolon waren damit Grundlage für die sehr gute Compliance.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt zeigte Vamorolon in der Altersgruppe der 2 – < 4-Jährigen ein vergleichbar gutes Sicherheitsprofil wie in der bereits zugelassenen Altersgruppe bei ebenso vergleichbarer PK und PD ohne cushingoide Merkmale zum Studienende – im Gegensatz zu klassischen Glukokortikoiden, die aufgrund von Nebenwirkungen wie vermindertem Wachstum und beeinträchtigter Knochengesundheit in dieser Altersgruppe gemäß aktuellen Leitlinien erst ab einem Alter von 4 – 6 Jahren empfohlen werden [14].

Die Wirksamkeit zeigte sich anhand der grobmotorischen Entwicklung mit Bayley-III-Skalenwerten, die sich denen von Kindern mit altersgerechter motorischer Entwicklung annäherten. Der Effekt bezüglich der Bayley-III-Skalenwerte war dabei dosisabhängig, wobei die Behandlungsgruppe mit 6 mg/kg einen deutlich stärkeren Effekt zeigte als die Behandlungsgruppe mit 2 mg/kg. Im PODCI zeigte sich keine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline und auch im PARS-III gab es keinen relevanten Unterschied.

Zusammenfassend zeigen sich somit Effekte, die auf eine frühzeitige Verlangsamung und Normalisierung des üblichen Progresses bei DMD hinweisen – ohne die bei Glukokortikoiden üblichen Sicherheitsbedenken in Form von UE oder psychosozialen Verhaltensveränderungen. Vamorolon stellt somit als Repräsentant einer neu etablierten pharmakologischen Klasse dissoziativer Glukokortikoide mit einem neuartigen Wirkmechanismus und gutem Sicherheitsprofil die erste Therapie für DMD-Patienten dar, welche bereits ab einem Alter von 2 Jahren und somit im frühen Krankheitsstadium im Kindesalter begonnen werden sollte.

In der Gesamtschau aller betrachteten Aspekte, der Datenlage, der Seltenheit der Erkrankung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs und ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon (Handelsname: AGAMREE[®], indiziert zur Behandlung von DMD bei Patienten ab 2 Jahren).

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp), werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

Die Zulassung für die Indikationserweiterung erfolgte am 29.05.2026 [1]. Im hier vorliegenden Modul 4A wird ausschließlich das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Vamorolon zur Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahren betrachtet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Für die in Abschnitt 4.2.1 genannte Fragestellung ergeben sich auf Basis von Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten und Studientyp für die Suche nach RCTs bzw. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3).

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die systematische Identifikation von RCT mit Vamorolon

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit DMD in einem Alter von 2 – < 4 Jahren.	Abweichende Patientenpopulation.	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation).
2	Intervention	Vamorolon gemäß Fachinformation.	Abweichende Intervention.	Der Einsatz von Vamorolon muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Nicht definiert.	Nicht definiert.	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit.	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier.
5	Studiendesign	RCT	Keine RCT (z. B. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, weitere Studien die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind).	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Für RCT ist wäre eine Studiendauer von 24 Wochen ist grundsätzlich geeignet, um einen Effekt bei einer chronischen Erkrankung zu zeigen.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des	Es liegen keine ausreichenden Informationen zur	Anforderungen gemäß Verfo.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Beurteilung von Methodik/Ergebnissen vor (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short-Survey, unsystematische Übersichtsarbeiten)	
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Jegliche Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	Ausreichende Informationen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse vorzunehmen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die systematische Identifikation von weiteren Untersuchungen mit Vamorolon

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit DMD in einem Alter von 2 – < 4 Jahren.	Abweichende Patientenpopulation.	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation).
2	Intervention	Vamorolon gemäß Fachinformation.	Abweichende Intervention.	Der Einsatz von Vamorolon muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Nicht definiert.	Nicht definiert.	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit.	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
5	Studiendesign	Interventionelle Studien und EAP	Keine RCT (z. B. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, weitere Studien die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind).	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Zulassungsrelevant war die Studie VBP15-006 mit einer Studiendauer von 12 Wochen, Sicherheitseffekte wurden darüber hinaus in einem EAP weiter untersucht.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen vor (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short-Survey, unsystematische Übersichtsarbeiten)	Anforderungen gemäß VerfO.
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Jegliche Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	Ausreichende Informationen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse vorzunehmen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den

oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline® und Cochrane am 15.04.2026 durchgeführt. Die Recherche basierte auf den in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Für jede Datenbank wurde jeweils eine angepasste Suchstrategie gewählt, welche in Anhang 4-A dargestellt ist.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov ([Home | ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde jeweils eine Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov (CT), EU Clinical Trials Register (EUCTR) und dem Clinical Trials Information System (CTIS) am 15.04.2026 durchgeführt. Über das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, gesucht, ohne dass die Suchstrategie dokumentiert wurde.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

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

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum

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

Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 15.04.2026 nach RCT bzw. weiteren Studien mit Vamorolon in der bewertungsrelevanten Indikation gesucht, es erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nach Ausschluss von Duplikaten mittels der Literaturverwaltungssoftware EndNote wurden die verbleibenden Treffer gemäß der in Tabelle 4-2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von 2 Personen unabhängig auf ihre generelle Eignung (Titel- und Abstract Screening) überprüft. Die über den vorherigen Schritt eingeschlossenen Publikationen wurden im Anschluss im Volltext final ein- bzw. ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden bewertenden Personen wurden im Diskurs gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte Anhand des klinischen Studienberichts und wird im Abschnitt für weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) und Anhang 4-F beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Design und die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie VBP15-006, sowie weitere relevante Evidenz sind im Abschnitt für weitere Untersuchungen aufgeführt (Abschnitt 4.3.2.3).

Bei der Studie VBP15-006 handelt es sich um eine offene Phase-II-Studie mit verschiedenen Dosierungen zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD. Zudem wurden die

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

klinische Wirksamkeit, das Verhalten und die Neuropsychologie, sowie die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten untersucht (Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Da keine direkt vergleichenden Studien (RCT) mit Vamorolon im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten, entfällt eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Es werden in der Folge die relevanten Eigenschaften der Zulassungsstudie VBP15-006 dargestellt.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der bewertungsrelevanten Studie VBP15-006 wurden anhand folgender Merkmale beschrieben:

Demographische Charakteristika

- Alter

- Abstammung (asiatisch, schwarz/afroamerikanisch, kaukasisch)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Alter bei ersten Anzeichen/Symptomen (Monate)
- Gehfähigkeit (gehfähig)
- Art der Mutation (Deletion, Duplikation, Indel [kleine Insertion/Deletion], Nonsense, Splicing)

Medizinische Vorgeschichte nach SOC und PT

Jegliche medizinische Vorgeschichte:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
- Augenerkrankungen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Erkrankungen des Immunsystems
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- Untersuchungen
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- Erkrankungen des Muskel-, Skelett- und Bindegewebes
- Erkrankungen des Nervensystems
- Psychiatrische Störungen
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
- Chirurgische und medizinische Eingriffe
- Gefäßerkrankungen

Compliance und Exposition

- Gesamtcompliance
- Expositionsdauer (Wochen)

Patientenrelevante Endpunkte***Sicherheit***

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erfasst. Es wurden alle Todesfälle, unabhängig von der Todesursache, erfasst. Die Gesamtmortalität wurde unabhängig von der Einschätzung der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten. Die Mortalität ist gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) des G-BA ein patientenrelevanter und direkt messbarer Endpunkt.

Sicherheitsendpunkte, z. B. in Form von UE, Schwerwiegendes UE (SUE) sowie der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE, haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten, womit diese als direkt patientenrelevant anzusehen sind.

Morbidität***Bayley-III***

Der Bayley-III ist ein standardisiertes Testverfahren zur Beurteilung kognitiver, sprachlicher und motorischer Entwicklung bei Kindern von etwa 1 – 42 Monaten, insbesondere bei Risikokindern (z. B. Frühgeborene, angeborene Herzfehler, neuromuskuläre Erkrankungen wie DMD) [5; 21-23].

Seine Patientenrelevanz liegt in der frühen Identifikation von Entwicklungsverzögerungen und der darauf basierenden Einleitung gezielter Frühförder- und Therapieangebote (Physio-, Ergo-, Logopädie, sozialpädiatrische Betreuung). Der Bayley-III wird zudem als klinisches Outcome-Maß genutzt, etwa zur Beurteilung neuroprotektiver Strategien bei Frühgeborenen oder neuer Therapien bei neuromuskulären Erkrankungen [5; 21; 22; 24-26].

Mehrere Studien zeigen eine prognostische Validität der kognitiven Skala für spätere Intelligenzmaße im Vorschul- und Schulalter, wenn auch mit nur moderater erklärter Varianz. Wichtig ist die Norm: US-Normen tendieren dazu, Entwicklungsprobleme zu unterschätzen, während deutschsprachige Normen mehr Kinder mit Förderbedarf identifizieren und damit für Entscheidungen im deutschsprachigen Versorgungssystem besser geeignet sind [24-31].

PODCI

Der PODCI ist ein umfassender Fragebogen, welcher speziell zur Bewertung der funktionellen Gesundheit und Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit muskuloskelettalen Erkrankungen entwickelt wurde. Es erfasst verschiedene Dimensionen wie Mobilität, Schmerzfreiheit und die Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten sowohl aus der Sicht der Eltern als auch der Patienten [32-35].

Der PODCI wird in diesem Nutzungsbewertungsdossier wie vom G-BA bereits anerkannt als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität berücksichtigt [36].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PARS-III

Der PARS-III ist ein Fremdbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der psychosozialen Anpassung bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen körperlichen Erkrankungen ohne kognitive Beeinträchtigung. Er umfasst 28 Items in sechs Bereichen: Freundschaftliche Beziehungen, Unabhängiges Handeln, Aggressivität, Produktivität, Angst/Depression und Rückzugsverhalten [37; 38].

Dieser Fragebogen umfasst systematisch psychosoziale Funktionsbereiche, die für gesundheitsbezogene Lebensqualität zentral sind (z. B. soziale Aktivität, Eigeninitiative, emotionale Belastung). In einer aktuellen Studie bei Kindern mit Myotoner Dystrophie Typ 1 zeigte der PARS-III eine ausreichende interne Konsistenz; höhere Gesamtwerte korrelierten mit von Eltern berichteten Symptomen aus dem Autismus-Spektrum, ADHS und mit körperlicher Krankheitslast. Besonders auffällig waren reduzierte soziale Aktivität und reduzierte Initiative, die als klinisch relevante, teils krankheitsspezifische Zielsymptome beschrieben werden [37-39].

Damit eignet sich der PARS-III als patientenrelevantes Screening-Instrument im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, um psychosoziale Anpassungsprobleme früh zu erkennen, Behandlungs- bzw. Unterstützungsbedarf abzuleiten und Verläufe bzw. Therapieeffekte im psychosozialen Bereich abzubilden [37-39].

Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation und Akzeptanz der Studienmedikation

Bei der Anwendungsfreundlichkeit und Akzeptanz einer Studienmedikation handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte, weil diese die Compliance und damit Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung wesentlich bestimmen. Schlechter Geschmack, schwer schluckbare oder kompliziert anzuwendende Medikamente führen bei Kindern häufig zu Non- Compliance unvollständiger Dosierung und schlechteren klinischen Verläufen. Komplexe Einnahmeschemata sind klar mit geringerer Compliance, mehr Krankheitsaktivität und höherer Gesundheitsinanspruchnahme assoziiert. Umgekehrt verbessern gut akzeptierte, einfach anzuwendende Darreichungsformen die Chance auf regelmäßige Einnahme, stabile Krankheitskontrolle und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Statische Methoden

Analysepopulation

- **Safety Analyse Set:** Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, werden im Sicherheits Analyse Set (Safety Population) bewertet. Dieses Analyse Set diente als Grundlage für die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen.

- **PK Analyse Set:** Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Vamorolon-Studienmedikation erhalten haben und über ausreichende Daten für die PK-Analyse verfügen, werden in den PK-Datensatz aufgenommen.

Allgemeine Angaben zur Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit SAS[®] Version 9.4 oder höher durchgeführt.

Alle Messungen wurden basierend auf der Art der Verteilung analysiert, und deskriptive Statistiken werden nach Behandlungsgruppe und Bewertungszeitpunkt dargestellt, sofern zutreffend. Die deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen umfasst die Anzahl der Beobachtungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), unteres Quartil (Q1), Median, oberes Quartil (Q3), Minimum (Min) und Maximum (Max). Der Standardfehler des Mittelwerts wird ebenfalls für Zusammenfassungen der Wirksamkeitsdaten angegeben, sofern relevant. Die deskriptive Statistik für kategoriale Variablen umfasst absolute Häufigkeiten und relative Häufigkeiten (Prozentsätze).

Die Baseline-Messung ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie.

Diese Studie beinhaltet keine formalen statistischen Tests, und daher werden keine p-Werte zur Prüfung statistischer Hypothesen dargestellt. Die Daten konnten mit Konfidenzintervallen (KI) zusammengefasst werden (zweiseitige 95 %-Konfidenzniveau).

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

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

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Da keine direkt vergleichenden Studien (RCT) mit Vamorolon im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten und mit weiterer Evidenz primär nur die Studie VBP15-006 vorliegt, entfallen Angaben zu einer Metaanalyse.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Für die Studie VBP15-006 liegen keine Sensitivitätsanalysen vor.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Da keine direkt vergleichenden Studien (RCT) mit Vamorolon im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten, entfallen Subgruppenanalysen.

Für die bewertungsrelevante Studienpopulation der 2 – < 4-Jährigen liegen keine Subgruppenanalysen vor.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

Da keine direkt vergleichenden Studien (RCT) mit Vamorolon im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten und somit kein adjustierter indirekter Vergleich (z. B. nach Bucher über einen Brückenkompator) durchgeführt werden konnte, entfällt die Beschreibung von indirekten Vergleichen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Es konnte keine RCT mit Vamorolon im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet: Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahre – identifiziert werden. Zulassungs- und für den Zusatz- und medizinischen Nutzen relevant ist die Studie VBP15-006.					

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Studienstatus wird mit Stand 15.04.2026 abgebildet.

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

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

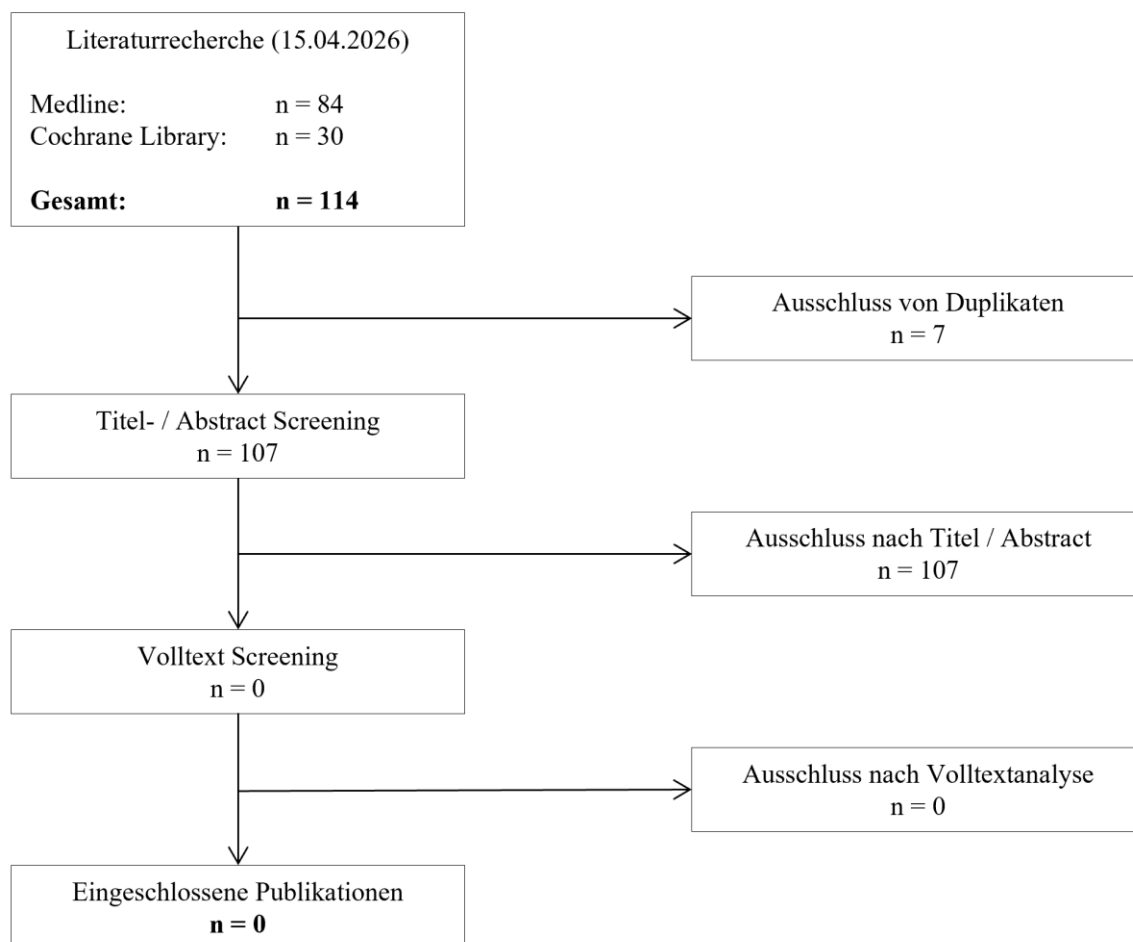


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 114 Publikationen identifiziert von denen 7 als Duplikat ausgeschlossen wurden und 107 Publikationen von zwei Gutachtern unabhängig voneinander auf ihre initiale

Eignung (Titel-/ Abstract Screening) gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien geprüft. Keine Publikation entsprach diesen Kriterien.

Zulassungs- und für den Zusatz- und medizinischen Nutzen relevant ist die Studie VBP15-006, welche unter den weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) aufgeführt wird.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es konnte keine RCT mit Vamorolon im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet: Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahre – identifiziert werden.				
Zulassungs- und für den Zusatz- und medizinischen Nutzen relevant ist die Studie VBP15-006.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 Recherche wurde mit Stand 15.04.2026 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es konnte keine RCT mit Vamorolon im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet: Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahre – identifiziert werden. Zulassungs- und für den Zusatz- und medizinischen Nutzen relevant ist die Studie VBP15-006.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Recherche wurde mit Stand 15.04.2026 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten

und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Es konnte keine RCT mit Vamorolon im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet: Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahre – identifiziert werden.						
Zulassungs- und für den Zusatz- und medizinischen Nutzen relevant ist die Studie VBP15-006.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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

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

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-15 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.

¹⁹ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche

herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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 die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem***

zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
VBP15-006	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vamorolon 2 mg/kg/Tag Vamorolon 6 mg/kg/Tag
VBP15-EAP	nein	ja	laufend	EAP ohne feste Studiendauer; DCO Juni 2025	Vamorolon 2 – 6 mg/kg/Tag

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Studienstatus wird mit Stand 15.04.2026 abgebildet.

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

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VBP15-EAP ¹	A5 Studiendesign
1: Einzelne Aspekte der Sicherheit werden basierend auf den pädiatrischen Extrapolationsbericht dargestellt [4]	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

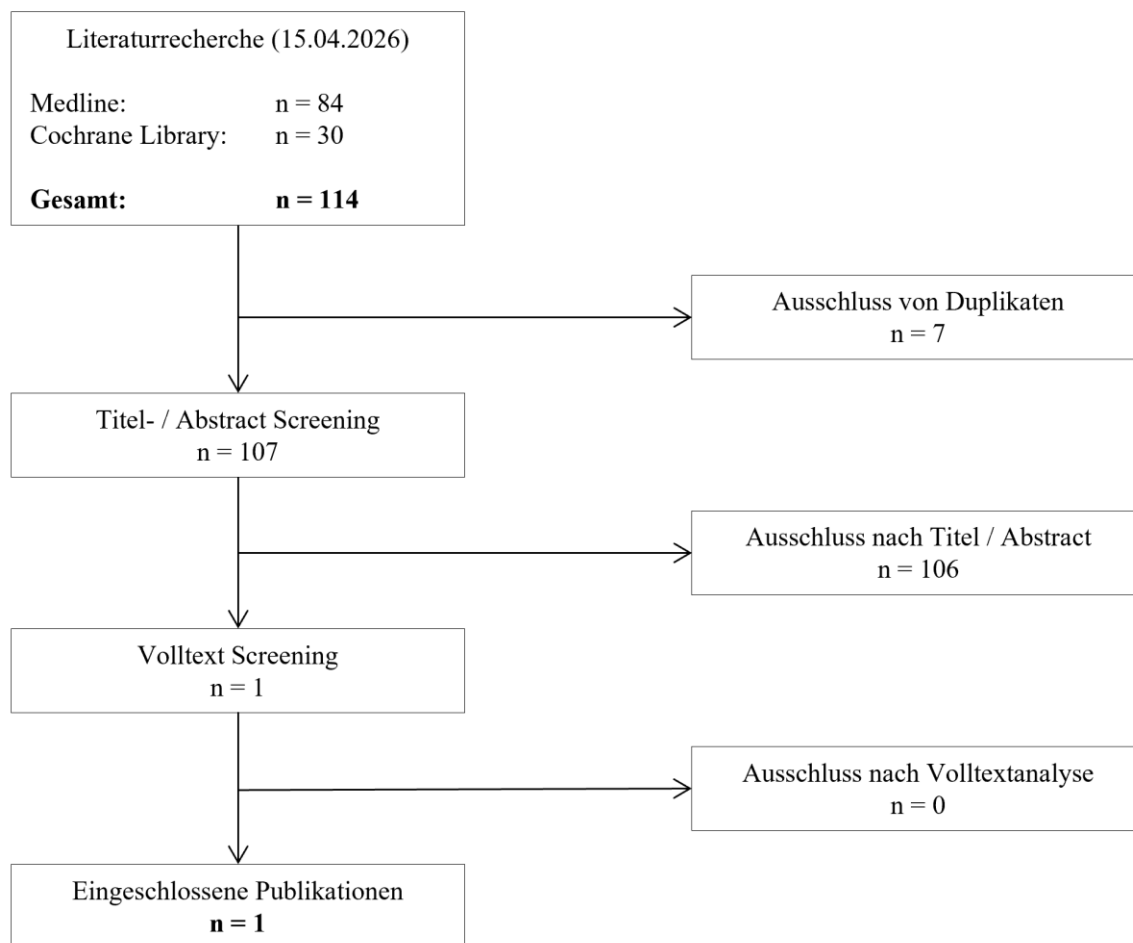


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 114 Publikationen identifiziert von denen 7 als Duplikat ausgeschlossen wurden und 107 Publikationen von zwei Gutachtern unabhängig voneinander auf ihre initiale Eignung (Titel-/ Abstract Screening) gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien geprüft. Eine Publikation entsprach diesen Kriterien welche der Studie VBP15-006 zugehörig ist [40].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
VBP15-006	CT: NCT05185622 [41] EUCTR: 2025-000201-16 [42]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 Recherche wurde mit Stand 15.04.2026 durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

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

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

Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatendatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es konnten keine weiteren Untersuchungen mit Vamorolon im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet: Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahre – identifiziert werden.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Recherche wurde mit Stand 15.04.2026 durchgeführt.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VBP15-006	ja	ja	nein	ja [2]	ja [41; 42]	Pädiatrischer Extrapolationsbericht [4] Lochmüller <i>et al.</i> [40] Mah <i>et al.</i> [43]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen , parallel/cross- over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VBP15-006	Offene Phase-II-Studie	Steroidnaive und vorbehandelte Jungen mit DMD im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren ¹	54 (Gesamt-population) hiervon 2 – < 4 Jahre = 20 (2 mg/kg = 10; 6 mg/kg = 10)	12 Wochen + expanded access (19 Patienten [100 % der Patienten im EAP] haben mindestens 12 Monate Vamorolon erhalten und 12 Patienten [62,2 %] mindestens 2 Jahre; Paediatric Extrapolation Report vom 15.08.2025)	Kanada (21.03.2022 – 16.07. 2024)	Primäres Studienziel: Sicherheit (Endpunkte: UE und SUE, Körperliche Untersuchung, cushingoide Merkmale, Körpergröße, Gewicht) Sekundäres Studienziel: Pharmakokinetik Explorative Studienziele: (Endpunkte: Bayley-III, PODCI, PARS-III, Anwendungsfreundlichkeit und Akzeptanz der Studienmedikation)
¹ : Bewertungsrelevant ist die Altersgruppe 2 – < 4 Jahre Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	DMD Patienten 2 – < 4 Jahre		Vorbehandlung
	Behandlungsgruppe 1	Behandlungsgruppe 2	
VBP15-006	Vamorolon (2 mg/kg/Tag)	Vamorolon (6 mg/kg/Tag)	Die Patienten waren Glukokortikoid naiv
Nicht zutreffend			

Insgesamt wurden jeweils 20 Jungen mit DMD im Alter von 2 – < 4 Jahren in der Studie VBP15-006 behandelt. Alle haben die Studie abgeschlossen und 19 sind in das EAP übergegangen. Ein Patient der 2 mg/kg Gruppe wechselte nach Abschluss der Studie VBP15-006 direkt zu einer Therapie mit Standard Glukokortikoiden, um anschließend an einer Studie mit einer Gentherapie teilnehmen zu können. Es wurde kein Patient für das Sicherheits- oder PK Analyse Set der Studie VBP15-006 ausgeschlossen.

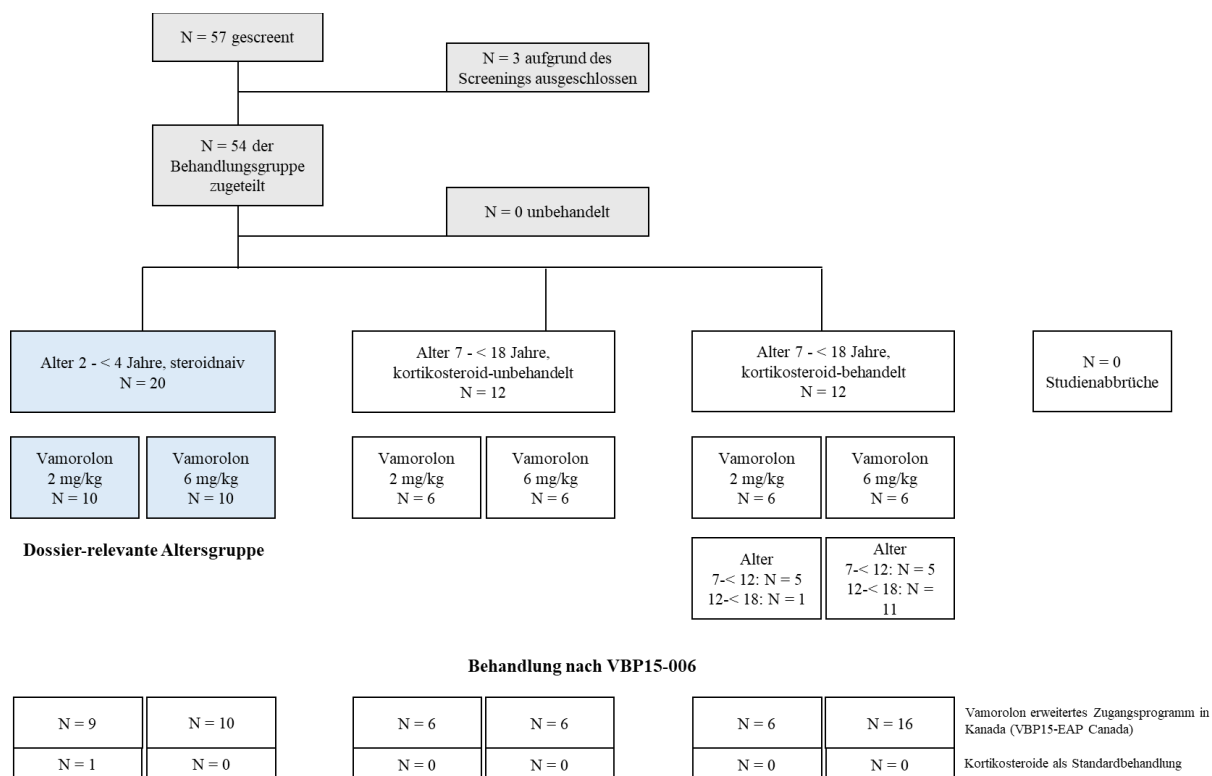


Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie VBP15-006

Quelle: Die Abbildung wurde dem CSR entnommen und übersetzt [2].

Demographie

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline

VBP15-006		Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
Charakteristika zu Baseline		2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N		10	10
Demographische Charakteristika			
Alter	n	10	10
	MW (SD)	3,3 (0,45)	3,5 (0,32)
	Median (Q1; Q3)	3,3 (3,0; 3,8)	3,5 (3,3; 3,6)
	Min, Max	2,8; 4,0	2,9; 4,0
Abstammung			
asiatisch	n (%)	5 (50,0 %)	1 (10,0 %)
schwarz/afroamerikanisch	n (%)	0	1 (10,0 %)
kaukasisch	n (%)	5 (50,0 %)	8 (80,0 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Alter bei ersten Anzeichen/Symptomen (Monate)	n	10	10
	Mean (SD)	20,8 (5,67)	14,2 (4,47)
	Median (Q1; Q3)	19,0 (18,0; 24,0)	12,0 (12,0; 18,0)
	Min, Max	12,0; 30,0	10,0; 24,0
Gehfähigkeit	gehfähig	10 (100 %)	10 (100 %)
Art der Mutation	Deletion	6 (60,0 %)	8 (80,0 %)
	Duplikation	1 (10,0 %)	1 (10,0 %)
	Indel (kleine Insertion/Deletion)	1 (10,0 %)	0
	Nonsense	2 (20,0 %)	0
	Splicing	0	0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Das mediane Alter der 2 mg/kg Vamorolon-Gruppe betrug 3,3 Jahre (Spanne 2,8 – 4,0 Jahre), das der 6 mg/kg Gruppe 3,5 Jahre (Spanne 2,9 – 4,0 Jahre). Alle Patienten waren ambulant, die Mehrheit war weißer Herkunft (Anteil 50 bzw. 80 %), und die häufigste Mutationsart war eine Deletion (60,0 % bzw. 80,0 %). Die ersten Krankheitszeichen wurden im Median mit 19,0 Monaten (2 mg/kg) bzw. 12,0 Monaten (6 mg/kg) identifiziert. Das demographische Profil beider Dosisgruppen war insgesamt vergleichbar (Tabelle 4-35).

Medizinische Vorgeschichte

Tabelle 4-36: Medizinische Vorgeschichten nach SOC und PT berichtet von > 1 Patient

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
Anzahl (%) der Patienten	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Medizinische Vorgeschichten nach SOC und PT		
Jegliche medizinische Vorgeschichte	7 (70,0)	9 (90,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (10,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (10,0)	2 (20,0)
Augenerkrankungen	2 (20,0)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (20,0)	3 (30,0)
Verstopfung	2 (20,0)	2 (20,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (30,0)	0
Entwicklungsverzögerung	2 (20,0)	0
Erkrankungen des Immunsystems	2 (20,0)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (30,0)	5 (50,0)
Lungenentzündung	1 (10,0)	2 (20,0)
Mandelentzündung	0	2 (20,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (10,0)
Untersuchungen	0	1 (10,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	4 (40,0)
Muskelhypertrophie	0	2 (20,0)
Muskelkrämpfe	0	2 (20,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (10,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (10,0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1 (10,0)	5 (50,0)
Schlafapnoe	0	2 (20,0)
Schnarchen	0	2 (20,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	3 (30,0)
Adenotomie	0	2 (20,0)
Gefäßerkrankungen	0	1 (10,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Nach Systemorganklasse waren die häufigsten Vorerkrankungen Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die bei 30 % bzw. 50 % der Patienten berichtet wurden; gefolgt von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen wurden als Vorerkrankung bei je einem Patienten pro Dosisgruppe (Autismus-Spektrum-Störung bzw. Insomnie) berichtet.

Zusätzlich wurden Muskelkrämpfe und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom jeweils bei 2 Patienten der 6 mg/kg Gruppe berichtet, und bei 2 Patienten der 2 mg/kg-Gruppe lag eine Entwicklungsverzögerung vor. Alle anderen Vorerkrankungen waren klinisch nicht relevant.

Insgesamt haben alle Patienten der 2 mg/kg-Gruppe und 6 der 10 Patienten der 6 mg/kg-Gruppe zuvor Medikamente erhalten. Die Vormedikationen, die bei >1 Patienten berichtet wurden, waren Paracetamol (1 Patient [2 mg/kg]; 3 Patienten [6 mg/kg]) sowie Ketorolac, Propofol und Ondansetron (jeweils berichtet bei 2 Patienten).

Ein Patient hatte eine Vorgeschichte einer Behandlung mit Prednison und Methylprednisolon wegen Immunthrombozytopenie zwischen Tag -401 und Tag -261 (Tabelle 4-36).

Compliance und Exposition

Tabelle 4-37: Compliance der 2 – < 4-jährigen Patienten

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Compliance (%)		
n	10	7
MW (SD)	106,9 (3,84)	106,3 (6,85)
Median (Q1; Q3)	107,1 (105,9; 110,1)	104,1 (99,1; 114,1)
Min, Max	100,5; 111,5	98,3; 114,5
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die mediane Compliance betrug > 100 %. Alle Patienten lagen innerhalb des Bereichs von 80 – 120 % Compliance. In 2 Fällen wurde Vamorolon als verschüttet oder verloren gemeldet (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-38: Expositionsdauer der 2 – < 4-jährigen Patienten

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Expositionsdauer (Wochen)		
n	10	10
MW (SD)	12,5 (0,81)	12,1 (0,41)
Median (Q1; Q3)	12,3 (12,0; 12,9)	11,9 (11,9; 12,6)
Min, Max	11,7; 14,4	11,6; 12,7
Personenjahre	2,40	2,32
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die mediane Expositionsdauer innerhalb der Studie VBP15-006 betrug 12,3 bzw. 11,9 Wochen (MW: 12,5 bzw. 12,1 Wochen) (Tabelle 4-38).

Anschließend setzten 19 von 20 Patienten die Behandlung im Rahmen des EAP fort. Zum Interim-Datenschnitt des EAP im Juni 2025 (verwendet im Paediatric Extrapolation Report) betrug die mediane Langzeit-Expositionsdauer 2,4 Jahre (MW: 2,2 Jahre; Spanne: 1,2 – 2,9 Jahre), wobei alle Patienten mindestens 12 Monate und 63,2 % mindestens 2 Jahre behandelt wurden.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie VBP15-006

Bei der Studie VBP15-006 handelte es sich um eine offene Phase-II-Studie mit verschiedenen Dosierungen zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD. Zudem wurden die klinische Wirksamkeit, Verhaltensänderungen und die Neuropsychologie, sowie die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten untersucht. Die orale Dosis von Vamorolon betrug 2 und 6 mg/kg/Tag über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen bei steroidnaiven Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren sowie bei Glukokortikoid behandelten und mindestens 3 Monate nicht mit Glukokortikoiden behandelten Jungen im Alter von 7 – < 18 Jahren mit DMD.

Da für das hier relevante Anwendungsgebiet nur die Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren relevant sind, wird in der Folge nur auf diese Patienten Bezug genommen.

Um als Teilnehmer für die Altersgruppe 2 – < 4 Jahre der Studie in Frage zu kommen, mussten männliche Patienten eine durch Gentests und/oder Dystrophinmangel bestätigte DMD-Diagnose haben, einen Nachweis der Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus erbringen, sowie steroidnaiv sein.

Die Studie umfasste eine 5-wöchige Screening-Phase; eine 1-tägige Baseline-Phase und eine 3-monatige offene Behandlungsphase (Wochen 1 – 12) sowie falls erforderlich eine 4 – 8-wöchige Dosisausschleichphase für Patienten, die am Ende der Studie nicht direkt auf eine weitere Vamorolon- oder Standardtherapie mit Glukokortikoiden übergingen, dies traf nach Abschluss der Studien auf keinen Patienten zu.

Das Screening wurde vor der Zuweisung zu einer Dosisgruppe durchgeführt. Geeignete Patienten wurden bei der Baseline-Visite an Tag -1 (ein Tag vor Gabe der Studienmedikation) der Behandlung zugewiesen. Nach Abschluss der Screening- und Baseline-Untersuchungen sowie der Zuweisung zu einer Dosisgruppe für die Behandlung kehrten die Patienten beider Altersgruppen an Tag 1 in die Studienklinik zurück, um Sicherheits-, PK- und PD-Bewertungen vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienbehandlung durchzuführen. Die Patienten wurden während der gesamten Studie gemäß Zeitplan hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit, PK, PD, klinischer Wirksamkeit, Verhalten und Neuropsychologie sowie körperlicher Funktionsfähigkeit untersucht.

Am Ende der 3-monatigen Behandlungsphase (Woche 12) erhielten die Patienten die Möglichkeit, Vamorolon in einem EAP zu erhalten oder auf eine Standardtherapie für DMD umzusteigen (die Glukokortikoide umfassen konnte).

Patienten, welche die Studie VBP15-006 abschlossen und direkt in das EAP aufgenommen wurden oder direkt auf eine Therapie mit Standard-Glukokortikoiden übergingen, mussten ihre Vamorolon-Dosis nicht ausschleichen.

Das **primäre Ziel** der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vamorolon, dass in einer täglichen Dosis von 6 mg/kg (oder 2 mg/kg) über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren gegeben wurde.

Die **sekundären Ziele** der Studie waren wie folgt:

- Bewertung der PK von Vamorolon bei oraler Verabreichung
- Bestätigung der Vamorolon-Exposition sowie gegebenenfalls Anpassung der Dosis, um vergleichbare Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve, AUC) von Vamorolon über den gesamten pädiatrischen Altersbereich zu erreichen

Die **explorativen Ziele** der Studie waren wie folgt:

- Vergleich der Wirksamkeit von Vamorolon, gemessen anhand der Wirkung auf die Muskelfunktion
- Bewertung der Wirkung von Vamorolon auf Verhalten und Neuropsychologie
- Bewertung der Wirkung von Vamorolon auf die körperliche Funktionsfähigkeit
- Bewertung der Anwendungsfreundlichkeit sowie der Akzeptanz der Studienmedikation
- Untersuchung der Wirkungen von Vamorolon auf PD Biomarker für Sicherheit

Hieraus ergaben sich folgende Endpunkte:

Sicherheitsendpunkte (Endpunkte in Bezug auf das primäre Studienziel)

- UE und SUE
- Veränderung der Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) (absolut, Perzentile und Z-Score) von Baseline bis Woche 12.
- Veränderung von Baseline zu jedem der geplanten Bewertungszeitpunkte während und nach der Behandlung bei den Vitalzeichen
- Cushingoide Merkmale (basierend auf Vorgeschichte und körperlicher Untersuchung): Veränderung von Baseline zu jedem der geplanten Bewertungszeitpunkte während und nach der Behandlung (Veränderungen gegenüber Baseline wurden als unerwünschte Ereignisse erfasst)

Pharmakokinetische Endpunkte (Endpunkte in Bezug auf ein sekundäres Studienziel)

- Plasmakonzentrationsmessungen von Vamorolon vor und nach der Dosis an Tag 1 und Woche 2
- Weitere PK-Parameter (einschließlich AUC und anderer relevanter PK-Parameter) in Bezug auf den anderen sekundären Endpunkt

Weitere Endpunkte (Endpunkte in Bezug auf explorative Studienziele)***Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte***

- Veränderung von Baseline bis zu Woche 12 im Bayley-III Grobmotorik-Skalenwert [44; 45]
- Veränderungen von Baseline bis Woche 12 für den Gesamtwert und die Subskalenwerte der PARS-III. Außerdem der Anteil der Patienten mit abnormalen Werten (Z-Score ≤ -1) zu Baseline und Woche 12 für jede Subskala.
- Veränderungen von Baseline bis Woche 12 für alle Skalenwerte des PODCI

Anwendungsfreundlichkeit und Akzeptanz der Studienmedikation

- Bewertung der Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation

Pharmakodynamische Biomarker für Sicherheit

- Veränderungen von Baseline beim Biomarker für Nebennierensuppression (Morgenkortisol)
- Veränderung von Baseline bei Biomarkern des Knochenstoffwechsels (Osteocalcin, Serum-aminoterminales Propeptid des Typ-I-Kollagens [P1NP], Serum-Typ-I-Kollagen-C-Telopeptid [CTX1])
- Veränderung von Baseline bei Biomarkern für Insulinresistenz (Hämoglobin A1c [HbA1c], Nüchtern glukose und Insulin)

Vamorolon 4,0 % Gewichts/Volumen orale Flüssigsuspension (Prüfpräparat) wurde allen Patienten einmal täglich über 12 Wochen verabreicht, von Studientag 1 bis zur Visite in Woche 12 und ggf. weiter im EAP. Grundsätzlich waren alle Begleitbehandlungen erlaubt, sofern medizinisch notwendig, Hydrokortison nur als Akuttherapie bei Krankheit, Verletzung oder einem chirurgischen Eingriff. Nicht erlaubt waren Mineralglukokortikoide, andere orale Glukokortikoide oder andere orale Immunsuppressiva, Impfung mit Lebendimpfstoffen, Idebenon, andere experimentelle Wirkstoffe, sowie andere DMD Medikamente.

Die Erhebung von Endpunkten erfolgte zum Screening, Baseline (mindestens 24 Stunden vor Gabe der ersten Studiendosis) und in Woche 2 (ausgewählte Laborparameter, Gewicht), Woche 6 (Laborparameter, Gewicht, körperliche Untersuchungen, cushingoide Merkmale) und Woche 12 (Laborparameter, Gewicht, Größe, körperliche Untersuchungen, cushingoide Merkmale, Bayley-III, PODCI, PARS-III). Es werden in Folge die Daten zum längst möglichen Zeitpunkt zu Woche 12 dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studienpopulation deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika. Die Studie wurde in Kanada durchgeführt, einer mit Europa vergleichbare Industrienation, der Anteil von Patienten mit kaukasischer

Abstammung lag bei 80 %. Insgesamt ist daher von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VBP15-006		nicht zutreffend			ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Sicherheit (inkl. Mortalität)	Motorik (Bayley- III)	PODCI	PARS-III	Anwendungsfreundlichkeit und Akzeptanz
VBP15-006	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Sicherheit – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VBP15-006	Ein UE ist definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich eines klinisch signifikanten Labor- oder Vitalzeichenbefunds), Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments verbunden ist, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem (Prüf-)Arzneimittel besteht oder nicht. Vorbestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten, wurden als UE gemeldet. Darüber hinaus waren cushingoide Merkmale, falls vorhanden, als UE zu melden. Anzeichen und Symptome der DMD sollten nicht als UE erfasst werden, es sei denn, Art oder Schweregrad waren unerwartet. Der Schweregrad jedes UE wurde vom Prüfarzt anhand der 5-Punkte-Skala der CTCAE; Version 5.0 des NCI bewertet: • Grad 1 (Mild): asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention erforderlich • Grad 2 (Moderat): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention erforderlich; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens • Grad 3 (Schwer): schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; behindernd; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen

Studie	Operationalisierung
	Lebens; handlungsunfähig mit Unfähigkeit zu arbeiten oder normale tägliche Aktivitäten auszuführen • Grad 4 (Lebensbedrohlich): dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (Tödlich): Tod in Zusammenhang mit dem UE SUE Ein SUE ist definiert als jedes UE, das unabhängig von der Kausalität eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Führt zum Tod • Ist lebensbedrohlich • Erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • Führt zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Handlungsunfähigkeit oder einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen • Führt zu einer angeborenen Anomalie/einem Geburtsfehler • Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden kann und möglicherweise eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern Körperliche Untersuchung, cushingoide Merkmale Die körperliche Untersuchung umfasste die Untersuchung folgender Bereiche: Kopf, Augen, Ohren, Nase und Rachen, Hals (einschließlich einer Untersuchung der Schilddrüse), Herz, Lunge, Abdomen (einschließlich einer Untersuchung von Leber und Milz), Lymphknoten, Extremitäten, Nervensystem und Haut. Besondere Aufmerksamkeit war auf Anzeichen oder Symptome einer Infektion oder cushingoide Merkmale zu richten. Klinisch signifikante Befunde der körperlichen Untersuchung, einschließlich cushingoider Merkmale, waren als UE zu melden. Der vom Prüfarzt beurteilte Gehfähigkeitsstatus wurde zu Baseline erfasst. Körpergröße und Gewicht Körpergröße und Gewicht wurden gemessen. Die Standhöhe wurde für Patienten erfasst, die selbstständig stehen konnten.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VBP15-006	hoch	nicht zutreffend	ja	ja	ja	hoch

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-43: Überblick der behandlungsbedingten UE

VBP15-006 und EAP	VBP15-006 Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv		VBP15-EAP
	2 mg / kg Vamorolon n (%)	6 mg / kg Vamorolon n (%)	2 – 6 mg / kg Vamorolon n (%)
N	10	10	19
Gesamtzahl der UE	7 (70,0)	9 (90,0)	11 (57,9)
Alle arzneimittelbedingten UE ^a	1 (10,0)	7 (70,0)	3 (15,8)
Schwere UE	0	0	2 (10,5)
Schwerwiegende UE	0	0	1 (5,3)
UE mit dauerhaftem Studienabbruch	0	0	0
UE mit vorübergehender Dosisunterbrechung	0	0	0
a: Arzneimittelbedingte UE wurden Kausalitäten zugeordnet die, die als 'DEFINITIV', 'MÖGLICH' und 'WAHRSCHEINLICH' gekennzeichnet sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Die Gesamtzahl an Patienten mit mindestens einem UE betrug 7 von 10 (70 %) in der 2 mg/kg Gruppe und 9 von 10 (90 %) in der 6 mg/kg Gruppe, während des EAP reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE auf 11 von 19 (57,9 %) (Tabelle 4-43)

In der pivotalen Studie VBP15-006 hatte kein Patient ein schweres UE oder ein SUE. Während des EAP hatten 2 Patienten ein schweres und 1 Patient 1 SUE. Weder in der pivotalen Studie noch in der EAP-Langzeitstudie führte ein UE zu einem dauerhaftem Studienabbruch oder zu einer vorübergehenden Dosisunterbrechung (Tabelle 4-43). Alle Patienten schlossen die Studie VBP15-006 ab.

Tabelle 4-44: Behandlungsbedingte UE berichtet von > 1 Patient nach SOC und PT

VBP15-006 und EAP	VBP15-006 Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv		VBP15-EAP
	2 mg / kg Vamorolon n (%)	6 mg / kg Vamorolon n (%)	2 – 6 mg / kg Vamorolon n (%)
N	10	10	19
UE nach SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (10,0)	0
Lymphadenopathie	0	1 (10,0)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	1 (5,3)
Ohrbeschwerde	0	0	1 (5,3)
Endokrine Erkrankungen	0	5 (50,0)	0

VBP15-006 und EAP	VBP15-006 Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv		VBP15-EAP
	2 mg / kg Vamorolon n (%)	6 mg / kg Vamorolon n (%)	2 – 6 mg / kg Vamorolon n (%)
N	10	10	19
UE nach SOC und PT			
Nebennierensuppression	0	5 (50,0)	0
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (10,0)	8 (80,0)	3 (15,8)
Abdominales Unwohlsein	0	0	1 (5,5)
Durchfall	0	3 (30,0)	1 (5,3)
Oberbauchschmerzen	0	2 (20,0)	0
Dyspepsie	0	0	1 (5,3)
Stuhlverfärbung	1 (10,0)	1 (10,0)	0
Zahnschmerzen	0	2 (20,0)	0
Erbrechen	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (5,3)
Bauchschmerzen	0	1 (10,0)	0
Abnormer Stuhl	0	1 (10,0)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (10,0)	3 (30,0)	4 (21,1)
Fieber	1 (10,0)	1 (10,0)	4 (21,1)
Energie erhöht	0	1 (10,0)	0
Müdigkeit	0	1 (10,0)	0
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	1 (5,3)
Hypersensitivität	0	0	1 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (50,0)	3 (30,0)	9 (47,4)
Nasopharyngitis	4 (40,0)	3 (30,0)	4 (21,1)
COVID-19	1 (10,0)	0	0
Virale Gastroenteritis	0	1 (10,0)	0
Ohrenentzündung	0	0	3 (15,8)
Gastroenteritis	0	0	3 (15,8)
Infektion der Ohren	0	0	1 (5,3)
Influenza	0	0	1 (5,3)
Otitis media	0	0	1 (5,3)
Infektion der Atemwege	0	0	1 (5,3)
Virale Atemwegsinfektion	0	0	1 (5,3)
Roseola	0	0	1 (5,3)
Infektion der oberen Atemwege	0	0	1 (5,3)

VBP15-006 und EAP	VBP15-006 Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv		VBP15-EAP
	2 mg / kg Vamorolon n (%)	6 mg / kg Vamorolon n (%)	2 – 6 mg / kg Vamorolon n (%)
N	10	10	19
UE nach SOC und PT			
Virale Infektion	0	0	1 (5,3)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (10,0)	2 (20,0)	3 (15,8)
Sturz	1 (10,0)	2 (20,0)	1 (5,3)
Knochenprellung	0	0	1 (5,3)
Kompressionsfraktur	0	0	1 (5,3)
Hautlazeration	0	0	1 (5,3)
Untersuchungen	0	1 (10,0)	0
Cortisol erniedrigt	0	1 (10,0)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	4 (40,0)	1 (5,3)
Schmerzen in den Extremitäten	0	2 (20,0)	0
Rückenschmerzen	0	1 (10,0)	0
Muskuloskelettale Steifigkeit	0	1 (10,0)	0
Rhabdomyolyse	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (10,0)	0
Kopfschmerzen	0	1 (10,0)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	2 (20,0)	1 (5,3)
Aggression	0	1 (10,0)	1 (5,3)
Zwanghaftes Lippenbeißen	0	1 (10,0)	0
Reizbarkeit	0	1 (10,0)	0
Stimmungsschwankungen	0	1 (10,0)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	2 (20,0)	2 (20,0)	3 (15,8)
Husten	2 (20,0)	0	3 (15,8)
Nasenverstopfung	0	0	2 (10,5)
Rhinorrhö	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (5,3)
Nasenbluten	0	1 (10,0)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (10,0)	0	1 (5,3)
Hautausschlag	0	0	1 (5,3)
Urtikaria	1 (10,0)	0	0

VBP15-006 und EAP	VBP15-006		VBP15-EAP
	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv		
	2 mg / kg Vamorolon n (%)	6 mg / kg Vamorolon n (%)	2 – 6 mg / kg Vamorolon n (%)
N	10	10	19
UE nach SOC und PT			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

In der 6 mg/kg Gruppe wurden UE häufiger beobachtet, wobei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – insbesondere Durchfall – am häufigsten berichtet wurden. Am zweithäufigsten waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen, wobei Nasopharyngitis die am häufigsten berichtete Infektion war (Tabelle 4-44).

Fünf Patienten hatten UE einer Nebennierensuppression vom Grad 1 (Mild), die auf Grundlage der Kortisolwerte in Woche 12 berichtet wurde, welche den Prüfarzten zur Verfügung standen. Während der Studie wurden allerdings keine mit einer Nebenniereninsuffizienz übereinstimmenden Symptome berichtet, die Patienten waren asymptomatisch. Daher wurden daher keine Maßnahmen ergriffen, und die Kortisolwerte bestanden am Ende der Studie fort (Tabelle 4-44).

Zwei Patienten berichteten über psychiatrische Erkrankungen: 1 Patient mit Reizbarkeit vom Grad 1 (Mild) ab Tag 1 der Dosierung (als möglicherweise mit Vamorolon zusammenhängend eingestuft) und anschließend Aggression vom Grad 1 (Mild) von Tag 34 – 37 (als möglicherweise mit Vamorolon zusammenhängend eingestuft); sowie 1 Patient mit zwanghaftem Lippenbeißen vom Grad 1 (Mild) an Tag 2 (als nicht mit Vamorolon zusammenhängend eingestuft) und Stimmungsschwankungen vom Grad 1 (Mild) von Tag 6 – 8 (als möglicherweise mit Vamorolon zusammenhängend eingestuft) (Tabelle 4-44).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren sowohl in der Studie VBP15-006 als auch nach Eintritt in die EAP-Langzeitstudie die häufigsten UE nach SOC. Dies ist bei Kindern unter 5 Jahren aufgrund der Unreife des Immunsystems zu erwarten. Die in der Langzeitbeobachtung neu aufgetretenen SOC (Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Erkrankungen des Immunsystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) sind typische Ereignisse bei heranwachsenden Kleinkindern. Insbesondere die Verletzungen (Stürze, Prellungen, Kompressionsfraktur) spiegeln die zunehmende Mobilität der Kinder wider. Im gleichen Zuge wurden deutlicher weniger Ereignisse der SOC Gastrointestinale Erkrankungen in der EAP berichtet, was für eine transientes Auftreten in der frühen Behandlungsphase spricht. Insgesamt wurden nach dem Übergang in die EAP-Langzeitbeobachtung und Anwendung von Vamorolon gemäß Fachinformation nach einem flexiblen Dosierschema deutlich weniger UE nach SOC und PT beobachtet (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: UE, deren Kausalität als möglich, wahrscheinlich oder definitiv eingestuft wurde, aufgeführt nach PT

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon n (%)	6 mg / kg Vamorolon n (%)
N	10	10
PT (Kausalitätsbewertung durch den Prüfarzt)		
Nebennierensuppression (definitiv)	0	5 (50,0)
Bauchschmerzen (wahrscheinlich)	0	1 (10,0)
Abnormer Stuhlgang (möglich)	0	1 (10,0)
Durchfall (möglich)	0	1 (10,0)
Gesteigertes Energieniveau (möglich)	0	1 (10,0)
Verminderte Kortisolwerte (wahrscheinlich)	0	1 (10,0)
Aggression (möglich)	0	1 (10,0)
Reizbarkeit (möglich)	0	1 (10,0)
Stimmungsschwankungen (möglich)	0	1 (10,0)
Urtikaria (möglich)	1 (10,0)	0
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Das häufigste behandlungsbedingte UE war Nebennierensuppression (5 Patienten [50,0 %]) (Tabelle 4-45).

Nach Eintritt in die EAP-Langzeitstudie wurden lediglich 3 arzneimittelbezogene UE berichtet – Dyspepsie, Rhabdomyolyse und Aggression –, die ausschließlich in der 6 mg/kg-Gruppe auftraten und jeweils als „möglicherweise arzneimittelbezogen“ eingestuft wurden.

Das Sicherheitsprofil der Zielpopulation (2 – < 4 Jahre) ist insgesamt mit dem der Referenzpopulation (4 – < 7 Jahre) konsistent, wobei die häufigsten Ereignisse in beiden Gruppen Infektionen und gastrointestinale Störungen waren. Unterschiede zeigten sich in einer höheren Infektionsrate bei den jüngeren Kindern (bedingt durch die Unreife des Immunsystems), sowie dem Auftreten von cushingoiden Merkmalen ausschließlich in der Referenzpopulation.

Weder für die Zielpopulation (2 – < 4 Jahre) noch für die Vamorolon-behandelten Patienten der Referenzpopulation (4 – < 7 Jahre) wurden Katarakte oder Glaukome zu Baseline oder in Woche 12 bzw. Woche 24 berichtet.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen

Die PK-Analysen der Studie VBP15-006 zeigten, dass Vamorolon in der Zielpopulation (2 – < 4 Jahre) rasch resorbiert wird und innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme maximale Plasmakonzentrationen erreicht, wobei die höhere Dosis (6 mg/kg) konsistent zu höheren

Spitzenkonzentrationen und Expositionen führte als die niedrigere Dosis (2 mg/kg). Die PK-Parameter waren mit den Befunden der zweiten Altersgruppe der Studie VBP15-006 (7 - < 18 Jahre) sowie der Referenzpopulation des EAP (4 - < 7 Jahre) konsistent und wurden durch das überarbeitete populationspharmakokinetische Modell bestätigt, dass die Schlussfolgerung einer vergleichbaren PK über alle Altersgruppen hinweg unterstützt. Diese Konsistenz deutet darauf hin, dass die PK von Vamorolon nicht signifikant durch das Alter beeinflusst wird und eine Verwendung bei Kindern eines breiten Altersspektrums unterstützt.

Die PD-Parameter waren zwischen der Zielpopulation (2 - < 4 Jahre) und der Referenzpopulation (4 - < 7 Jahre) vergleichbar: Beide Gruppen zeigten dosisabhängige Reduktionen des Morgenkortisols sowie kleine, konsistente Veränderungen der Knochenbiomarker (Osteocalcin, CTX-1, P1NP) nach 12 Wochen Behandlung. Hinsichtlich der Insulinresistenz-Parameter wurden keine klinisch relevanten Veränderungen beobachtet; es gab keinen Hinweis auf eine negative Wirkung von Vamorolon auf den Glukosestoffwechsel. Bei der steroidnaiven Gruppe der 7 - < 18-jährigen aus der Studie VBP15-006 zeigten sich ebenfalls keine Auswirkungen auf die Knochenbiomarker. Bei den zuvor mit Glukokortikoiden behandelten Patienten der Altersgruppe 7 - < 18 Jahre waren die Knochenbiomarker zu Baseline erwartungsgemäß stärker supprimiert, zeigten jedoch nach dem Wechsel zu Vamorolon 6 mg/kg Anzeichen einer Erholung. Insgesamt traten auch bei den PD-Parametern keine altersabhängigen Unterschiede auf.

Begleitmedikationen

Tabelle 4-46: Begleitmedikationen

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon n (%)	6 mg / kg Vamorolon n (%)
N	10	10
Begleitmedikationen		
Gesamt	10 (100)	8 (80)
Vitamin D und Analoga	9 (90)	6 (60)
Anilide und Multivitamine	5 (50)	1 (10)
Anästhetika zur topischen Anwendung und Glukokortikoide	2 (20)	1 (10)
Osmotisch wirkende Laxantien	1 (10)	2 (20)
Propansäure	3 (30)	0 (0)
Hydrokortison	2 (20)	1 (10)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begleitmedikationen wurden für alle Patienten der 2 mg/kg Gruppe und 8 von 10 Patienten (80 %) in der 6 mg/kg Gruppe berichtet. Die am häufigsten berichteten Begleitmedikationen waren bei 9 von 10 Patienten (90 %) der 2 mg/kg Gruppe und 6 von 10 Patienten (60 %) Vitamin D und Analoga (Tabelle 4-46).

Von den Patienten die Hydrokortison erhielten, erhielt 1 Patient der 2 mg/kg Gruppe eine einzelne Dosis an Tag 10 als Behandlung gegen Fieber und Nasopharyngitis, der andere Patient der 2 mg/kg Gruppe erhielt zweimal täglich Hydrokortison an den Tagen 86 und 87 als Behandlung gegen COVID-19 und Urtikaria. Der Patient der 6 mg/kg Gruppe erhielt an den Tagen 78, 79 und 83 orale Dosen Hydrokortison zur Behandlung der UE Gastroenteritis und Durchfall

Insgesamt wurden keine neuen Sicherheits- oder Verträglichkeitsaspekte in der Studie VBP15-006 beobachtet. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit der bereits zugelassen Altersgruppe.

Körperliche Untersuchung, cushingoide Merkmale

Kein Patient hatte cushingoide Merkmale in der Vorgeschichte oder wies cushingoide Merkmale in Woche 6 oder Woche 12 auf. Auch nach Übergang in die EAP-Langzeitbeobachtung wurden in der Gruppe der 2 – <4-jährigen keine cushingoiden Merkmale beobachtet.

Körpergröße und Gewicht

Tabelle 4-47: Körpergröße, Gewicht und BMI der 2 – < 4-jährige Patienten

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Körpergröße (cm)		
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	95,20 (4,006)	96,51 (6,781)
Median (Q1; Q3)	95,30 (91,70; 98,20)	97,20 (92,00; 102,30)
Min, Max	88,70; 101,90	83,00; 104,80
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	97,18 (4,284)	98,86 (6,573)
Median (Q1; Q3)	97,05 (93,20; 101,00)	100,05 (94,60; 104,60)
Min, Max	91,00; 103,0	85,40; 106,00
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	1,98 (1,146)	2,35 (0,568)
Median (Q1; Q3)	1,65 (1,50; 2,30)	2,35 (2,20; 2,50)
Min, Max	0,30; 4,00	1,20; 3,50
Körpergröße Perzentile (%)		
Baseline		

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
n	10	10
MW (SD)	27,69 (15,511)	39,04 (34,373)
Median (Q1; Q3)	27,17 (13,45; 37,84)	32,72 (11,14; 70,51)
Min, Max	3,68; 55,14	0,00; 96,58
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	28,86 (16,999)	41,13 (33,157)
Median (Q1; Q3)	27,21 (12,70; 46,03)	40,66 (15,72; 66,01)
Min, Max	5,33; 53,90	0,02; 96,71
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	1,17 (11,538)	2,09 (5,634)
Median (Q1; Q3)	-1,27 (-5,24; 1,64)	0,65 (-0,64; 3,20)
Min, Max	-15,37; 26,60	-4,50; 16,53
Körpergröße-z-Score		
Baseline		
N	10	10
MW (SD)	-0,68 (0,553)	-0,63 (1,655)
Median (Q1; Q3)	-0,61 (-1,11; -0,31)	-0,45 (-1,22; 0,54)
Min, Max	-1,79; 0,13	-3,99; 1,82
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	-0,64 (0,564)	-0,49 (1,509)
Median (Q1; Q3)	-0,61 (-1,14; -0,10)	-0,24 (-1,01; 0,41)
Min, Max	-1,61; 0,10	3,53; 1,84
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	0,04 (0,361)	0,14 (0,201)
Median (Q1; Q3)	-0,04 (-0,15; 0,17)	0,09 (-0,02; 0,28)
Min, Max	-0,58; 0,70	-0,13; 0,46
Gewicht (kg)		
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	15,14 (1,998)	15,43 (2,376)

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Median (Q1; Q3)	15,15 (13,40; 16,60)	16,15 (15,10; 16,60)
Min, Max	11,80; 18,70	9,7; 18,10
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	15,57 (2,188)	16,08 (2,791)
Median (Q1; Q3)	15,45 (14,40; 16,10)	16,05 (15,00; 17,80)
Min, Max	12,00; 20,40	10,00; 20,00
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	0,43 (0,776)	0,65 (0,911)
Median (Q1; Q3)	0,40 (0,20; 0,90)	0,60 (-0,10; 1,40)
Min, Max	-1,30; 1,70	-0,70; 1,90
Gewicht Perzentile (%)		
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	48,95 (28,056)	55,04 (31,267)
Median (Q1; Q3)	56,39 (26,91; 68,44)	55,09 (44,10; 84,91)
Min, Max	2,89; 89,27	0,00; 87,97
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	47,51 (29,211)	53,07 (35,446)
Median (Q1; Q3)	49,30 (26,06; 69,55)	41,34 (25,12; 90,64)
Min, Max	2,12; 95,39	0,00; 94,89
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	-1,44 (12,835)	-1,97 (12,504)
Median (Q1; Q3)	0,17 (-2,71; 6,12)	1,62 (-12,88; 6,91)
Min, Max	-34,04; 13,10	-23,48; 13,63
Gewicht-z-Score		
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	-0,09 (0,924)	-0,16 (1,703)
Median (Q1; Q3)	0,16 (-0,62; 0,48)	0,13 (-0,15; 1,03)
Min, Max	-1,90; 1,24	-4,52; 1,17

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	-0,10 (1,017)	-0,11 (1,787)
Median (Q1; Q3)	-0,02 (-0,64; 0,51)	-0,22 (-0,67; 1,32)
Min, Max	-2,03; 1,68	-4,41; 1,63
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	-0,01 (0,406)	0,05 (0,430)
Median (Q1; Q3)	-0,01 (-0,13; 0,24)	0,13 (-0,33; 0,46)
Min, Max	-0,96; 0,49	-0,67; 0,53
BMI (kg/m²)		
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	16,55 (1,409)	16,43 (1,763)
Median (Q1; Q3)	16,51 (15,70; 17,21)	16,08 (15,18; 17,72)
Min, Max	14.54, 19.19	14.08, 19.80
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	16,46 (1,789)	16,38 (2,085)
Median (Q1; Q3)	16,22 (14,71; 17,10)	15,85 (14,97; 17,27)
Min, Max	14,40; 20,00	13,71; 20,45
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	-0,09 (0,933)	-0,04 (0,665)
Median (Q1; Q3)	0,04 (-0,14; 0,47)	-0,22 (-0,41; 0,52)
Min, Max	-2,51; 0,81	-0,96; 1,14
BMI Perzentile (%)		
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	62,03 (31,324)	57,43 (36,477)
Median (Q1; Q3)	70,19 (40,50; 89,43)	59,15 (27,48; 93,99)
Min, Max	10,42; 99,20	3,56; 99,44
Woche 12		
n	10	10

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
MW (SD)	59,18 (34,567)	55,83 (36,471)
Median (Q1; Q3)	66,98 (21,17; 84,17)	55,30 (23,47; 89,50)
Min, Max	8,52; 99,74	1,41; 99,85
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	-2,85 (24,623)	-1,61 (12,509)
Median (Q1; Q3)	1,00 (-1,64; 4,93)	-1,11 (-9,07; 4,25)
Min, Max	-68,26; 19,76	-23,96; 21,33
BMI-z-Score		
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	0,46 (1,117)	0,36 (1,368)
Median (Q1; Q3)	0,54 (-0,24; 1,25)	0,24 (-0,60; 1,55)
Min, Max	-1,26; 2,41	-1,80; 2,5
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	0,41 (1,341)	0,34 (1,580)
Median (Q1; Q3)	0,44 (-0,80; 1,00)	0,14 (-0,72; 1,25)
Min, Max	-1,37; 2,80	-2,19; 2,96
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	-0,05 (0,764)	-0,02 (0,495)
Median (Q1; Q3)	0,12 (-0,10; 0,44)	-0,13 (-0,39; 0,42)
Min, Max	-2,05; 0,5	-0,66; 0,71
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Bei den 2 – < 4-jährigen steroidnaiven Patienten lagen Größe, Gewicht und BMI zu Baseline im Normalbereich für das Alter, wobei der mediane Größen-Z-Score bei -0,61 (2 mg/kg) bzw. -0,45 (6 mg/kg) lag (Median Perzentile: 27,17 und 32,72). Die medianen Gewichts-Z-Scores waren in beiden Dosisgruppen vergleichbar (0,16 bzw. 0,13; Median Perzentile: 56,39 und 55,09), während der mediane BMI-Z-Score in der 2 mg/kg-Gruppe etwas höher war (0,54 vs. 0,24; Median Perzentile: 70,19 und 59,15). Nach 12 Wochen Behandlung zeigten sich keine klinisch relevanten Veränderungen bei Größe, Gewicht oder BMI in beiden Dosisgruppen. Die medianen Veränderungen zu Baseline betrugen im Größen-Z-Score 0,04 (2 mg/kg) bzw. 0,14

(6 mg/kg), im Gewichts-Z-Score -0,04 bzw. 0,09 und der im BMI-Z-Score 0,04 bzw. -0,22 (Tabelle 4-47).

Zur Beurteilung des Längenwachstums und des Gewichtes – für welche eine 12-wöchige Beobachtungszeit nicht ausreichend ist – wurden die Langzeitdaten aus dem EAP herangezogen. Mit einer medianen Veränderung des Größen-Z-Scores von 0,10 (Q1; Q3: -0,38 bis 0,24) gegenüber Baseline zur letzten Messung zeigt sich weder eine Wachstumshemmung noch ein beschleunigtes Wachstum. Die mediane Veränderung des Gewichts-Z-Scores betrug 0,44 (Q1; Q3: 0,02 bis 0,68), die des BMI-Z-Scores 0,60 (Q1; Q3: 0,07 bis 0,89).

Insgesamt zeigte die Gruppe der 2 – < 4-jährigen unter Vamorolon-Behandlung für den Sicherheitsendpunkt Längenwachstum ein mit der Gruppe der 4 – < 7-jährigen vergleichbares, erhaltenes Längenwachstum ohne Anzeichen auf Wachstumshemmung, wie sie bei traditionellen Glukokortikoiden bekannt ist. Bei einem Teil der Patienten beider Altersgruppen wurde eine moderate, klinisch erwartete Gewichtszunahme beobachtet.

4.3.2.3.2 Endpunkt Bayley-III – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Bayley-III – weitere Untersuchungen (Morbidität)

Studie	Operationalisierung
VBP15-006	Vollständige Anweisungen zur Durchführung und Auswertung der Bayley-III-Grobmotorik-Skala wurden im Clinical Evaluator Manual bereitgestellt, das den Prüfbereichen vor Studienbeginn zur Verfügung gestellt wurde. Die Ergebnisse wurden im Quelldokument und im eCRF erfasst. Die Bayley-III-Grobmotorik-Skala wurde zur Beurteilung der Muskelfunktion für die hier relevante Altersgruppe verwendet (2 – < 4 Jahre). Die Bayley-III-Grobmotorik-Skala umfasst 72 Items, welche die Entwicklungsfunktionen bewerten und Bewegungen der Gliedmaßen und des Rumpfes, statische Positionierung (z. B. Sitzen, Stehen), dynamische Bewegung einschließlich Fortbewegung und Koordination, Gleichgewicht sowie motorische Planung beinhalten [5]. Diese dienen der detaillierten Erfassung der frühen Entwicklungsstadien, in denen sich zentrale Fähigkeiten wie Motorik, Sprache und Kognition herausbilden. Zu den im Rahmen der Bayley-III-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-III-Skalen erfolgte sowohl an Kindern mit normaler altersgerechter Entwicklung als auch an Kindern mit Entwicklungsstörungen [6]. Patienten mit DMD weisen in allen getesteten Bereichen der Bayley-III-Skalen deutlich niedrigere Ergebnisse im Vergleich zum altersgerecht entwickelten Durchschnitt auf [5; 6]. Dabei sind die Defizite in der Grobmotorik ausgeprägter als in der Feinmotorik [6]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Entwicklungsstörungen bei DMD-Patienten bereits im Kleinkindalter signifikant messbar sind [5; 6].
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Bayley-III – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VBP15-006	hoch	nicht zutreffend	ja	ja	ja	hoch

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-50: Bayley-III Grobmotorik-Skala der 2 – < 4-jährigen Patienten

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	3,70 (2,214)	5,40 (1,838)
Median (Q1; Q3)	3,50 (2,00; 4,00)	5,00 (4,00; 6,00)
Min, Max	1,00; 9,00	3,00; 9,00
Woche 12		
n	9	10
MW (SD)	4,22 (2,333)	7,90 (2,558)
Median (Q1; Q3)	4,00 (3,00; 4,00)	8,00 (7,00; 10,00)
Min, Max	2,00; 9,00	2,00; 11,00
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	9	10

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Baseline		
MW (SD)	0,44 (1,130)	2,50 (1,716)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,00)	2,50 (2,00; 4,00)
Min, Max	-1,00; 3,00	-1,00; 5,00
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Es wurde im Vergleich zur 2 mg/kg Dosierung (Baseline: 3,5 zu Woche 12: 4) ein relevanter Anstieg des medianen Bayley-III-Grobmotorik-Skalenwerts von 5,00 zu Baseline auf 8,00 in Woche 12 in der 6 mg/kg Gruppe beobachtet, womit sich die Werte dem Bereich von 10 ± 3 annäherten, der bei Kindern mit altersgerechter motorischer Entwicklung zu erwarten ist [5; 6]. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Daten der Studie von Connolly *et al.* 2019 in welcher sehr junge (0,4 – 2,4 Jahre) mit Glukokortikoiden behandelte DMD-Patienten mit historisch unbehandelten Patienten verglichen wurden. Die mit Glukokortikoiden behandelten Patienten zeigten einen Anstieg im Bayley-III von 0,5 bzw. 0,6 Skalenpunkten nach 6 bzw. 12 Monaten, während unbehandelte Patienten sich im Durchschnitt um 1,3 Skalenpunkte verschlechterten [46]. Der in der Studie VBP15-006 beobachtete Anstieg innerhalb der 6 mg/kg Gruppe liegt mit 3 Skalenpunkten deutlich über diesen Werten.

4.3.2.3.3 Endpunkt PODCI – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von PODCI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VBP15-006	Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde mittels des PODCI bewertet, der von den Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten ausgefüllt wurde. Der PODCI besteht aus Skalen, von denen vier die körperliche Funktion und drei das psychische Wohlbefinden erfassen. Die Skalen für körperliche Funktion umfassen: 1) Funktion der oberen Extremitäten und körperliche Funktion (Upper Extremity and Physical Function) 2) Transfer und grundlegende Mobilität (Transfer and Basic Mobility) 3) Sport und körperliche Funktionsfähigkeit (Sports and Physical Functioning) 4) Schmerz/Komfort (Pain/Comfort) Die Skalen für psychisches Wohlbefinden umfassen 1) Zufriedenheit (Happiness) 2) Zufriedenheit (Satisfaction) 3) Erwartungen (Expectations). Die Werte werden gemäß dem POSNA (PODCI) Child Proxy Scoring Outcomes Instrument berechnet. Die Veränderungen von Baseline bis Woche 12 werden für alle PODCI-Werte berechnet. Es werden nur die Ergebnisse der globalen Funktionsskala dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PODCI – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VBP15-006	hoch	nicht zutreffend	ja	ja	ja	hoch

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-53: Globale Funktionsskala des PODCI der 2 – < 4-jährige Patienten

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Baseline		
n	9	10
MW (SD)	73,97 (9,061)	78,46 (13,549)
Median (Q1; Q3)	72,24 (66,81; 79,58)	77,19 (73,16; 91,08)
Min, Max	62,37; 86,46	50,30; 95,61
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	73,26 (12,819)	76,49 (14,842)
Median (Q1; Q3)	71,86 (64,94; 82,06)	80,67 (68,45; 88,28)
Min, Max	53,12; 91,95	49,55; 94,51
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	9	10
MW (SD)	0,05 (8,029)	-1,97 (13,534)
Median (Q1; Q3)	2,58 (-5,22; 5,49)	-1,28 (-6,78; 2,73)
Min, Max	-13,69; 9,82	-27,17; 18,69
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Es gab keine relevante Veränderung im PODCI-Gesamtfunktionswert oder in den Subskalen.

4.3.2.3.4 Endpunkt PARS-III – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von PARS-III – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VBP15-006	Der PARS-III wurde von den Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllt und ist in allen Hauptsprachen verfügbar, die an den Prüfszentren dieser Studie gesprochen werden. Der PARS-III ist eine Skala zur Messung des psychosozialen Verhaltens von Kindern mit chronischen körperlichen Erkrankungen. Jede Frage wird anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen: • Nie oder selten (1 Punkt) • Manchmal (2 Punkte) • Oft (3 Punkte) • Immer oder fast immer (4 Punkte)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PARS-III – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VBP15-006	hoch	nicht zutreffend	ja	ja	ja	hoch

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-56: Gesamtscore der PARS-III-Skala Gesamtscore der PARS-III-Skala der 2 – < 4-jährige Patienten

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Baseline		
n	8	10
MW (SD)	83,00 (6,719)	87,70 (6,913)
Median (Q1; Q3)	85,00 (77,00; 87,00)	88,00 (83,00; 92,00)
Min, Max	73,00; 93,00	75,00; 97,00
Woche 12		
n	10	10
MW (SD)	85,50 (8,045)	86,40 (11,157)
Median (Q1; Q3)	85,00 (81,00; 89,00)	87,50 (80,00; 95,00)
Min, Max	74,00; 99,00	68,00; 103,00
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	8	10
MW (SD)	5,25 (4,559)	-1,30 (9,178)
Median (Q1; Q3)	5,50 (2,00; 9,00)	-1,50 (-7,00; 4,00)
Min, Max	-2,00; 11,00	-17,00; 12,00
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Es gab keine relevante Veränderung im PARS-III-Gesamtwert oder in den Subskalen (einschließlich des Anteils der Patienten mit abnormalen Befunden).

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation und Akzeptanz der Studienmedikation – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation und Akzeptanz der Studienmedikation – weitere Untersuchungen (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Studie	Operationalisierung
VBP15-006	Die Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation wurde von den Eltern/Erziehungsberechtigten bewertet. Jede Frage wurde auf der folgenden 4-Punkte-Skala bewertet: • 1 = Kooperativ ohne Widerstand • 2 = Kooperativ mit etwas Widerstand • 3 = Mit Widerstand • 4 = Widerwillig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VBP15-006	hoch	nicht zutreffend	ja	ja	ja	hoch

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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 Mehrheit der Betreuungspersonen (9 von 10) berichtete, dass die Aufnahme von Vamorolon in die Morgenroutine einfach war und die Verabreichung ohne Widerstand erfolgte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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 Studienergebnisse für die weiteren Untersuchungen wurden gemäß der Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) dargestellt entsprechend dem Studiendesign der Studie VBP15-006. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Vamorolon liegt Evidenz aus der pivotalen Studie VBP15-006 vor. Bei der Studie VBP15-006 handelt es sich um eine offene Phase 2 Studie (NCT05185622; 2025-000201-16). Die Studie diente unter anderem der Evaluierung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK, PD, sowie der klinischen Wirksamkeit von Vamorolon bei Glukokortikoid naiven Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren. Es wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studie in dieser Patientenpopulation als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene aufgrund des Studiendesigns hoch, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Weitere zulassungsrelevante Evidenz lag im Form des Paediatric Extrapolation Reports vor.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon (Handelsname: AGAMREE[®], indiziert zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie [DMD] bei Patienten ab 2 Jahren).

Die Zulassung für die Indikationserweiterung erfolgte am 29.05.2026 [1]. Im hier vorliegenden Modul 4 A wird ausschließlich das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Vamorolon zur Behandlung von DMD-Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahren betrachtet.

Vamorolon ist als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) zugelassen. Gemäß § 35a (1) S. 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V sowie § 12 der Verfahrensordnung des G-BA gilt der Zusatznutzen aufgrund des Orphan-Drug-Status durch die Zulassung als belegt.

Im Anschluss wird der medizinische Nutzen von Vamorolon in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 2 – < 4 Jahren in der DMD beschrieben, basierend auf der zulassungsrelevanten Studie VBP15-006 sowie weiterer supportiver Evidenz. Das primäre Ziel der Studie VBP15-006 bestand in der Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit, ergänzt durch Untersuchungen zur Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Compliance.

Bei der DMD handelt es sich um eine seltene, schwere, fortschreitende und letztlich tödliche genetische Erkrankung, die bereits bei der Geburt vorhanden ist [8; 9]. Erste Symptome können ab einem Alter von 1 – 2 Jahren wahrgenommen werden [10; 11]. 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. Glukokortikoide sind derzeit bei DMD-Patienten < 6 Jahren die einzige Therapie mit einer nachgewiesenen Wirksamkeit. Glukokortikoide wirken auf die zugrundeliegende Entzündung bei DMD, indem diese unterdrückt und die Erkrankung verzögert wird. Um dieses Therapieziel zu erreichen, ist eine kontinuierliche und lebenslange Behandlung, sowie eine frühzeitige Diagnose mit rechtzeitigem Therapiebeginn erforderlich [12-14].

Als einzige zugelassene DMD-Therapie für pädiatrische Patienten im Alter von 2 – < 4 Jahren schließt Vamorolon eine signifikante therapeutische Lücke in der Behandlung der Kleinkinder, die bisher nicht medikamentös und daher nur unzureichend behandelt werden konnten. Die Indikationserweiterung für die Altersgruppe der 2 – < 4-Jährigen ermöglicht eine frühzeitige Behandlung unmittelbar nach der Diagnose.

Vamorolon ist ein dissoziatives Glukokortikoid und Glukokortikoid-Rezeptor (GR)-Agonist und stellt eine zugelassene Behandlungsoption für DMD-Patienten unabhängig von der vorliegenden Art der Mutation dar [15; 16]. Es unterscheidet sich von den klassischen Glukokortikoiden sowohl durch seine chemische Struktur als auch durch seinen Wirkmechanismus und seine physiologischen Effekte [16]. Als einziger derzeit zugelassener Vertreter dieser Substanzklasse wird Vamorolon funktionell auch als Glukokortikoid-Rezeptor-Modulator betrachtet [17].

Mit seinem neuartigen Wirkmechanismus und günstigen Sicherheitsprofil stellt Vamorolon für DMD-Patienten die einzige Therapieoption dar, die bereits ab einem Alter von 2 Jahren – und damit im frühen Krankheitsstadium – begonnen werden kann und deckt damit den bestehenden medizinischen Bedarf. Zudem ist die Gabe von Vamorolon nicht auf den ambulanten Status oder eine spezifische Mutation beschränkt [18].

Sicherheit

Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit für die Altersgruppe der 2 – < 4-jährigen (und 7 – < 18-jährigen). Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitsaspekte in der Studie VBP15-006 oder während des EAP beobachtet. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit der bereits zugelassen Altersgruppe (4 Jahre und älter), die Unerwünschten Ereignisse (UE) waren vorwiegend mild und führten nicht zu einem Studienabbruch – über 95 % aller UE waren mild oder moderat. Zudem setzte kein Patient Vamorolon temporär ab oder reduzierte die Dosis im Verlauf der Studie VBP15-006. Alle Patienten schlossen die Studie VBP15-006 ab. Insgesamt wurden für 19 von 20 Patienten die Fortsetzung der Behandlung mit Vamorolon über das EAP gewählt, wobei zum aktuellen Datenschnitt alle 19 Patienten (100 %) Vamorolon über mindestens 12 Monate erhielten und 12 Patienten (63,2 %) über mindestens 2 Jahre. Insgesamt bestätigt sich damit für die jüngere Altersgruppe der 2 – < 4-jährigen das bereits etablierte, gegenüber klassischen Glukokortikoiden vorteilhafte Sicherheitsprofil.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde mit Hilfe des Bayley-III für die Gruppe der 2 – < 4-jährigen bewertet. Der Bayley-III ist ein standardisierter, entwicklungsdiagnostischer Test, welcher bereits bei sehr jungen Kindern (< 4 Jahre) eingesetzt wird und eine umfassende Einschätzung verschiedener Entwicklungsbereiche – einschließlich der motorischen Fähigkeiten – ermöglicht [5; 6]. In der vorliegenden Studie wurden die Grobmotorik Skalenwerte verwendet, die einen Mittelwert von 10 und eine Standardabweichung von 3 aufweisen; Werte von 7 bis 13 gelten als altersgerecht. Da Symptome der DMD bereits im frühen Kindesalter die motorische und allgemeine Entwicklung beeinflussen, werden entsprechende Auffälligkeiten im Bayley-III in Form quantitativer Skalenwerte sichtbar, die eine objektive Einordnung des Entwicklungsstandes ermöglichen [5; 6]. Ein Behandlungseffekt würde sich in stabilen oder verbesserten Bayley-III-Skalenwerten widerspiegeln.

Tabelle 4-59: Bayley-III Grobmotorik-Skala der 2 – < 4-jährige Patienten

VBP15-006	Alter 2 – < 4 Jahre, steroidnaiv	
	2 mg / kg Vamorolon	6 mg / kg Vamorolon
N	10	10
Baseline		
n	10	10
MW (SD)	3,70 (2,214)	5,40 (1,838)
Median (Q1; Q3)	3,50 (2,00; 4,00)	5,00 (4,00; 6,00)
Min, Max	1,00; 9,00	3,00; 9,00
Woche 12		
n	9	10
MW (SD)	4,22 (2,333)	7,90 (2,558)
Median (Q1; Q3)	4,00 (3,00; 4,00)	8,00 (7,00; 10,00)
Min, Max	2,00; 9,00	2,00; 11,00
Veränderung zu Baseline zu Woche 12		
n	9	10
MW (SD)	0,44 (1,130)	2,50 (1,716)
Median (Q1; Q3)	0,00 (0,00; 1,00)	2,50 (2,00; 4,00)
Min, Max	-1,00; 3,00	-1,00; 5,00
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Es wurde im Vergleich zur 2 mg/kg Dosierung ein relevanter Anstieg des medianen Bayley-III-Grobmotorik-Skalenwerts von 5,00 zu Baseline auf 8,00 in Woche 12 in der 6 mg/kg Gruppe beobachtet. Dieser mediane Wert von 8,00 liegt damit im Normalbereich gesunder Kinder, womit sich die Werte dem Bereich von 10 ± 3 annäherten, der bei Kindern mit altersgerechter motorischer Entwicklung zu erwarten ist [5; 6; 19]. Die jungen Patienten innerhalb der Studie VBP15-006 entwickeln sich somit wie gesunde Kinder der gleichen Altersgruppe. Hierfür spricht auch, dass sich keine Verschlechterung im Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) zur Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigte, wie sie üblicherweise bei DMD Patienten zu erwarten gewesen wäre [20].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie auch im PODCI gab es keine relevanten Veränderungen in der von den Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllten Skala Personal Adjustment and Role Skills Scale III (PARS-III) zur Erfassung des psychosozialen Verhaltens, was ebenfalls für eine altersgerechte, stabile, Entwicklung spricht. Darüber hinaus berichtet die Mehrheit der Betreuungspersonen (9 von 10 je Dosisgruppe), dass die Aufnahme von Vamorolon in die Morgenroutine einfach war und die Verabreichung ohne Widerstand erfolgte. Die gute Einbindung in die Morgenroutine und die einfache Gabe von Vamorolon waren damit Grundlage für die sehr gute Compliance.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt zeigte Vamorolon in der Altersgruppe der 2 – < 4-Jährigen ein vergleichbar gutes Sicherheitsprofil wie in der bereits zugelassenen Altersgruppe bei ebenso vergleichbarer PK und PD ohne cushingoide Merkmale zum Studienende – im Gegensatz zu klassischen Glukokortikoiden, die aufgrund von Nebenwirkungen wie vermindertem Wachstum und beeinträchtigter Knochengesundheit in dieser Altersgruppe gemäß aktuellen Leitlinien erst ab einem Alter von 4 – 6 Jahren empfohlen werden [14].

Die Wirksamkeit zeigte sich anhand der grobmotorischen Entwicklung mit Bayley-III-Skalenwerten, die sich denen von Kindern mit altersgerechter motorischer Entwicklung annäherten. Der Effekt bezüglich der Bayley-III-Skalenwerte war dabei dosisabhängig, wobei die Behandlungsgruppe mit 6 mg/kg einen deutlich stärkeren Effekt zeigte als die Behandlungsgruppe mit 2 mg/kg. Im PODCI zeigte sich keine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline und auch im PARS-III gab es keinen relevanten Unterschied.

Zusammenfassend zeigen sich somit Effekte, die auf eine frühzeitige Verlangsamung und Normalisierung des üblichen Progresses bei DMD hinweisen – ohne die bei Glukokortikoiden üblichen Sicherheitsbedenken in Form von UE oder psychosozialen Verhaltensveränderungen. Vamorolon stellt somit als Repräsentant einer neu etablierten pharmakologischen Klasse dissoziativer Glukokortikoide mit einem neuartigen Wirkmechanismus und gutem Sicherheitsprofil die erste Therapie für DMD-Patienten dar, welche bereits ab einem Alter von 2 Jahren und somit im frühen Krankheitsstadium im Kindesalter begonnen werden sollte.

In der Gesamtschau aller betrachteten Aspekte, der Datenlage, der Seltenheit der Erkrankung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs und ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit DMD ab einem Alter von 2 – < 4 Jahren	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. European Commission (EC) 2026. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 29.5.2026 - zur Änderung der mit dem Beschluss C(2023) 9063 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „AGAMREE - Vamorolon“ - Brüssel, den 29.5.2026 C(2026) 3779 final
2. Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd 2024. Clinical Study Report (CSR) - Vamorolone - Study VBP15-006 - A PHASE II OPEN-LABEL, MULTIPLE DOSE STUDY TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EXPLORATORY EFFICACY OF VAMOROLONE IN BOYS AGES 2 TO <4 YEARS AND 7 TO <18 YEARS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (DMD) - NCT05185622 - 07 November 2024 [unveröffentlicht].
3. Santhera Pharmaceuticals GmbH 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vamorolon (AGAMREE®) - Modul 4 - Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 15.01.2024.
4. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2025. Extrapolation Report - VAMOROLONE - Paediatric Extrapolation Report - 15 August 2025 [unveröffentlicht].
5. Connolly, A. M., Florence, J. M., Cradock, M. M., Eagle, M., Flanigan, K. M., McDonald, C. M., Karachunski, P. I., Darras, B. T., Bushby, K., Malkus, E. C., Golumbek, P. T., Zaidman, C. M., Miller, J. P. & Mendell, J. R. 2014. One year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development. *Pediatr Neurol*, 50, 557–63.
6. 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. *Neuromuscul Disord*, 23, 529–39.
7. Santhera Pharmaceuticals 2024. PHASE II OPEN-LABEL, MULTIPLE DOSE STUDY TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EXPLORATORY EFFICACY OF VAMOROLONE IN BOYS AGES 2 TO <4 YEARS AND 7 TO <18 YEARS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (DMD) - Study Code: VBP15-006 - Study Phase: II - VERSION: 2.0 - 2024-06-25 - STATISTICAL ANALYSIS PLAN [unveröffentlicht].
 8. 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.
 9. Koenig, M., Monaco, A. P. & Kunkel, L. M. 1988. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell*, 53, 219–28.
 10. 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). *J Pediatr*, 155, 380–5.
 11. Ryder, S., Leadley, R. M., 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 J Rare Dis*, 12, 79.
 12. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.

16. 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.
17. Buttgereit, F., Elling, C. & Jakob, F. 2025. Design and development of glucocorticoid receptor modulators. *Trends Pharmacol Sci*, 46, 771–91.
18. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2026. Fachinformation - AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen - Vamorolon - Stand: Mai 2026.
19. Mercuri, E., Pane, M., Cicala, G., Brogna, C. & Ciafaloni, E. 2023. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front Pediatr*, 11, 1276144.
20. Henricson, E. & McDonald, C. 2015. Five-year longitudinal UC Davis CINRG Duchenne Natural History Study (DNHS) data show mobility-focused POSNA PODCI items are sensitive to 12-month disease progression across all stages of DMD functional ability. *Neuromuscular Disorders*, 25, S303.
21. Kipping, S. M., Kiess, W., Ludwig, J., Meigen, C. & Poulain, T. 2024. Are the Results of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Third Edition) Predictive for Later Motor Skills and School Performance? *Children (Basel)*, 11.
22. Balasundaram, P. & Avulakunta, I. 2025. *Bayley Scales Of Infant and Toddler Development*. [Updated 2022 Nov 21]. In: *StatPearls [Internet]*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
23. Hallioglu, O., Gurer, G., Bozlu, G., Karpuz, D., Makharoblidze, K. & Okuyaz, C. 2015. Evaluation of Neurodevelopment Using Bayley-III in Children with Cyanotic or Hemodynamically Impaired Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis*, 10, 537–41.
24. Hammerl, M., Zimmermann, M., Posod, A., Peglow, U. P., Höck, M., Griesmaier, E., Kiechl-Kohlendorfer, U. & Neubauer, V. 2025. Comparative analysis of developmental outcomes in very preterm infants: BSID-II versus Bayley-III German norms. *PLoS One*, 20, e0318263.
25. Msall, M. E. 2011. Overestimating neuroprotection in congenital heart disease: problems with Bayley III outcomes. *Pediatrics*, 128, e993–4.
26. Flynn, R. S., Huber, M. D. & DeMauro, S. B. 2020. Predictive Value of the BSID-II and the Bayley-III for Early School Age Cognitive Function in Very Preterm Infants. *Glob Pediatr Health*, 7, 2333794x20973146.
27. Fuiko, R., Oberleitner-Leeb, C., Klebermass-Schrehof, K., Berger, A., Brandstetter, S. & Giordano, V. 2019. The Impact of Norms on the Outcome of Children Born Very-Preterm when Using the Bayley-III: Differences between US and German Norms. *Neonatology*, 116, 29–36.

28. Rasheed, M. A., Kvestad, I., Shaheen, F., Memon, U. & Strand, T. A. 2023. The predictive validity of Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III at 2 years for later general abilities: Findings from a rural, disadvantaged cohort in Pakistan. *PLOS Glob Public Health*, 3, e0001485.
29. Reuner, G., Rosenkranz, J., Buschmann, A., Bach, C. & Pietz, J. 2015. German Version and Standardization of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd Edition: First Results on Clinical Validity and Criteria Validity of the Cognitive Scale and Language Scale. *Neuropediatrics*, 46 - FV01-01.
30. Macha, T. & Petermann, F. 2015. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition – Deutsche Fassung. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 63, 139–43.
31. Weiss, L. G., Oakland, T. & Aylward, G. P. 2010. *BAYLEY-III CLINICAL USE AND INTERPRETATION*.
32. Daltroy, L. H., Liang, M. H., Fossel, A. H. & Goldberg, M. J. 1998. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. *J Pediatr Orthop*, 18, 561–71.
33. Trisolino, G., Stallone, S., Zarantonello, P., Evangelista, A., Boarini, M., Faranda Cordella, J., Lerma, L., Veronesi, L., Guerra, C. C., Sangiorgi, L., Di Gennaro, G. L. & Toniolo, R. M. 2022. Translation and Cross-Cultural Adaptation of the Pediatric Outcomes Data Collection Instrument into the Italian Language. *Children (Basel)*, 9.
34. do Monte, F. A., Ferreira, M. N., Petribu, K. C., Almeida, N. C., Gomes, J. B., Mariano, M. H., Mesquita, Z. B., Simões, D. M., Rodrigues, A. F. & Souza, M. A. 2013. Validation of the Brazilian version of the Pediatric Outcomes Data Collection Instrument: a cross-sectional evaluation in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr*, 13, 177.
35. Allen, D. D., Gorton, G. E., Oeffinger, D. J., Tylkowski, C., Tucker, C. A. & Haley, S. M. 2008. Analysis of the pediatric outcomes data collection instrument in ambulatory children with cerebral palsy using confirmatory factor analysis and item response theory methods. *J Pediatr Orthop*, 28, 192–8.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Nutzenbewertung - von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Vamorolon - Neues Anwendungsgebiet: Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren - Datum der Veröffentlichung: 15. April 2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7435/2024-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Vamorolon_D-1037.pdf.
37. Walker, D. K., Stein, R. E., Perrin, E. C. & Jessop, D. J. 1990. Assessing psychosocial adjustment of children with chronic illnesses: a review of the technical properties of PARS III. *J Dev Behav Pediatr*, 11, 116–21.

38. Sweere, D. J. J., Klinkenberg, S., Vermeulen, R. J., Braakman, H. M. H. & Hendriksen, J. G. M. 2025. Assessment of psychosocial adjustment and reduced initiative in children with myotonic dystrophy type 1: a pilot study on the reliability and clinical utility of a short parent-report questionnaire. *Eur J Paediatr Neurol*, 58, 27–33.
39. FOR DMD 2018. PARS-III: Psychosocial adjustment [Online]. Verfügbar unter: <https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/06/PARS-III-FOR-DMD.pdf>.
40. Lochmüller, H., Gonorazky, H., Nigro, E., Mah, J. K., Alemán, A., Yaworski, A., Oskoui, M., Sbrocchi, A. M., Selby, K., de Vera, A., McAdam, L., Gresko, E., Linden, A., Dutreix, C. & Hoffman, E. P. 2026. Results of a phase II open-label, multiple-dose study of vamorolone (VBP15-006) in 7- to < 18-year-old boys with duchenne muscular dystrophy. *J Neurol*, 273.
41. Registereintrag - CT 2021. A Phase II Open-Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys Ages 2 to <4 Years and 7 to <18 Years With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) - - NCT05185622 - VBP15-006. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185622>.
42. Registereintrag - EUCTR 2025. A phase II open-label, multiple dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of vamorolone in boys ages 2 to <4 years and 7 to <18 years - 2025-000201-16 - VBP15-006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2025-000201-16.
43. Mah, J. K., Gonorazky, H. D., Nigro, E., Lochmüller, H., Alemán, A., Yaworski, A., Oskoui, M., Sbrocchi, A. M., Selby, K. A., de Vera, A., Mathur, R., Gresko, E., Linden, A., Dutreix, C. & Hoffman, E. P. 2026. Vamorolone Safety, Pharmacokinetics, and Exploratory Efficacy in Duchenne Muscular Dystrophy: A Phase II, Nonrandomized, Multiple-Dose Study in 2-<4-Year-Old Boys. *Neurology*, 106, e218066.
44. Santhera Pharmaceuticals Inc 2022. VBP15-006 CLINICAL EVALUATOR MANUAL - TRiNDS CE Manual VBP15-006 - v2.0 16-Dec-2022 [unveröffentlicht].
45. Pearson 2006. Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition - VBP15-006 Study - Version V1.0 - Record Form [unveröffentlicht].
46. Connolly, A. M., Zaidman, C. M., Golumbek, P. T., Craddock, M. M., Flanigan, K. M., Kuntz, N. L., Finkel, R. S., McDonald, C. M., Iannaccone, S. T., Anand, P., Siener, C. A., Florence, J. M., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Johnson, L. B., Nicorici, A., Nelson, L. L. & Mendell, J. R. 2019. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 59, 650–7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medline

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"vamorolon"[tiab] OR "vamorolone"[tiab]	67
#2	"vbp15 compound"[Supplementary Concept] OR "vbp 15"[tiab] OR "vbp-15"[tiab] OR "vbp15"[tiab] OR "vb 15"[tiab] OR "vb-15"[tiab] OR "vb15"[tiab]	50
#3	"agamree"[tiab]	3
#4	#1 OR #2 OR #3	84

Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"vamorolon":ti,ab,kw OR "vamorolone":ti,ab,kw	29
#2	"vbp 15":ti,ab,kw OR "vbp-15":ti,ab,kw OR "vbp15":ti,ab,kw OR "vb 15":ti,ab,kw OR "vb-15":ti,ab,kw OR "vb15":ti,ab,kw	15
#3	"agamree":ti,ab,kw	0
#4	#1 OR #2 OR #3	30

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	30
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-63: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medline

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"vamorolon"[tiab] OR "vamorolone"[tiab]	67
#2	"vbp15 compound"[Supplementary Concept] OR "vbp 15"[tiab] OR "vbp-15"[tiab] OR "vbp15"[tiab] OR "vb 15"[tiab] OR "vb-15"[tiab] OR "vb15"[tiab]	50
#3	"agamree"[tiab]	3
#4	#1 OR #2 OR #3	84

Tabelle 4-64: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"vamorolon":ti,ab,kw OR "vamorolone":ti,ab,kw	29
#2	"vbp 15":ti,ab,kw OR "vbp-15":ti,ab,kw OR "vbp15":ti,ab,kw OR "vb 15":ti,ab,kw OR "vb-15":ti,ab,kw OR "vb15":ti,ab,kw	15
#3	"agamree":ti,ab,kw	0
#4	#1 OR #2 OR #3	30

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	30
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel Home | ClinicalTrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel Home | ClinicalTrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-65: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	AREA[InterventionSearch]("vamorolon" OR "vamorolone" OR "vbp 15" OR "vbp-15" OR "vbp15" OR "vb 15" OR "vb-15" OR "vb15" OR "agamree")
Treffer	13

Tabelle 4-66: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	"vamorolon" OR "vamorolone" OR "vbp 15" OR "vbp-15" OR "vbp15" OR "vb 15" OR "vb-15" OR "vb15" OR "agamree"

Treffer	6
---------	---

Tabelle 4-67: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	Contain all of these terms: Contain any of these terms: vamorolon, vamorolone, vbp15, agamree Dose not contain any of these terms:
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-68: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CT

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	AREA[InterventionSearch]("vamorolon" OR "vamorolone" OR "vbp 15" OR "vbp-15" OR "vbp15" OR "vb 15" OR "vb-15" OR "vb15" OR "agamree")
Treffer	13

Tabelle 4-69: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EUCTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	"vamorolon" OR "vamorolone" OR "vbp 15" OR "vbp-15" OR "vbp15" OR "vb 15" OR "vb-15" OR "vb15" OR "agamree"
Treffer	6

Tabelle 4-70: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CTIS

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.04.2026

Suchstrategie	Contain all of these terms: Contain any of these terms: vamorolone, vamorolon, vbp15, agamree Dose not contain any of these terms:
Treffer	3

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine relevanten Publikationen identifiziert.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Publikation im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-71: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (CT)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	NCT02415439	A Phase 1 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VBP15 in Healthy Adult Subjects	2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02415439	A1 - Patientenpopulation
2	NCT02760264	A Phase IIa Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760264	A1 - Patientenpopulation
3	NCT02760277	A Phase II Open-label, Multicenter Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760277	A1 - Patientenpopulation
4	NCT03038399	A 24-month Phase II Open-label, Multicenter Long-term Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03038399	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
5	NCT03439670	A Phase IIb Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo- and Active-controlled Study With Double-Blind Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Ambulant Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439670	A1 - Patientenpopulation
6	NCT03863119	An Open-Label, Expanded Access Protocol for Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Who Have Completed the Long-Term Extension (VBP15-LTE) or VBP15-004 or VBP15-006 Studies	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03863119	A5 - Studiendesign
7	NCT04348890	A Phase I/II Open-Label, Proof-of-Concept Study of Vamorolone in Children and Adolescents With Mild-Moderately Active Ulcerative Colitis	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04348890	A1 - Patientenpopulation
8	NCT05185622	A Phase II Open-Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys Ages 2 to <4 Years and 7 to <18 Years With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185622	A5 - Studiendesign
9	NCT05166109	A Phase II Pilot Trial of Vamorolone vs. Placebo for the Treatment of Becker Muscular Dystrophy	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05166109	A1 - Patientenpopulation
10	NCT06713135	An Open-label Study to Collect Safety and Effectiveness Information on Long-term Treatment With Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Who Have Completed Prior Studies With Vamorolone	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06713135	A5 - Studiendesign
11	NCT06689527	An Open-label, Single-arm Study to Evaluate the CYP3A4 Induction Potential of Vamorolone on the Pharmacokinetics of Midazolam (a Sensitive CYP3A4 Probe) in Healthy Subjects	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06689527	A1 - Patientenpopulation
12	NCT06649409	An Open-label, Randomized, 3-arm, Parallel-group, Positive- and Negative-arm Controlled Study to Evaluate the Mineralokortikoid Receptor Antagonism Effect of Vamorolone in Healthy Subjects	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06649409	A1 - Patientenpopulation
13	NCT06564974	Registry Study to Observe Long-term Safety of Vamorolone (AGAMREE®) in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06564974	A5 - Studiendesign

Tabelle 4-72: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (EUCTR)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	2016-004263-38	A Phase II Open-label, Multicenter Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004263-38	A1 - Patientenpopulation
2	2016-004262-26	A Phase IIa, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004262-26	A1 - Patientenpopulation
3	2017-003568-10	A 24-month Phase II Open-label, Multicenter Long-term Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003568-10	A1 - Patientenpopulation
4	2017-002704-27	A Phase IIb Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo- and Active-controlled Study with Double-Blind Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Ambulant Boys with Duchenne	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002704-27	A1 - Patientenpopulation
5	2022-000844-31	A Phase II Pilot Trial of Vamorolone vs. Placebo for the Treatment of Becker Muscular Dystrophy	2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000844-31	A1 - Patientenpopulation
6	2025-000201-16	A phase II open-label, multiple dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of vamorolone in boys ages 2 to <4 years and 7 to <18 yea	2025	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2025-000201-16	A5 - Studiendesign

Tabelle 4-73: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (CTIS)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	2024-512828-12-00	An open-label study to collect safety and effectiveness information on long-term treatment with vamorolone in boys with Duchenne Muscular Dystrophy who have completed prior studies with vamorolone (The GUARDIAN Study)	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512828-12-00?lang=en	A5 - Studiendesign
2	2024-513845-36-00	Evaluation of vamorolone CYP3A4 induction on midazolam (a sensitive CYP3A4 substrate) pharmacokinetics	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513845-36-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation
3	2024-512101-60-00	A study to learn how vamorolone affects the body, how safe it is and how it moves into, through and out of the body in healthy male participants	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512101-60-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-74: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (CT)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	NCT02415439	A Phase 1 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VBP15 in Healthy Adult Subjects	2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02415439	A1 - Patientenpopulation
2	NCT02760264	A Phase IIa Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760264	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
3	NCT02760277	A Phase II Open-label, Multicenter Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760277	A1 - Patientenpopulation
4	NCT03038399	A 24-month Phase II Open-label, Multicenter Long-term Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03038399	A1 - Patientenpopulation
5	NCT03439670	A Phase IIb Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo- and Active-controlled Study With Double-Blind Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Ambulant Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439670	A1 - Patientenpopulation
6	NCT03863119	An Open-Label, Expanded Access Protocol for Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Who Have Completed the Long-Term Extension (VBP15-LTE) or VBP15-004 or VBP15-006 Studies	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03863119	A5 - Studiendesign
7	NCT04348890	A Phase I/II Open-Label, Proof-of-Concept Study of Vamorolone in Children and Adolescents With Mild-Moderately Active Ulcerative Colitis	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04348890	A1 - Patientenpopulation
8	NCT05185622	A Phase II Open-Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys Ages 2 to <4 Years and 7 to <18 Years With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185622	eingeschlossen
9	NCT05166109	A Phase II Pilot Trial of Vamorolone vs. Placebo for the Treatment of Becker Muscular Dystrophy	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05166109	A1 - Patientenpopulation
10	NCT06713135	An Open-label Study to Collect Safety and Effectiveness Information on Long-term Treatment With Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Who Have Completed Prior Studies With Vamorolone	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06713135	A5 - Studiendesign
11	NCT06689527	An Open-label, Single-arm Study to Evaluate the CYP3A4 Induction Potential of Vamorolone on the Pharmacokinetics of Midazolam (a Sensitive CYP3A4 Probe) in Healthy Subjects	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06689527	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
12	NCT06649409	An Open-label, Randomized, 3-arm, Parallel-group, Positive- and Negative-arm Controlled Study to Evaluate the Mineralokortikoid Receptor Antagonism Effect of Vamorolone in Healthy Subjects	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06649409	A1 - Patientenpopulation
13	NCT06564974	Registry Study to Observe Long-term Safety of Vamorolone (AGAMREE®) in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06564974	A8 Studienstatus

Tabelle 4-75: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (EUCTR)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	2016-004263-38	A Phase II Open-label, Multicenter Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004263-38	A1 - Patientenpopulation
2	2016-004262-26	A Phase IIa, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004262-26	A1 - Patientenpopulation
3	2017-003568-10	A 24-month Phase II Open-label, Multicenter Long-term Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Vamorolone in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003568-10	A1 - Patientenpopulation
4	2017-002704-27	A Phase IIb Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo- and Active-controlled Study with Double-Blind Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Ambulant Boys with Duchenne	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002704-27	A1 - Patientenpopulation
5	2022-000844-31	A Phase II Pilot Trial of Vamorolone vs. Placebo for the Treatment of Becker Muscular Dystrophy	2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000844-31	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
6	2025-000201-16	A phase II open-label, multiple dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of vamorolone in boys ages 2 to <4 years and 7 to <18 yea	2025	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2025-000201-16	eingeschlossen

Tabelle 4-76: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ein- und Ausschluss (CTIS)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/Ausschluss
1	2024-512828-12-00	An open-label study to collect safety and effectiveness information on long-term treatment with vamorolone in boys with Duchenne Muscular Dystrophy who have completed prior studies with vamorolone (The GUARDIAN Study)	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512828-12-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation
2	2024-513845-36-00	Evaluation of vamorolone CYP3A4 induction on midazolam (a sensitive CYP3A4 substrate) pharmacokinetics	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513845-36-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation
3	2024-512101-60-00	A study to learn how vamorolone affects the body, how safe it is and how it moves into, through and out of the body in healthy male participants	2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512101-60-00?lang=en	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VBP15-006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Insgesamt wurden 54 Teilnehmer eingeschlossen, 20 (steroidnaiv) in der hier relevanten Altersgruppe 2 – < 4 Jahre, sowie 34 in der Altersgruppe 7 - < 18 Jahre, davon 12 Glukokortikoid unbehandelt und 22 behandelt (siehe <i>Amendment 2</i>). Die Studie umfasste eine fünfwöchige Vorbehandlungs-Screening-Phase. Einschlusskriterien: Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Probanden alle folgenden Kriterien erfüllen. 1. Die Eltern oder Erziehungsberechtigte der Teilnehmer hatten vor Studienbeginn eine schriftliche Einwilligung und, wo zutreffend, eine Genehmigung gemäß dem Health Insurance Portability and Accountability Act erteilt. Die Teilnehmer wurden gebeten, je nach lokalen Vorgaben schriftliche oder mündliche Zustimmung zu geben. 2. Bei den Teilnehmern wurde eine zentral bestätigte (durch den/die zentrale(n) genetische(n) Berater von TRiNDS) Diagnose von DMD gestellt, definiert als: • Dystrophin-Immunfluoreszenz und/oder Immunoblot zeigen vollständigen Dystrophinmangel und klinisches Bild, das mit typischer DMD übereinstimmt, oder • Identifizierbare Mutation innerhalb des DMD-Gens (Deletion/Duplikation eines oder mehrerer Exons), bei der der Leserahmen als 'out-of-frame' vorhergesagt werden konnte und das klinische Bild mit typischer DMD übereinstimmt, oder • Vollständige Sequenzierung des Dystrophin-Gens, die eine Veränderung (Punktmutation, Duplikation, sonstiges) zeigt, von der erwartet wurde, dass sie die Produktion des Dystrophin-Proteins verhindert (d. h. Nonsense-Mutation, Deletion/Duplikation, die zu einem nachgeschalteten Stoppcodon führt), mit einem klinischen Bild, das mit typischer DMD übereinstimmt. 3. Der Teilnehmer war männlich, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 2 – < 4 oder 7 bis < 18 Jahre alt. 4. Wenn der Teilnehmer 7 – < 18 Jahre alt war und Standard-Kortikosteroide zur Behandlung von DMD einnahm, sollten diese mindestens 3 Monate vor der Studienbeginn in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gleichbleibender Dosis eingenommen und bis zum Datum des Baseline Tag -1-Besuchs weiterhin die gleiche Dosis beibehalten werden. [Anmerkung: Inhalierte und/oder topische Kortikosteroide waren erlaubt, wenn die letzte Anwendung mindestens 4 Wochen vor der Teilnahme erfolgte oder bei gleichbleibender Dosis, die mindestens 4 Wochen vor der Teilnahme begann und voraussichtlich während der gesamten Studiendauer mit gleicher Dosis verwendet werden sollte.] 5. Wenn der Teilnehmer 7 – < 18 Jahre alt war und nicht mit Standard-Kortikosteroiden behandelt wurde, hatte der Teilnehmer mindestens 3 Monate vor der Einschreibung keine oralen Kortikosteroide oder andere orale immunsuppressive Medikamente erhalten. [Anmerkung: Inhalierte und/oder topische Kortikosteroide waren erlaubt, wenn die letzte Anwendung mindestens 4 Wochen vor der Teilnahme erfolgte oder bei gleichbleibender Dosis, die mindestens 4 Wochen vor der Teilnahme begann und voraussichtlich während der gesamten Studiendauer mit gleicher Dosis verwendet werden sollte.] 6. Die Ergebnisse der klinischen Labortests lagen bei der Screening-Untersuchung im Normbereich oder waren, falls sie abnormal waren, nach Ansicht des Prüfarztes klinisch nicht signifikant. [Anmerkung: Serum-Gamma-Glutamyltransferase, Kreatinin und Gesamtbilirubin mussten bei der Voruntersuchung alle gleich oder unterhalb der Obergrenze des Normalbereichs liegen. Ein abnormaler Vitamin-D-Spiegel, der als klinisch signifikant angesehen wurde, schloss einen Probanden nicht von der Teilnahme aus.]. 7. Teilnehmer wies Anzeichen einer Windpockenimmunität auf, die wie folgt festgestellt wurde: • Das Vorhandensein von Immunglobulin (Ig)-G-Antikörpern gegen Varizelle, dokumentiert durch ein positives Testergebnis des örtlichen Labors aus Blut, das während des Screening-Zeitraums entnommen wurde, oder • Bei der Voruntersuchung vorgelegte Unterlagen, aus denen hervorgeht, dass der Proband zwei Dosen Varizellen-Impfstoff erhalten hat, mit oder ohne serologischen Nachweis der Immunität; die zweite der beiden Impfungen muss mindestens 14 Tage vor der Zuweisung zur Dosierungsgruppe verabreicht worden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sein. 8. Teilnehmer und Eltern/Erziehungsberechtigte waren bereit und in der Lage, die geplanten Besuche, den Studienplan für die Medikamentenverabreichung und die Studienverfahren einzuhalten. Ausschlusskriterien: Probanden, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen. 1. Aktuelle oder frühere schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Diabetes mellitus oder Immunsuppression 2. Aktuelle oder in der Vorgeschichte bestehende chronische systemische Pilz- oder Virusinfektionen. 3. Die Anwendung von Mineralokortikoid-Rezeptor-Wirkstoffen wie Spironolacton, Eplerenon, Canrenon (Kaliumcanrenoat), Prorenenon (Kaliumprorenoat) oder Mexrenon (Kaliummexrenat) innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss. 4. Vorgeschichte eines primären Hyperaldosteronismus. 5. Es lagen Hinweise auf eine symptomatische Kardiomyopathie vor [Anmerkung: Eine asymptomatische Herzanomalie bei der Untersuchung schloss war kein Ausschlusskriterium] 6. Wenn der Teilnehmer 2 – < 4 Jahre war und aktuelle oder vorausgegangene Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva vorlagen [Anmerkung: Frühere vorübergehende Anwendung oraler Kortikosteroide oder anderer oraler immunsuppressiver Medikamente für nicht länger als einen Monat kumulativ, mit der letzten Anwendung mindestens 3 Monate vor der Einschreibung, wurde im Einzelfall für die Berechtigung geprüft, sofern sie wegen Intoleranz nicht eingestellt wurde. Inhalierte und/oder topische Kortikosteroide waren erlaubt, wenn die letzte Anwendung mindestens 4 Wochen vor der Teilnahme erfolgte oder bei gleichbleibender Dosis, die mindestens 4 Wochen vor der Teilnahme begann und voraussichtlich während der gesamten Studiendauer mit gleicher Dosis verwendet werden sollte]. 7. Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder einem seiner Bestandteile. 8. Anwendung von Idebenon innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss. 9. Schwere Verhaltens- oder kognitive Störungen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die nach Einschätzung des Prüfers eine Teilnahme an der Studie ausschlossen. 10. Frühere oder bestehende Erkrankungen, anamnestische Angaben, körperliche Befunde oder Laborauffälligkeiten, die nach Einschätzung des Prüfers die Sicherheit beeinflussen konnten, die korrekte Durchführung von Behandlung und Follow-up als unwahrscheinlich erscheinen ließen oder die Beurteilung der Studienergebnisse beeinträchtigten. 11. Einnahme (oder Einnahme innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss) von pflanzlichen Heilmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln, die die Muskelkraft und -funktion beeinflussen konnten (z. B. Coenzym Q10, Kreatin usw.). 12. Einnahme (oder Einnahme innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss) von Medikamenten, die bei DMD indiziert sind, einschließlich Exondys51 und Translarna. 13. Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffs innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. 14. Einnahme eines anderen Prüfpräparats zum Zeitpunkt des Screenings oder innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss. 15. Frühere Teilnahme an der Studie VBP15-006 oder einer anderen Vamorolon-Studie. Kriterien für Therapie- oder Studienabbruch: • Mangelnde Kooperation oder Non-Compliance des Erziehungsberechtigten, einschließlich Nichterscheinen zu Studienvisiten • Schwierigkeiten bei der Gewinnung von Blutproben für das Sicherheitsmonitoring • Auftreten eines nicht beherrschbaren oder nicht tolerierbaren UE oder SUE, das nach Einschätzung des Prüfarztes möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand und die Gesundheit des Patienten gefährden konnte • Jeder andere Grund, der die Patientensicherheit oder die Integrität der Studiendaten betraf Darüber hinaus konnten Erziehungsberechtigte die Einwilligung zur Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Die Studie wurde an fünf qualifizierten Studienzentren in Kanada durchgeführt. <i>Protokolländerungen während der Studie:</i> <i>Amendment 2 (09. Februar 2023):</i> Hinzufügung einer neuen Alterssubgruppe (12 – < 18 Jahre) mit 10 zusätzlichen Kortikosteroid-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		behandelten Patienten (6 mg/kg).
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	- Vamorolon wurde allen Patienten einmal täglich über 12 Wochen verabreicht, von Studientag 1 bis zur Woche-12-Visite - Die Suspension wurde oral mittels einer volumetrischen Spritze verabreicht - Nach Verabreichung wurde die Spritze einmal mit Wasser gefüllt und das Wasser oral verabreicht; anschließend trank der Patient ca. 50 mL Wasser, um die vollständige Einnahme sicherzustellen - Die tägliche Dosis wurde morgens mit dem Frühstück eingenommen - An den Studienvisiten (Tag 1, Woche 2, Woche 12) mussten die Patienten nüchtern erscheinen und das Frühstück innerhalb von 30 Minuten vor der Verabreichung im Studienzentrum einnehmen Darreichungsform: Orale Suspension, 4,0 g/100 mL (4,0 % w/w, Orangengeschmack) Dosisstufen: 2 mg/kg/Tag oder 6 mg/kg/Tag Jeweils 10 Teilnehmer der Altersgruppe 2 – < 4 Jahre erhielten 2 mg/kg bzw. 6 mg/kg. Jeweils 12 Teilnehmer der Altersgruppe 7 – < 18 Jahre erhielten 2 mg/kg bzw. 6 mg/kg. Zuerst wurde eine PK- und Sicherheitsbewertung in den ersten 6 Studienteilnehmern beider 2 mg/kg Gruppen durchgeführt (PK/Safety Run-in Kohorte). <i>Protokolländerungen während der Studie:</i> <i>Amendment 2 (09. Februar 2023):</i> Hinzufügung einer neuen Alterssubgruppe (12 – < 18 Jahre) mit 10 zusätzlichen Kortikosteroid-behandelten Patienten (6 mg/kg). Aktualisierung der Dosierungsempfehlung für Kinder ≥ 50 kg (Obergrenze 300 mg bei 6 mg/kg, 100 mg bei 2 mg/kg)
5	Studienziel	Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und explorativen Wirksamkeit von Vamorolon bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD).
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Primäres Ziel Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von oral verabreichtem Vamorolon in täglichen Dosen von 2 und 6 mg/kg über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren.

		Sekundäre Ziele 1. Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von oral verabreichtem Vamorolon bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren mit DMD. 2. Bestätigung der Vamorolon-Exposition bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren mit DMD unter 2 und 6 mg/kg sowie gegebenenfalls Dosisanpassung, um vergleichbare Flächen unter AUC über den gesamten pädiatrischen Altersbereich zu erzielen. Explorative Ziele • Vergleich der Wirksamkeit von oral verabreichtem Vamorolon in täglichen Dosen von 2 und 6 mg/kg über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten, gemessen anhand der Wirkung auf die Muskelfunktion, bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren mit DMD. • Bewertung der Wirkung von oral verabreichtem Vamorolon in täglichen Dosen von 2 und 6 mg/kg über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten auf Verhalten und Neuropsychologie bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren mit DMD. • Bewertung der Wirkung von oral verabreichtem Vamorolon in täglichen Dosen von 2 und 6 mg/kg über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten auf die körperliche Funktionsfähigkeit bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren mit DMD. • Bewertung der Anwendungsfreundlichkeit von Vamorolon bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren mit DMD sowie der Akzeptanz der Studienmedikation bei Jungen im Alter von 7 – < 18 Jahren mit DMD unter täglichen oralen Dosen von 2 und 6 mg/kg. • Untersuchung der Wirkung von oral verabreichtem Vamorolon in täglichen Dosen von 2 und 6 mg/kg über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten auf pharmakodynamische (PD) Biomarker der Sicherheit und Wirksamkeit bei Jungen im Alter von 2 – < 4 Jahren und 7 – < 18 Jahren mit DMD. Das gesamte Studienpersonal wurde vor Studienbeginn im Protokoll geschult, und die Schulungen wurden dokumentiert. Vor Einschluss des ersten Probanden fand ein Prüfertreffen statt, um klinische Verfahren zu standardisieren, und alle Zentren erhielten einen vollständigen Initiierungsbesuch. Spezifische Erhebungsinstrumente: • Bayley-III Gross Motor Scale: Vollständige Anweisungen zur Durchführung und Bewertung
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden im Clinical Evaluator Manual bereitgestellt • Performance of Upper Limb: Ebenfalls im Clinical Evaluator Manual dokumentiert; Ergebnisse wurden im Quelldokument und im eCRF erfasst • PARS-III: Von Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllt; in allen Primärsprachen der Studienzentren verfügbar • PODCI: Von Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllt • Vamorolon-Plasmakonzentrationen: Mittels validiertem LC-MS/MS-Assay gemessen (untere Quantifizierungsgrenze 2 ng/mL, obere 2000 ng/mL)
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Die Studie VBP15-006 war nach 12 Wochen beendet. Die Teilnehmer erhielten im Anschluss die Möglich im Rahmen des EAP die Vamorolon-Behandlung fortzusetzen (laufend). Insgesamt wurden jeweils 20 Jungen mit DMD im Alter von 2 – < 4 Jahren in der Studie VBP15-006 behandelt. Alle haben die Studie abgeschlossen und 19 sind in das EAP übergegangen. Zuerst wurde eine PK- und Sicherheitsbewertung der ersten 6 Studienteilnehmer der 2 mg/kg Gruppe durchgeführt (PK/Safety Run-in Kohorte). Es wurden 34 Jungen in der Altersgruppe 7 – < 18 Jahre wurden in der Studie VBP15-006 behandelt. Davon sind alle in das EAP übergegangen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine einarmige Studie, eine Randomisierung erfolgte daher nicht. Geplant waren etwa 54 Teilnehmende in die Studie einzuschließen stratifiziert zum einen nach Alter in zwei Kohorten und zum anderen in Kohorte zwei nach der Kortikosteroid-Vorbehandlung: • 20 (steroidnaiv) in der hier relevanten Altersgruppe 2 – < 4 Jahre • 34 in der Altersgruppe 7 – < 18 Jahre ○ davon 12 Corticosteroid unbehandelt ○ 22 behandelt (nach <i>Amendment 2</i>) <i>Protokolländerungen während der Studie:</i> <i>Amendment 2 (09. Februar 2023):</i> Hinzufügung einer neuen Alterssubgruppe (12 – < 18 Jahre) mit 10 zusätzlichen Kortikosteroid-behandelten Patienten (6 mg/kg).
9	Verblindung	Unverblindet, da es sich um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Methode)	
11	Statistische Methoden	Die statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Alle Messungen wurden entsprechend der Art der Verteilung analysiert, und deskriptive Statistiken werden nach Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt dargestellt. Die deskriptiven Statistiken für kontinuierliche Variablen umfassen die Anzahl der Beobachtungen (n), MW, SD, Q1, Median, Q3, Minimum und Maximum. Die deskriptiven Statistiken für kategoriale Variablen umfassen absolute Häufigkeiten und relative Häufigkeiten (Prozentsätze). Der Baseline-Messwert ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Diese Studie beinhaltet keine formale statistische Testung, daher werden keine p-Werte zur Prüfung statistischer Hypothesen präsentiert. <u>Pharmakokinetische Analyse</u> Das PK-Set wurde für Übersichtstabellen, Abbildungen und Analysen der PK-Parameter verwendet. Die Prä- und Postdosis-Plasmakonzentrationsmessungen von Vamorolon an Tag 1 und Woche 2 wurden nach Altersgruppe, Dosisstufe und Kortikosteroid-Behandlung bei Studieneintritt (nur Alter 7 – < 18 Jahre) erhoben. Die PK-Datenanalysen wurden mit den Statistiksoftwareprogrammen SAS® und Phoenix™ WinNonlin® durchgeführt.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-5
13	Rekrutierung	Die Rekrutierung erfolgte an 5 Studienzentren in Kanada im Zeitraum vom 21. März 2022 bis 17. Juni 2024. Insgesamt wurden 57 Probanden gescreent, von denen 54 einer Behandlungsgruppe zugewiesen und behandelt wurden. Drei Probanden erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Es gab keine vorzeitigen Studienabbrüche. Die Einschreibung erfolgte zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung durch die Eltern/Erziehungsberechtigten.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die Studie VBP15-006 war eine offene (open-label) Studie ohne Randomisierung. Die Zuteilung zu den Dosisgruppen erfolgte sequenziell. Die Entscheidung, mit der Einschreibung in die 6 mg/kg-Gruppe fortzufahren, basierte auf PK- und Sicherheitsdaten der ersten 6 Probanden (PK/Safety Run-in Kohorte). Für die Kohorte der 2 –< 4-jährigen: • Zuerst wurden ca. 10 Teilnehmer in die 2 mg/kg-Gruppe eingeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Danach wurden ca. 10 Teilnehmer in die 6 mg/kg-Gruppe eingeschlossen
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Alle 54 behandelten Studienteilnehmer haben die 12-wöchige Behandlungsperiode abgeschlossen. Es gab keine vorzeitigen Studienabbrüche. Alle Teilnehmer wurden in das Safety Set und das PK Set aufgenommen.
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

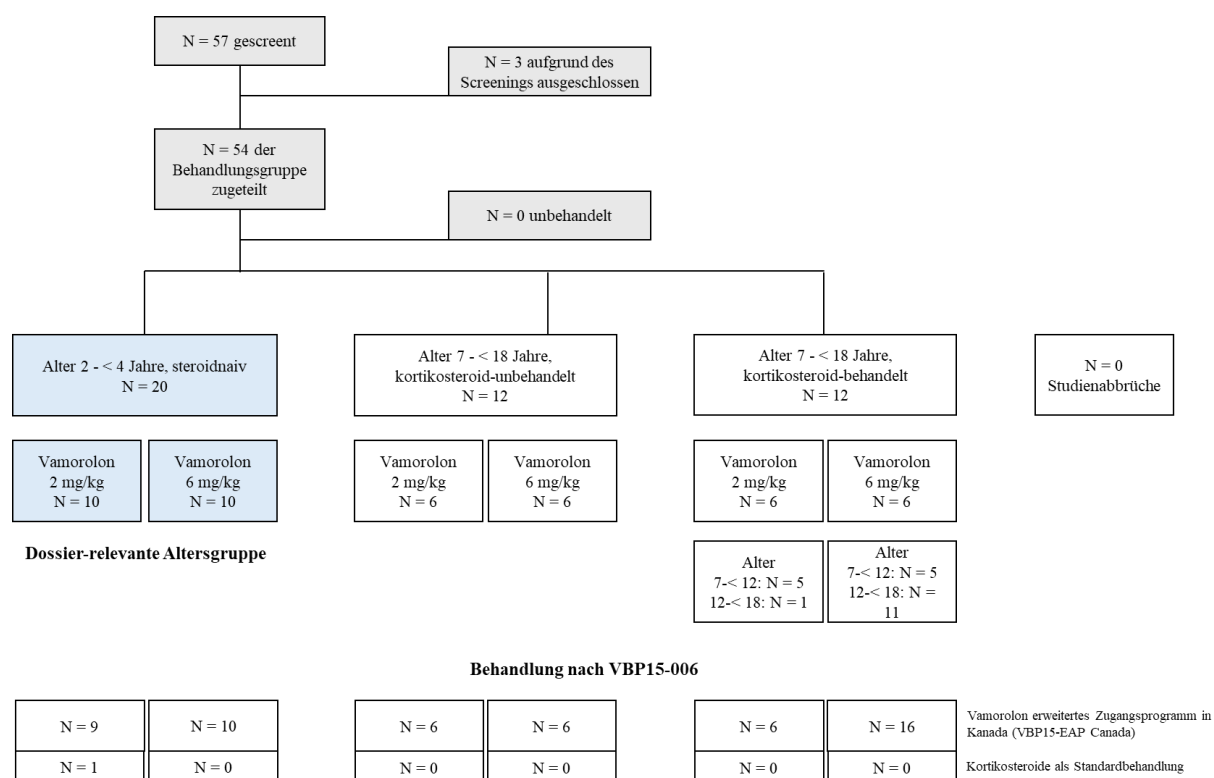


Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie VBP15-006

Quelle: Die Abbildung wurde dem CSR entnommen und übersetzt [2].

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VBP15-006

Studie: VBP15-006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR	A
SAP	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium: Nicht randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Nicht zutreffend**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Nicht zutreffend**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Offene Studie

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Für nicht-randomisierte Studien nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Für nicht randomisierte Studien nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Bayley-III****5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Offene Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Für nicht randomisierte Studien nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PODCI**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Offene Studie

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Für nicht randomisierte Studien nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PARS-III**13. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Offene Studie

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Für nicht randomisierte Studien nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation und Akzeptanz der Studienmedikation****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Für nicht randomisierte Studien nicht zutreffend.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Gegebenenfalls prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
