

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: Duchenne-Muskeldystrophie
bei Patienten im Alter ≥ 2 bis < 4 Jahren

Datum der Veröffentlichung: 15. September 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	7
2.3 Endpunkte	11
2.3.1 Mortalität.....	11
2.3.2 Morbidität.....	12
2.3.3 Lebensqualität	14
2.3.4 Sicherheit	16
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	19
2.4 Statistische Methoden.....	20
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	20
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	21
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	21
3.2 Mortalität	22
3.3 Morbidität	23
3.4 Lebensqualität.....	25
3.5 Sicherheit	25
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	29
4.1 Design und Methodik der Studie.....	29
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	30
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	31
4.4 Mortalität	31
4.5 Morbidität	31
4.6 Lebensqualität.....	31
4.7 Sicherheit	31
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	34
Referenzen	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie VBP15-006.....	7
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der Studie VBP15-006.....	10
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie VBP15-006.....	11
Tabelle 5:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie VBP15-006	19
Tabelle 6:	Allgemeine Angaben; Studie VBP15-006, Sicherheitspopulation.....	21
Tabelle 7:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie VBP15-006, Sicherheitspopulation.....	21
Tabelle 8:	Ergebnisse zur Grobmotorik-Skala der Bayley-III (ergänzend dargestellt); Studie VBP15-006, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt).....	23
Tabelle 9:	Ergebnisse zur körperlichen Funktionsfähigkeit (PODCI) (ergänzend dargestellt); Studie VBP15-006, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt).....	23
Tabelle 10:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie VBP15-006 (finaler Datenschnitt) und VBP15-EAP (ergänzend dargestellt; Datenschnitt: 01.06.2025), Sicherheitspopulation	25
Tabelle 11:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie VBP15-006 (finaler Datenschnitt) und VBP15-EAP (ergänzend dargestellt; Datenschnitt: 01.06.2025), Sicherheitspopulation	26
Tabelle 12:	Ergebnisse zu Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score); Studie VBP15-006 (finaler Datenschnitt); Sicherheitspopulation.....	28
Tabelle 13:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie VBP15-006	34

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bayley-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition
BMI	Body-Mass-Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMD	Duchenne-Muskeldystrophie
EAP	Expanded Access Program
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PARS-III	Personal Adjustment and Role Skills scale III
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
POSNA	Pediatric Orthopedic Society of North America
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des GBA

Hintergrund

Vamorolon ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der GBA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den GBA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den GBA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der GBA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des GBA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon zieht der GBA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vamorolon in seiner Sitzung am 8. September 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Juni 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. September 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des GBA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der GBA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Vamorolon (AGAMREE®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der GBA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [17]:

Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 2 Jahren.

Es handelt sich um eine Anwendungserweiterung für Patienten im Alter ≥ 2 bis < 4 Jahren.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich. [17]

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

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
VBP15-006 ¹⁾²⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [6].

²⁾ An die Studie VBP15-006 schließt sich das EAP an. Die Daten zu sicherheitsrelevanten Endpunkten wurden vom pU ergänzend in Modul 4 [18] dargestellt und werden auch für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EAP: Expanded Access Program; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Der Interventionsarm „Vamorolon 2 mg/kg“ wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da es sich hierbei nicht um die Standarddosis gemäß Fachinformation handelt.

Zur Nutzenbewertung für Vamorolon herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Vamorolon [18]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll, statistischem Analyseplan (SAP) und „Clinical Evaluator Manual“ der Studie VBP15-006 [13, 14, 15, 16]
- Protokoll und Extrapolationsbericht des VBP15-EAP [12, 19]
- Fachinformation zu Vamorolon [17]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Vamorolon im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie VBP15-006. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 bis Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie VBP15-006

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Studiendesign • Einarmige, unverblindete Phase-II-Studie mit zwei Dosierungen Vamorolon (2 mg/kg und 6 mg/kg). • Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon bei Glukokortikoid-naiven Jungen im Alter von 2 bis < 4 Jahren sowie Glukokortikoid-vorbehandelte und aktuell nicht mit Glukokortikoiden behandelte Jungen im Alter von 7 bis < 18 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD). • Die Zuteilung zu den Dosisgruppen erfolgte sequenziell: Zuerst wurden 10 Jungen in die Gruppe mit 2 mg/kg und danach 10 Jungen in die Gruppe mit 6 mg/kg eingeschlossen.

Charakteristikum	Beschreibung
	Studienablauf • Screeningphase (Tag -33 bis Tag-2) • Vorbehandlungsphase Baseline (-1 Tag) • Behandlungsphase (12 Wochen) • Taperingphase (bis zu 8 Wochen): Bei Jungen, die nicht direkt auf eine Vamorolon-Behandlung oder eine Standardtherapie mit Glukokortikoiden umgestellt werden, wurde die Dosis über 4 Wochen ausgeschlichen. • Nach Beendigung der 3-monatigen Behandlungsphase erhielten die Jungen die Möglichkeit Vamorolon im Rahmen eines erweiterten Zugangs- oder Compassionate-Use-Programms (VBP15-EAP) zu erhalten, oder auf eine Standardtherapie für DMD umzustellen (die Glukokortikoide umfassen konnte).¹⁾ Für die Nutzenbewertung sind nur die 2- bis < 4-jährigen Jungen in der Dosierung mit 6 mg/kg relevant.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Zentral bestätigte Diagnose von DMD, 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 Stopcodon führt), mit einem klinischen Bild, das mit typischer DMD übereinstimmt. • Männlich, Alter von 2 bis < 4 Jahre. • 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.²⁾ • Anzeichen einer Windpockenimmunität: ◦ Vorhandensein von Immunglobulin-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 Patient 2 Dosen Varizellen-Impfstoff erhalten hat, mit oder ohne serologischen Nachweis der Immunität; die zweite der beiden Impfungen muss mind. 14 Tage vor der Zuweisung zur Dosierungsgruppe verabreicht worden sein. Wesentliche Ausschlusskriterien • Aktuelle oder frühere schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Diabetes mellitus oder Immunsuppression. • Aktuelle oder in der Vorgeschichte bestehende chronische systemische Pilz- oder Virusinfektionen. • Die Anwendung von Mineralokortikoidrezeptor-Wirkstoffen wie Spironolacton, Eplerenon, Canrenon (Kaliumcanrenoat), Prorenon (Kaliumprorenoat) oder Mexrenon (Kaliummexrenoat) innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss. • Vorgeschichte eines primären Hyperaldosteronismus. • Es lagen Hinweise auf eine symptomatische Kardiomyopathie vor.³⁾ • Wenn der Teilnehmer 2 bis < 4 Jahre alt war und aktuelle oder vorausgegangene Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva vorlagen⁴⁾. • Anwendung von Idebenon innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss.

Charakteristikum	Beschreibung
	• Schwere Verhaltens- oder kognitive Störungen, die nach Einschätzung des Prüfers eine Teilnahme an der Studie ausschlossen. • 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. • Einnahme (oder Einnahme innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss) von Medikamenten, die bei DMD indiziert sind, einschließlich Exondys51 und Translarna. • Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffs innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. • 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.).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 57 Eingeschlossen: N = 54 (Gesamtpopulation) → davon 2 bis < 4 Jahre, steroidnaiv: N = 20 Intervention: 6 mg/kg (= FI-konform): N = 10 2 mg/kg: N = 10
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren Fünf Studienzentren in Kanada. Studienzeitraum • Erste Person, erste Visite: 21.03.2022 • Letzte Person, letzte Visite: 17.06.2024
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Sicherheit (UE und SUE, Körpergröße, Körpergewicht, BMI z-Score, Vitalparameter, körperliche Untersuchung, cushingoide Merkmale, Laborparameter, Augenuntersuchung) Sekundäre Endpunkte Pharmakokinetik Explorative Endpunkte • Bayley-III – Grobmotorik-Skala • PARS-III • Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) • Anwendungsfreundlichkeit

¹⁾ Patienten, die die Studie VBP15-006 abschlossen und direkt in das EAP aufgenommen wurden oder direkt auf eine Standardtherapie mit Glukokortikoiden übergangen, mussten ihre Vamorolon-Dosis nicht ausschleichen.

²⁾ 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 Patienten nicht von der Teilnahme aus.

³⁾ Eine asymptomatische Herzanomalie bei der Untersuchung war kein Ausschlusskriterium.

⁴⁾ Eine frühere, vorübergehende Anwendung oraler Kortikosteroide oder anderer oraler immunsuppressiver Medikamente für maximal einen Monat, wobei die letzte Anwendung mind. 3 Monate vor der Aufnahme in die Studie liegen musste, wurde im Einzelfall auf Berechtigung geprüft, sofern die Anwendung nicht wegen einer Unverträglichkeit abgebrochen wurde.

Abkürzungen: Bayley-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; BMI: Body-Mass-Index; DMD: Duchenne-Muskeldystrophie; EAP: Expanded Access Program; FI: Fachinformation; PARS-III: Personal Adjustment and Role Skills scale III; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 14.10.2021 vorgenommen (Amendment 1: 14.04.2022; Amendment 2: 09.02.2023; Amendment 3: 11.04.2023). Diese erfolgten nach dem Einschluss der ersten Studienperson am 21.03.2022. Für die Nutzenbewertung sind die Protokolländerungen nicht relevant.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie VBP15-006

Intervention
Vamorolon • Dosierung: 6 mg/kg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg, hergestellt aus einer 40mg/ml-Suspension. • Orale Einnahme (Suspension) mittels einer volumetrischen Spritze. • Nach Verabreichung wird die Spritze einmal mit Wasser gefüllt und das Wasser oral verabreicht; anschließend trinkt der Patient ca. 50 ml Wasser, um die vollständige Einnahme sicherzustellen. • Tägliche Dosis wird morgens mit dem Frühstück eingenommen, ungefähr zur gleichen Uhrzeit, unter Aufsicht der Erziehungsberechtigten bzw. Studienpersonal. • Dauer: 12 Wochen, von Studientag 1 bis zur Visite in Woche 12.
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Mineralokortikoidrezeptor-Wirkstoffe wie Spironolacton, Eplerenon, Canrenon (Kaliumcanrenoat), Prorenon (Kaliumprorenoat) und Mexrenon (Kaliummexrenoat)¹⁾. • Orale Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva. Patienten in der Altersgruppe von 2 bis < 4 Jahren, die zuvor mit oralen Immunsuppressiva behandelt wurden, sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen²⁾. • Idebenon: Die Einnahme muss mind. 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie eingestellt werden. • Attenuierter Lebendimpfstoff: Die Anwendung muss innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments und für die Dauer der Teilnahme an der Studie vermieden werden. • Jegliche anderen Prüfpräparate als Vamorolon sowie Medikamente zur Behandlung von DMD, einschließlich Exondys51 und Translarna: Die Einnahme muss mind. 3 Monate vor der Aufnahme in die Studie eingestellt werden. • Alle zugelassenen Medikamente oder pflanzlichen Heilmittel, die die Stärke bzw. Funktionalität beeinträchtigen können (einschließlich, jedoch nicht eingeschränkt auf Coenzym Q10 und Kreatin): 4 Wochen vorher. • Vamorolon sollte nur mit Vorsicht mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, eingesetzt werden.
Erlaubte Begleitmedikation • Wenn möglich sollte jede verschreibungspflichtige und verschreibungsfreie Medikation nicht während der Studie eingesetzt werden. • Begleitmedikation, außer die oben beschriebene nicht-erlaubte Begleitmedikation, war erlaubt. • Im Falle einer Erkrankung, einer Verletzung oder eines chirurgischen Eingriffs konnte eine „Stressdosierung“ von Hydrocortison (oder Prednison) verabreicht werden. • Ein Vitamin-D-Mangel oder eine Vitamin-D-Unterversorgung (d. h. eine Serumkonzentration von 25[OH]D < 20 ng/ml [50 nmol/l]) wird mit hochdosierten Vitamin-D-Präparaten gemäß den lokalen Richtlinien behandelt.

¹⁾ Die Einnahme muss mind. 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie eingestellt werden.

²⁾ Eine vorübergehende Einnahme von oralen Glukokortikoiden oder anderen oralen Immunsuppressiva über einen Zeitraum von maximal einem Monat in der Vergangenheit, wird im Einzelfall bei der Eignungsprüfung berücksichtigt, sofern die letzte Einnahme mind. 3 Monate vor der Aufnahme in die Studie erfolgte und die Einnahme nicht aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wurde.

Abkürzungen: CYP: Cytochrom P450; DMD: Duchenne-Muskeldystrophie.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie VBP15-006

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Bayley-III – Grobmotorik-Skala	Morbidität	Ja	Ergänzend
Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)		Ja	Ergänzend
PARS-III	Lebensqualität	Ja	Nein
Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse ¹⁾	Sicherheit	Ja	Ja
Körpergröße (z-Score) ¹⁾		Ja	Ja
Körpergewicht (z-Score) ¹⁾		Ja	Ja
BMI (z-Score) ¹⁾		Ja	Nein

¹⁾ Primärer Endpunkt.

Abkürzungen: Bayley-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; BMI: Body-Mass-Index; PARS-III: Personal Adjustment and Role Skills scale III; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden kontinuierlich vom Zeitpunkt des Einverständnisses bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung der Todesfälle wird als valide angesehen.

2.3.2 Morbidität

Bayley-III – Grobmotorik-Skala

Der Endpunkt „Bayley-III – Grobmotorik-Skala“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Validierung ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die „Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition“ (Bayley-III) ist eine standardisierte, normenbezogene Beurteilung von Entwicklungsfunktionen bei Säuglingen und Kleinkindern bis 42 Monate (3,5 Jahre). Das Instrument besteht insgesamt aus 602 Items bzw. Tests und ist unterteilt in 5 Bereiche: kognitives, sprachliches, motorisches, sozial-emotionales und adaptives Verhalten. Es werden Werte pro Domäne berechnet, ohne Gewichtung einzelner Items oder Skalen. Höhere Werte weisen auf einen besseren Entwicklungsstand hin.

In der Studie VBP15-006 wurde nur die Grobmotorik-Skala mit 72 Items eingesetzt [11]. Diese Skala beurteilt die Bewegungen der Gliedmaßen und des Rumpfes, statische Körperhaltungen (z. B. Sitzen, Stehen), dynamische Bewegungen einschließlich Fortbewegung und Koordination, Gleichgewicht sowie die motorische Planung. Eine vollständige Anleitung zur Durchführung und Auswertung der Grobmotorik-Skala der Bayley-III wurde den Studienzentren vor Studienbeginn zur Verfügung gestellt. Dem Manual zufolge sollte zuerst die Grobmotorik-Skala erhoben werden, gefolgt von der Messung der Körpergröße [14].

Laut Modul 4 wurden in der Studie die standardisierten Grobmotorik-Skalenwerte verwendet, die einen Mittelwert von 10 und eine Standardabweichung von 3 aufweisen; Werte von 7 bis 13 gelten als altersgerecht [18]. Gemäß „Clinical Evaluator Manual“ wurde für Kinder, die älter als 42 Monate waren, als Startpunkt die Altersgruppe der 39–42 Monate alten Vergleichsgruppe verwendet [14]. Das Verfahren zur Ermittlung des basalen Funktionsniveaus sollte dann gemäß der Beschreibung im Handbuch befolgt werden. Dieses liegt jedoch nicht vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Bayley-III ist geeignet zur Untersuchung des Entwicklungsniveaus von Kindern im Alter bis 42 Monate (3,5 Jahre). In der Studie VBP15-006 wurde die Grobmotorik-Skala der Bayley-III jedoch auch bei Kindern bis 4 Jahre eingesetzt. Gemäß Post-hoc-Analysen des pU waren 8 der 10 Kinder älter als 3,5 Jahre [13]. Zudem wird nur die Grobmotorik-Skala, nicht aber die Feinmotorik-Skala in der Studie eingesetzt. Der pU begründet dies damit, dass die Defizite in der Grobmotorik bei an DMD erkrankten Personen stärker ausgeprägt sind als in der Feinmotorik [3].

Patientenrelevanz

Eine gestörte Entwicklung der Grobmotorik ist Teil der Krankheitssymptomatik von DMD [2, 3, 10]. Eine Veränderung dieser Symptomatik im Sinne einer verbesserten motorischen Entwicklung wird als patientenrelevant erachtet.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Bayley-III – Grobmotorik-Skala“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und die Validierung des Endpunkts ist auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar.

Jedoch ist für die Studie VBP15-006 anzumerken, dass die Bayley-III auch bei Kindern im Alter > 42 Monate (3,5 Jahre) eingesetzt wurde. Da Patienten mit DMD bereits im frühen Alter ausgeprägte motorische Entwicklungsverzögerungen zeigen, erreichen sie selbst im Alter von 4 Jahren auf den motorischen Skalen der Bayley-III nicht den maximalen Punktwert (den sogenannten „Deckeneffekt“) [10]. Laut der Publikation kann der Test bei Kindern mit einer motorischen Entwicklungsverzögerung auch außerhalb dieser Altersspanne geeignet sein. Es ist jedoch nicht

möglich, die Leistung des Kindes mit der von Gleichaltrigen zu vergleichen. D. h. für die Kinder > 3,5 Jahre gibt es keine altersstandardisierten Werte. Gemäß „Clinical Evaluator Manual“ wurde für Kinder, die älter als 42 Monate waren, die Altersgruppe der 39–42 Monate alten Vergleichsgruppe verwendet [14]. Dies könnte bei einer möglichen Wirksamkeit von Vamorolon im Verlauf der Studie für diese Altersgruppe potentiell überschätzte Funktionswerte für die Grobmotorik anzeigen, wenn diese mit Referenzwerten einer jüngeren Population verglichen werden.

Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)

Der Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde mit dem „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument“ (PODCI) der „Pediatric Orthopedic Society of North America“ (POSNA) durch die Eltern/Erziehungsberechtigten erhoben. PODCI ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen, entwickelt für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Knochen- und Muskelerkrankungen.

Das Messinstrument besteht aus 6 Subskalen:

1. Funktion der oberen Extremitäten (8 Items)
2. Transfer/Basismobilität (11 Items)
3. Sport/Körperliche Funktion (13 Items)
4. Schmerz/Wohlbefinden (3 Items)
5. Zufriedenheit (5 Items)
6. Therapieerwartungen (8 Items)

Gemäß Modul 4 werden für die Studie VB15-006 nur die Ergebnisse der globalen Funktionsskala (Funktion der oberen Extremitäten, Transfer/Basismobilität, Sport/Körperliche Funktion und Schmerz/Wohlbefinden) in der Kategorie „Morbidität“ herangezogen [18]. Laut SAP werden die Scores der Subskalen gemäß der Definition im POSNA (PODCI) Child Proxy Scoring Outcomes Instrument berechnet. Die standardisierten Werte reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten [4].

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es wird für die Auswertung auf ein Manual verwiesen, das in den Studienunterlagen jedoch nicht identifiziert werden konnte. Der Publikation von Daltroy et al. ist zu entnehmen, dass sich die globale Funktionsskala aus dem Mittelwert der 4 Subskalenscores „Funktion der oberen Extremitäten“, „Transfer/Basismobilität“, „Sport/Körperliche Funktion“ und „Schmerz/Wohlbefinden“ zusammensetzt, sofern mindestens 3 Subskalen gültige Werte (mindestens 50 % vorhandene Daten pro Skala) aufweisen [4]. Es wird davon ausgegangen, dass der pU den standardisierten Score verwendet hat.

Patientenrelevanz

Die Subskalen „Zufriedenheit“ und „Therapieerwartungen“ wurden in der Studie VB15-006 nicht ausgewertet. Beeinträchtigung im täglichen Leben und Schmerzen werden als patientenrelevante Endpunkte bewertet.

Validität

Die Validität des PODCI wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als nur eingeschränkt valide eingeschätzt. Grundlage hierfür ist eine Studie von Daltroy et al (1998) [4], in der 470 Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit verschiedenen muskuloskelettalen Erkrankungen untersucht wurden.

Mit dem Dossier reicht der pU neben der Studie von Daltroy et al. eine Validierungsstudie über 570 gehfähigen Patienten mit Zerebralparese für die Version der Erziehungsberechtigten ein [1] sowie 2 kulturell adaptierte Versionen des PODCI – eine brasilianische Version bei 47 Patientinnen und Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis sowie eine italienische Version bei 59 Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Skeletterkrankungen (50 % flexibler Plattfuß) [5, 22].

Insgesamt zeigen die Untersuchungen aus den Validierungsstudien unterschiedliche psychometrische Eigenschaften der Fragebogenversionen für Erziehungsberechtigte und Heranwachsende. Die vollständige Erhebung der einzelnen Subskalen ist vom Alter der Patienten abhängig. Die meisten fehlenden Daten betrafen die jüngste Altersgruppe, die 2- bis 5-Jährigen, von denen viele möglicherweise noch zu jung für die Aktivität waren. In der Skala „Sport/Körperliche Funktion“ fehlten in der Altersgruppe 2–5 Jahre 15 % der Daten. Für die Version der Erziehungsberechtigten in der Indikation „Zerebralparese“ wird eine Zusammenfassung der Items auf 4 Subskalen befürwortet. Zur Untersuchung der Konstruktvalidität beider Versionen zeigten sich nur für die körperlichen Subskalen moderate bis hohe Korrelationen. Zur Änderungssensitivität liegen keine konsistenten Ergebnisse vor.

Aufgrund unzureichender Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

PARS-III

Der Endpunkt „PARS-III“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die „Personal Adjustment and Role Skills scale III“ (PARS-III) erfasst die psychosoziale Anpassung anhand von 28 Items. Der Bezugszeitraum beträgt den jeweils vergangenen Monat. Die Items werden von den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten auf einer 4-stufigen Likert-Skala beantwortet (1 = nie oder selten; 2 = manchmal; 3 = oft; 4 = immer oder fast immer), wobei 20 der 28 Items invers kodiert sind. Auf diese Weise zeigt bei allen Items ein höherer Wert eine bessere psychosoziale Anpassung an.

Die 28 Items sind 6 Subskalen zugeordnet:

1. Soziale Beziehungen zu Gleichaltrigen
2. Abhängigkeit
3. Feindseligkeit
4. Produktivität
5. Angst und Depression
6. Rückzug

Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe aller 28 Items und kann Werte zwischen 28 und 112 annehmen.

Bewertung

Die Operationalisierung der PARS-III ist nachvollziehbar.

Der pU ordnet den Endpunkt der Kategorie „Lebensqualität“ zu. Da jedoch die physische Domäne nicht abgedeckt wird, wird das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität nicht adäquat abgebildet.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen, da die PARS-III Verhaltensweisen und Beeinträchtigungen in der psychosozialen Anpassung erfasst. Die psychosoziale Anpassung ist bei Jungen mit DMD von besonderer klinischer Relevanz: Neuropsychiatrische Komorbiditäten wie ADHS, Angststörungen und Störungen des Sozialverhaltens treten bei Patienten mit DMD deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [8, 9].

Validität

Die PARS-III wurde ursprünglich zur Erfassung der psychosozialen Anpassung bei chronisch kranken Kindern im Alter von 4 bis 18 Jahren entwickelt [23]. In der ursprünglichen Validierungsstudie an 450 Kindern mit verschiedenen chronischen Erkrankungen (u. a. Asthma, Anfallsleiden, zystische Fibrose, Zerebralparese und endokrine Erkrankungen) zeigte sich für den Gesamtscore eine gute interne Konsistenz. Die Konstruktvalidität der 6 Subskalen wurde mittels Hauptkomponentenanalyse und die konvergente Validität durch signifikante Korrelationen mit der „Child Behavior Checklist“ und dem „Health Resources Inventory“ belegt [23]. Eine spezifische Validierung für Jungen mit DMD erfolgte an einer Kohorte von 287 Jungen mit DMD im Alter von 5 bis 18 Jahren (Niederlande und USA) [7]. In dieser DMD-Population bestätigte sich die 6-Faktoren-Struktur der PARS-III mittels konfirmatorischer Faktorenanalyse. Die interne Konsistenz war für den Gesamtscore exzellent und auch die Subskalen wiesen akzeptable bis gute Werte auf. Die konvergente Validität wurde durch signifikante negative Korrelationen mit der „Revised Rutter Scale“ belegt [7]. Eine neuere Pilotstudie an 36 Kindern und Jugendlichen (Alter 4 bis 18 Jahre) mit genetisch bestätigter myotoner Dystrophie Typ 1 aus dem niederländischen MYODRAFT-Register bestätigte eine gute interne Konsistenz des PARS-III-Gesamtscores in einer weiteren neuromuskulären pädiatrischen Kohorte [20]. In der internationalen, multizentrischen FOR-DMD-Studie wurde die Skala zudem bei 196 steroidnaiven Jungen mit genetisch bestätigter Dystrophinopathie (mittleres Alter: 5,8 Jahre; Range: 4,1 bis 8,0 Jahre; 5 Länder) eingesetzt, wobei sich vergleichbare Gesamtscores wie in der älteren Validierungskohorte zeigten [21].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet, Jungen mit DMD im Alter von 2 bis unter 4 Jahren, liegt keine populationsspezifische Validierungsstudie vor. Die Übertragbarkeit des Instruments auf die vorliegende Studienpopulation ist aus mehreren methodischen Gründen nicht gegeben: Erstens weicht das in den Validierungsstudien untersuchte Patientenkollektiv stark von der vorliegenden Studienpopulation ab. Die Originalvalidierung [23] erfolgte an Kindern ab 4 Jahren mit verschiedenen chronischen Erkrankungen, die DMD-spezifische Validierung [7] an Jungen im Alter von 5 bis 18 Jahren. Auch die multizentrische FOR-DMD-Studie umfasste steroidnaive Jungen mit DMD ab 4 Jahren [21]. Zweitens liegt bei wesentlichen Items eine inhaltliche Fehlpassung (mangelnde Augenscheinvalidität) vor. Eine Durchsicht der 28 Items zeigt, dass ein erheblicher Anteil der erfassten Verhaltensweisen (wie soziale Beziehungen zu Gleichaltrigen, Schul- oder Rollenproduktivität, Abhängigkeit und Feindseligkeit) entwicklungspsychologisch erst für ältere Kinder relevant ist. Zum Beispiel Items der Subskala „Produktivität“ setzen schulische oder aufgabenorientierte Kontexte voraus, die für 2- bis unter 4-Jährige entwicklungsbedingt nicht zutreffen. Items der Subskala „Soziale Beziehungen zu Gleichaltrigen“ setzen ein Niveau sozialer Kognition und Peerinteraktion voraus, das sich erst im Vorschulalter entwickelt. Drittens wurde die Änderungssensitivität der PARS-III in keiner der vorliegenden Validierungsstudien untersucht. Hendriksen et al. (2009) weisen selbst darauf hin, dass Längsschnittstudien erforderlich seien, um Veränderungen über die Zeit zu untersuchen [7]. Die Eignung der PARS-III als Verlaufsparemeter in klinischen Studien ist damit grundsätzlich nicht psychometrisch belegt.

Zusammenfassend weisen die Subskalen der PARS-III eine zum Teil inhaltliche Fehlpassung für die vorliegende Studienpopulation auf. In Verbindung mit der fehlenden Validierung für Kinder unter 4 Jahren und der nicht belegten Änderungssensitivität, wird die PARS-III für den Einsatz in der vorliegenden Population als nicht ausreichend validiert angesehen.

Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation

Der Endpunkt „Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation wurde bei Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren von den Eltern/Erziehungsberechtigten bewertet. Die Frage („Nimmt Ihr Sohn an einem typischen Tag, an dem er die Medikamente einnimmt, diese dann...“) wurde auf einer 4-Punkte-Skala (1 = kooperativ ohne Widerstand; 2 = kooperativ mit etwas Widerstand; 3 = mit Widerstand; 4 = widerwillig) bewertet. Wurden die Antwortoptionen 3 und 4 angekreuzt, folgte eine Frage zu den Gründen des Widerstands (z. B. Geschmack, Geruch) sowie eine weitere Frage zur Integration der morgendlichen Medikamentengabe in den Tagesablauf.

Bewertung

Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar. Die Reihenfolge der Antwortoptionen erscheint nicht plausibel. Die Antwortoptionen 1–3 beschreiben eine klare Steigerung des Widerstands und bilden das äußere Verhalten ab. Antwortoption 4 hingegen beschreibt die innere Haltung (widerwillig), nicht aber wie sich die Person verhält. Da sich die Antwortoptionen 3 und 4 überschneiden, ist die Skala weder trennscharf noch ordinal. Der pU ordnet den Endpunkt der Kategorie „Lebensqualität“ zu. Da jedoch nur eine Frage zur Anwendungsfreundlichkeit des Studienmedikaments gestellt wird, wird das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität nicht adäquat abgebildet.

Patientenrelevanz

Die Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation gilt nicht als ein bewertungsrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedwedes unerwünschte medizinische Ereignis, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation auftrat, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang. Dazu gehört jedes unerwünschte oder unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich auffälliger Laborbefunde) sowie neu auftretende oder sich verschlimmernde Symptom oder Erkrankungen, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Bereits bestehende Erkrankungen, bei denen eine Verschlechterung während der Studie beobachtet wurde, sollten als UE erfasst werden. Darüber hinaus waren cushingoide Merkmale, falls vorhanden, als UE zu melden. Anzeichen und Symptome der DMD sollten nicht als UE erfasst werden, außer diese sind in Art oder Schweregrad unerwartet für den Krankheitsverlauf.

UE wurden ab der Einverständniserklärung bis zum Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation (Studienende oder vorzeitiger Abbruch der Studie) erfasst. Es werden die „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) dargestellt. SUE wurden bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Der SUE-Status der Patienten, die im Rahmen eines erweiterten Zugangs- oder Compassionate-Use-Programms kein Vamorolon mehr erhielten, wurde durch

eine telefonische Kontaktaufnahme 31–35 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments bestätigt. Alle SUE, einschließlich derjenigen, die über den normalen Erfassungszeitraum für UE hinaus andauern (d. h. die zum Zeitpunkt des letzten Studienbesuchs noch andauern), werden bis zu ihrer Behebung oder bis zur Stabilisierung ohne Folgeerscheinungen weiterverfolgt.

Die Erhebung der UE erfolgte gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse und den Preferred Terms (PT). Die Schweregrad-einteilung erfolgte nach „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden UE definiert, die

- zum Tod führen;
- lebensbedrohlich sind;
- eine Krankenhauseinweisung notwendig machten;
- zu einer langanhaltenden Beeinträchtigung/Unfähigkeit des alltäglichen Lebens führen;
- zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führen;
- ein klinisch relevantes Ereignis darstellen, das den Patienten gefährden kann und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Verhinderung der oben genannten Ereignisse notwendig macht.

VBP15-EAP

Im „Expanded Access Program“ (EAP) wurden UE/SUE ab der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Die Definition eines UE entspricht der der Studie VBP15-006. Gemäß Studienprotokoll wurden die Eltern angewiesen dem behandelnden Arzt UE in derselben Weise zu melden wie in der Studie VBP15-006. Jedoch erfolgten die Arztbesuche nach dem Behandlungsstandard für DMD-Patienten chronischer Steroidtherapie. Die Visiten (ca. alle 6 Monate) konnten entweder in der Praxis des behandelnden Arztes oder beim örtlichen Neurologen des Patienten stattfinden. Gemäß Studienprotokoll wurden keine klinischen Laboruntersuchungen durchgeführt, jedoch wurden klinisch bedeutsame, im Verlauf der Behandlung auftretende abnormale Untersuchungsergebnisse, die im Rahmen der klinischen Versorgung erhoben wurden, dokumentiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar.

Anzeichen und Symptome, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, sollten nicht als UE berücksichtigt werden, es sei denn, sie wurden als schwerer eingestuft als für den Zustand der teilnehmenden Person zu erwarten war. Es finden sich jedoch keine Angaben zu den Symptomen oder inwiefern eine systematische Auswahl der Ereignisse erfolgte. Insbesondere in einer unverblindeten Studie kann dies dazu führen, dass die Erfassung der UE potentiell unsystematisch und/oder unvollständig erfolgt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erfassung der UE in Studie VBP15-006 wird überwiegend als valide bewertet. Es bleibt unklar, welche Ereignisse der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Aufgrund dieser individuellen Einschätzung ist unklar, ob durch das Studienpersonal in den 5 Studienzentren eine einheitliche Bewertung der UE stattfand.

Die Erfassung der UE im EAP erfolgte entsprechend dem Behandlungsstandard für DMD-Patienten unter chronischer Steroidtherapie. Die Visiten fanden ca. alle 6 Monate beim behandelnden Arzt oder Neurologen statt. Klinische Laboruntersuchungen erfolgten nicht. Dadurch könnte die Häufigkeit von UE unterschätzt worden sein. Dies ist bei der Ergebnisinterpretation zu beachten.

Körpergröße, Körpergewicht, BMI (z-Scores)

Der Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der Endpunkt „Körpergewicht (z-Score)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der Endpunkt „BMI (z-Score)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Anthropometrische Parameter wurden in der Studie als Sicherheitsendpunkte erhoben.

Es werden die Referenztabellen der „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) herangezogen. Die Messung der Körpergröße erfolgte gemäß „Clinical Evaluator Manual“ nach der Erhebung der Grobmotorik-Skala der Bayley-III.

Körpergröße (z-Score)

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde die Stehhöhe (in cm) bei Patienten der Altersgruppe von 2 bis < 4 Jahren mithilfe eines Stadiometers durch den klinischen Prüfarzt erfasst. Für die genaue Positionierung des Patienten liegt ein Manual vor [14].

Körpergewicht (z-Score)

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde das Körpergewicht (in kg) erhoben.

BMI (z-Score)

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde das Körpergewicht erhoben. Der Body-Mass-Index (BMI) beschreibt das Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße und wird anhand folgender Formel berechnet:

$$BMI = \text{Körpergewicht (in kg)} / \text{Körpergröße (in m}^2\text{)}$$

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Für die Durchführung der Messung der Körpergröße liegt ein Manual vor [14]. Es liegen jedoch keine Informationen dazu vor, wie die Messung des Körpergewichts durchgeführt wurde, welche Personen für die Durchführung verantwortlich waren und welche Hilfsmittel dabei zum Einsatz kamen. Zudem bleibt unklar, ob pro Erhebungszeitpunkt lediglich eine Messung erfolgte oder ob mehrere Messungen stattfanden, die anschließend gemittelt wurden. Andererseits ist eine Erhebung des Körpergewichts in der Regel weitestgehend objektiv möglich.

Patientenrelevanz

Die anthropometrischen Parameter werden bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant angesehen.

Die Endpunkte „Körpergröße (z-Score)“ und „Körpergewicht (z-Score)“ werden in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevante Endpunkte entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Bei dem Endpunkt „BMI (z-Score)“ handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der sich aus Körpergröße und Körpergewicht zusammensetzt, die beide in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Endpunkts wird daher verzichtet.

Validität

Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ wird weitgehend als valide eingeschätzt.

Angaben, die für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Daher werden die z-standardisierten Ergebnisse dargestellt (z-Scores).

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie VBP15-006

Endpunkt \ Studiervisite (Woche)	Vorbehandlungsphase		Behandlungsphase		
	SCR (Tag -33 bis -2)	Baseline (Tag -1) ¹⁾	2 Wochen (± 1 Tag)	6 Wochen (± 3 Tage)	12 Wochen ²⁾ (± 5 Tage)
Todesfälle	kontinuierlich				
Bayley-III – Grobmotorik-Skala ³⁾	x	x			x
Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) ³⁾	x				x
Unerwünschte Ereignisse ⁴⁾	kontinuierlich				
Körpergröße (z-Score)	x				x
Körpergewicht (z-Score)	x	x	x	x	x

¹⁾ Alle Untersuchungen müssen innerhalb von 24 Stunden vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments an Tag 1 abgeschlossen sein.

²⁾ Personen, die vor der 12. Woche vorzeitig aus der Studie ausscheiden, sollten die Untersuchungen der 12. Woche zum Zeitpunkt ihres Ausscheidens absolvieren. Sofern angemessen, sollten sie sich einer schrittweisen Dosisreduktion unterziehen.

³⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Bei Jungen, die nicht am EAP teilnahmen und kein Vamorolon mehr erhielten, wurde durch eine telefonische Kontaktaufnahme 31–35 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments der finale SUE-Status bestätigt.

Abkürzungen: Bayley-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; EAP: Expanded Access Program; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument, SCR: Screeningphase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Grundlage der statistischen Auswertungen der Studie VBP15-006 ist der finale SAP in der Version 2.0 vom 25.06.2024, der auf dem Studienprotokoll-Amendment 3 vom 11.04.2023 basiert. Für das EAP liegt kein SAP vor. Im Studienprotokoll-Amendment 5 vom 06.01.2026 werden die statistischen Analysen beschrieben.

Analysepopulationen

Sicherheitspopulation: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; dient als Grundlage für die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen.

Datenschnitte

Die Studie VBP15-006 ist abgeschlossen und der finale Datenschnitt zu Woche 12 wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Das EAP ist noch laufend und es liegt der Datenschnitt vom 01.06.2025 vor, der für die Langzeitsicherheit in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wird. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 1,9 Jahre (min; max: 1,1; 2,4) in der Dosierung 6 mg/kg.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Auswertungen in der Studie VBP15-006 sollten gemäß SAP aufgrund des einarmigen Studiendesigns primär deskriptiv erfolgen. Die Veränderung von Baseline zu Woche 12 sollte für die Grobmotorik-Skala der Bayley-III sowie die körperliche Funktionsfähigkeit (mittels PODCI) ausgewertet werden. Für PODCI wurden post hoc keine Responderanalysen mit 15 % der Skalenspannweite entsprechend der IQWiG-Methodik für komplexe Skalen vorgelegt. Dementsprechend werden die stetigen Auswertungen der Veränderung der globalen Funktionsskala sowie der 4 Subskalen gegenüber Baseline in der Nutzenbewertung dargestellt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Fehlende Werte wurden in der Regel nicht imputiert.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie VBP15-006 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In der Studie VBP15-006 erhielten die Patienten 2 unterschiedliche Vamorolon-Dosierungen (2 mg/kg und 6 mg/kg; jeweils N = 10). Für die Nutzenbewertung ist nur die Dosierung mit 6 mg/kg relevant. Nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase, konnten die Kinder Vamorolon im Rahmen eines erweiterten Zugangs- oder Compassionate-Use-Programms (VBP15-EAP) weiterhin erhalten. Alle 20 Jungen schlossen die Studie VBP15-006 ab (davon N = 10 mit der Dosierung 6 mg/kg). Ein Kind mit der Dosierung 2 mg/kg stellte am Studienende auf die Standardtherapie mit Kortikosteroiden um, sodass 19 Kinder die Vamorolon-Behandlung im Rahmen des EAP fortsetzten (N = 10 aus der Dosisgruppe 6 mg/kg).

Tabelle 6: Allgemeine Angaben; Studie VBP15-006, Sicherheitspopulation

Studie VBP15-006 Allgemeine Angaben	6 mg/kg Vamorolon
Sicherheitspopulation, n (%)	10 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	0 (0)
Beendigung der Studie, n (%)	10 (100)
Fortsetzung der Behandlung im EAP, n (%)	10 (100) ¹⁾
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	11,9 (11,6; 12,7)

¹⁾ Jeweils 10 Jungen erhielten jeweils eine der beiden Vamorolon-Dosierungen (2 mg/kg oder 6 mg/kg), alle 20 Jungen schlossen die Studie VBP15-006 ab. Ein Kind mit der Dosierung 2 mg/kg Vamorolon stellte am Studienende auf die Standardtherapie mit Kortikosteroiden um, alle anderen Kinder (N = 19) setzten die Vamorolon-Behandlung im Rahmen des EAP fort. Von diesen 19 Kindern erhielten 15 Vamorolon in der FI-konformen Dosierung von 6 mg/kg.

Abkürzungen: EAP: Expanded Access Program; FI: Fachinformation.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie VBP15-006, Sicherheitspopulation

Studie VBP15-006 Charakterisierung der Studienpopulation	6 mg/kg Vamorolon N = 10
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	3,5 (0,32) 3,5 (2,9; 4,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	10 (100) 0 (0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch schwarz/afroamerikanisch	8 (80,0) 1 (10,0) 1 (10,0)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika (Kanada)	10 (100)
<i>Vorhergehende Glukokortikoid-Medikation¹⁾, n (%)</i> Prednison	1 (10,0)
<i>Alter bei Symptombeginn in Monaten</i> MW (SD) Median (min; max)	14,2 (4,47) 12,0 (10,0; 24,0)
<i>Gehfähigkeit, n (%)</i> ja nein	10 (100) 0 (0)

Studie VBP15-006 Charakterisierung der Studienpopulation	6 mg/kg Vamorolon N = 10
<i>Art der Mutation, n (%)</i>	
Deletion	8 (80,0)
Duplikation	1 (10,0)
Indel (kleine Insertion/Deletion)	0 (0)
Nonsense	0 (0)
Splicing	1 (10,0)
<i>Körperhöhe (cm)</i>	
MW (SD)	96,5 (6,78)
Median (min; max)	97,2 (83,0; 104,8)
<i>Körperhöhe (z-Scores)</i>	
MW (SD)	-0,63 (1,66)
Median (min; max)	-0,45 (-3,99; 1,82)
<i>Körpergewicht (kg)</i>	
MW (SD)	15,4 (2,38)
Median (min; max)	16,2 (9,7; 18,1)
<i>Körpergewicht (z-Scores)</i>	
MW (SD)	-0,16 (1,70)
Median (min; max)	0,13 (-4,52; 1,17)
<i>BMI (kg/m²)</i>	
MW (SD)	16,4 (1,8)
Median (min; max)	16,1 (14,1; 19,8)
<i>BMI (z-Scores)</i>	
MW (SD)	0,36 (1,37)
Median (min; max)	0,24 (-1,80; 2,50)

¹⁾ Eine vorübergehende Einnahme von oralen Glukokortikoiden oder anderen oralen Immunsuppressiva in der Vergangenheit über einen Zeitraum von insgesamt nicht länger als 1 Monat, wobei die letzte Einnahme mind. 3 Monate vor der Aufnahme in die Studie erfolgte, wird im Einzelfall bei der Eignungsprüfung berücksichtigt, sofern die Einnahme nicht aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wurde.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie VBP15-006 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie VBP15-006 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten keine Todesfälle in der Studie VBP15-006 und dem EAP auf.

3.3 Morbidität

Bayley-III – Grobmotorik-Skala (ergänzend dargestellt)

Bayley-III ist geeignet zur Untersuchung des Entwicklungsniveaus von Kindern im Alter bis 42 Monate (3,5 Jahre). In der Studie VBP15-006 wurde die Grobmotorik-Skala der Bayley-III jedoch auch bei Kindern bis 4 Jahren eingesetzt; laut Post-hoc-Analysen waren 8 der 10 Kinder älter als 3,5 Jahre [13]. Gemäß „Clinical Evaluator Manual“ wurde für Kinder, die älter als 42 Monate waren, die Altersgruppe der 39–42 Monate alten Vergleichsgruppe verwendet [14]. Dies ist bei der Ergebnisinterpretation zu beachten.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Grobmotorik-Skala der Bayley-III (ergänzend dargestellt); Studie VBP15-006, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)

Studie VBP15-006 Bayley-III – Grobmotorik-Skala (ergänzend dargestellt)	6 mg/kg Vamorolon N = 10
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	5,40 (1,84) 5,00 (3,00; 9,00)
<i>Woche 12</i> MW (SD) Median (min; max)	7,90 (2,56) 8,00 (2,00; 11,00)
<i>Veränderung von Woche 12 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	2,50 (1,72) 2,50 (-1,00; 5,00)

Abkürzungen: Bayley-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) (ergänzend dargestellt)

Die körperliche Funktionsfähigkeit (mittels PODCI) wurde durch die Eltern/Erziehungsberechtigten erhoben und ist in Tabelle 9 ergänzend dargestellt. Da die Werte des PODCI von 0 bis 100 reichen, ist unklar, wie bei den Subskalen „Funktion der oberen Extremitäten“ und „Transfer/Basismobilität“ Werte über 100 erreicht werden können.

Tabelle 9: Ergebnisse zur körperlichen Funktionsfähigkeit (PODCI) (ergänzend dargestellt); Studie VBP15-006, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)

Studie VBP15-006 Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) ¹⁾ (ergänzend dargestellt)	6 mg/kg Vamorolon N = 10
Globale Funktionsskala²⁾	
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	78,5 (13,6) 77,2 (50,3; 95,6)
<i>Woche 12</i> MW (SD) Median (min; max)	76,5 (14,8) 80,7 (49,6; 94,5)
<i>Veränderung von Woche 12 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	-1,97 (13,5) -1,28 (-27,2; 18,7)

Studie VBP15-006 Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) ¹⁾ (ergänzend dargestellt)	6 mg/kg Vamorolon N = 10
Subskala „Funktion der oberen Extremitäten“	
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	84,2 (16,5) 85,4 (54,2; 104,2) ³⁾
<i>Woche 12</i> MW (SD) Median (min; max)	80,8 (13,8) 83,3 (58,3; 100,0)
<i>Veränderung von Woche 12 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	-3,3 (26,9) 2,08 (-45,8; 45,8)
Subskala „Transfer/Basismobilität“	
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	84,6 (15,3) 88,6 (58,3; 103,0) ³⁾
<i>Woche 12</i> MW (SD) Median (min; max)	88,0 (15,6) 91,3 (53,0; 103,0) ³⁾
<i>Veränderung von Woche 12 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	3,41 (13,8) 5,68 (-27,3; 27,3)
Subskala „Sport/ Körperliche Funktion“	
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	63,4 (19,3) 65,4 (28,8; 90,8)
<i>Woche 12</i> MW (SD) Median (min; max)	67,0 (17,0) 70,5 (40,2; 87,5)
<i>Veränderung von Woche 12 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	3,60 (18,3) -0,93 (-24,2; 35,0)
Subskala „Schmerz/Wohlbefinden“	
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	81,7 (27,7) 100,0 (21,7; 100,0)
<i>Woche 12</i> MW (SD) Median (min; max)	70,2 (26,8) 71,1 (30,0; 100,0)
<i>Veränderung von Woche 12 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	-11,6 (13,3) -10,0 (-35,6; 8,33)

¹⁾ Die Werte reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten.

²⁾ Die globale Funktionsskala setzt sich aus 4 Subskalen (Funktion der oberen Extremitäten; Transfer/Basismobilität; Sport/ Körperliche Funktion; Schmerz/Wohlbefinden) zusammen.

³⁾ Werte von > 100 können nicht nachvollzogen werden, da die standardisierten Werte von 0 bis 100 reichen.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; PODCI: Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Es wurde kein geeignetes Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität eingesetzt. Somit liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.

3.5 Sicherheit

In der Studie VBP15-006 wurden UE ab der Einverständniserklärung bis zum Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation (Studienende oder vorzeitiger Abbruch der Studie) erfasst. Es werden die TEAE dargestellt. SUE wurden bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Im EAP wurden UE und SUE ab der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Gemäß Studienprotokoll wurden die Eltern angewiesen dem behandelnden Arzt UE in derselben Weise zu melden wie in der Studie VBP15-006. Da Arztbesuche und Laboruntersuchungen jedoch nach dem Behandlungsstandard für DMD-Patienten unter chronischer Steroidtherapie erfolgten, könnte die Häufigkeit von UE unterschätzt worden sein. Dies ist bei der Ergebnisinterpretation zu beachten.

Die mediane Behandlungsdauer innerhalb der Studie VBP15-006 betrug 11,9 Wochen (min; max: 11,6; 12,7). Anschließend setzten 19 von 20 Patienten (N = 10 mit 2 mg/kg und N = 10 mit 6 mg/kg) die Behandlung im Rahmen des EAP fort; von den 19 Personen erhielten 15 die Fachinformation-konforme Dosierung von 6 mg/kg. Zum Datenschnitt des EAP vom 01.06.2025 betrug die mediane Behandlungsdauer 1,9 Jahre (min; max: 1,1; 2,4) in der Dosierung mit 6 mg/kg. Bis Monat 12 erhielten alle 15 Jungen die zulassungskonforme Dosierung. Nach 2 Jahren erhielten nur noch 4 Personen (26,7 %) Vamorolon in der Dosierung mit 6 mg/kg.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Diese sollten auch nicht als UE in der Studie VBP15-006 erfasst werden. Es liegen jedoch keine Angaben vor, welche Symptome davon umfasst waren.

Tabelle 10: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie VBP15-006 (finaler Datenschnitt) und VBP15-EAP (ergänzend dargestellt; Datenschnitt: 01.06.2025), Sicherheitspopulation

Zusammenfassung der UE	VBP15-006 6 mg/kg Vamorolon N = 10¹⁾ n (%)	VBP15-EAP (ergänzend dargestellt) 6 mg/kg Vamorolon N = 15¹⁾ n (%)
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>		
UE (ergänzend dargestellt)	9 (90,0)	6 (40,0)
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0 (0)	2 (13,3)
SUE	0 (0)	1 (6,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)

¹⁾ Die mediane Behandlungsdauer innerhalb der Studie VBP15-006 betrug 11,9 Wochen (min; max: 11,6; 12,7). Anschließend setzten 19 von 20 Patienten (N = 10 mit 2 mg/kg und N = 10 mit 6 mg/kg) die Behandlung im Rahmen des EAP fort; von diesen 19 Personen erhielten 15 die FI-konforme Dosierung von 6 mg/kg. Zum Datenschnitt des EAP vom 01.06.2025 betrug die mediane Behandlungsdauer 1,9 Jahre (min; max: 1,1; 2,4). Nach 2 Jahren erhielten nur noch 4 Personen (26,7 %) Vamorolon in der Dosierung mit 6 mg/kg.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAP: Expanded Access Program; FI: Fachinformation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 11: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie VBP15-006 (finaler Datenschnitt) und VBP15-EAP (ergänzend dargestellt; Datenschnitt: 01.06.2025), Sicherheitspopulation

UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	VBP15-006 6 mg/kg Vamorolon N = 10 ¹⁾ n (%)	VBP15-EAP (ergänzend dargestellt) 6 mg/kg Vamorolon N = 15 ¹⁾ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (10,0)	_ ²⁾
Lymphadenopathie	1 (10,0)	_ ²⁾
Endokrine Erkrankungen	5 (50,0)	_ ²⁾
Nierensuppression	5 (50,0)	_ ²⁾
Gastrointestinale Erkrankungen	8 (80,0)	_ ²⁾
Durchfall	3 (30,0)	_ ²⁾
Oberbauchschmerzen	2 (20,0)	_ ²⁾
Stuhlverfärbung	1 (10,0)	_ ²⁾
Zahnschmerzen	2 (20,0)	_ ²⁾
Erbrechen	1 (10,0)	_ ²⁾
Bauchschmerzen	1 (10,0)	_ ²⁾
Abnormer Stuhl	1 (10,0)	_ ²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (30,0)	_ ²⁾
Fieber	1 (10,0)	_ ²⁾
Energie erhöht	1 (10,0)	_ ²⁾
Müdigkeit	1 (10,0)	_ ²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (30,0)	6 (40,0)
Nasopharyngitis	3 (30,0)	3 (20,0)
Virale Gastroenteritis	1 (10,0)	_ ²⁾
Gastroenteritis	_ ²⁾	2 (13,3)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (20,0)	2 (13,3)
Sturz	2 (20,0)	_ ²⁾
Untersuchungen	1 (10,0)	_ ²⁾
Cortisol erniedrigt	1 (10,0)	_ ²⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (40,0)	_ ²⁾
Schmerzen in den Extremitäten	2 (20,0)	_ ²⁾
Rückenschmerzen	1 (10,0)	_ ²⁾
Muskuloskelettale Steifigkeit	1 (10,0)	_ ²⁾
Erkrankungen des Nervensystems	1 (10,0)	_ ²⁾
Kopfschmerzen	1 (10,0)	_ ²⁾

UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	VBP15-006 6 mg/kg Vamorolon N = 10 ¹⁾ n (%)	VBP15-EAP (ergänzend dargestellt) 6 mg/kg Vamorolon N = 15 ¹⁾ n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (20,0)	_ ²⁾
Aggression	1 (10,0)	_ ²⁾
Zwanghaftes Lippenbeißen	1 (10,0)	_ ²⁾
Reizbarkeit	1 (10,0)	_ ²⁾
Stimmungsschwankungen	1 (10,0)	_ ²⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	2 (20,0)	_ ²⁾
Rhinorrhoe	1 (10,0)	_ ²⁾
Nasenbluten	1 (10,0)	_ ²⁾

¹⁾ Die mediane Behandlungsdauer innerhalb der Studie VBP15-006 betrug 11,9 Wochen (min; max: 11,6; 12,7). Anschließend setzten 19 von 20 Patienten (N = 10 mit 2 mg/kg und N = 10 mit 6 mg/kg) die Behandlung im Rahmen des EAP fort; von den 19 Personen erhielten 15 die FI-konforme Dosierung von 6 mg/kg. Zum Datenschnitt des EAP vom 01.06.2025 betrug die mediane Behandlungsdauer 1,9 Jahre (min; max: 1,1; 2,4). Nach 2 Jahren erhielten nur noch 4 Personen (26,7 %) Vamorolon in der Dosierung von 6 mg/kg.

²⁾ Ereignisse, die bei < 10 % der Personen aufgetreten sind.

Abkürzungen: EAP: Expanded Access Program; FI: Fachinformation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie VBP15-006 trat kein schweres UE innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase auf. Im EAP trat bei 2 Jungen in zwei PT ein schweres UE auf. Es liegen keine genaueren Angaben zu den PT vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie VBP15-006 trat kein SUE innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase auf. Im EAP trat bei einem Jungen im PT „Rhabdomyolyse“ ein SUE auf.

Körpergröße und Körpergewicht (z-Scores)

In der nachfolgenden Tabelle sind die Veränderungen der Körpergröße (z-Score) und des Körpergewichts (z-Score) zu Woche 12 für die Studie VBP15-006 abgebildet. Für das EAP liegen keine Daten zu den 15 Jungen in der Dosierung mit 6 mg/kg vor. Zu Monat 12 waren noch alle 15 Jungen unter Behandlung. Es ist jedoch unklar, bei wie vielen Kindern (Dosierung 6 mg/kg) Daten zu Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score) für Monat 12 vorliegen. Nach 2 Jahren im EAP sind nur noch 4 Patienten unter Behandlung.

Tabelle 12: Ergebnisse zu Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score); Studie VBP15-006 (finaler Datenschnitt); Sicherheitspopulation

Studie VBP15-006 Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score)	6 mg/kg Vamorolon N = 10
Körpergröße (z-Score)	
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	-0,63 (1,66) -0,45 (-3,99; 1,82)
<i>Woche 12</i> MW (SD) Median (min; max)	-0,49 (1,51) -0,24 (-3,53; 1,84)
<i>Veränderung von Woche 12 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	0,14 (0,20) 0,09 (-0,13; 0,46)
Körpergewicht (z-Score)	
<i>Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	-0,16 (1,70) 0,13 (-4,52; 1,17)
<i>Woche 12</i> MW (SD) Median (min; max)	-0,11 (1,79) -0,22 (-4,41; 1,63)
<i>Veränderung von Woche 12 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	0,05 (0,43) 0,13 (-0,67; 0,53)

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen Studie VBP15-006, eine einarmige, unverblindete Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon in 2 Dosierungen (2 mg/kg und 6 mg/kg) bei Glukokortikoid-naiven Jungen im Alter von 2 bis < 4 Jahren sowie Glukokortikoid-vorbehandelte und aktuell nicht mit Glukokortikoiden behandelte Jungen im Alter von 7 bis < 18 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD). Die Zuteilung zu den Dosisgruppen erfolgte sequenziell. Für die 2- bis 4-Jährigen wurden zuerst 10 Jungen in die Dosisgruppe 2 mg/kg und danach 10 Jungen in die Dosisgruppe 6 mg/kg eingeschlossen.

Da es sich bei dem Interventionsarm „Vamorolon 2 mg/kg“ nicht um die Standarddosis gemäß Fachinformation handelt, wird für die Nutzenbewertung nur die Dosierung mit 6 mg/kg herangezogen [17]. Aufgrund der Zulassungserweiterung von Vamorolon für Kinder im Alter von 2 bis unter 4 Jahren ist diese Population Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Studie gliederte sich in eine Vorbehandlungsphase, inklusive Screeningphase und Baseline, und einer 12-wöchigen Behandlungsphase. Nach Beendigung der Behandlungsphase erhielten die Patienten die Möglichkeit Vamorolon im Rahmen eines erweiterten Zugangs- oder Compassionate-Use-Programms (VBP15-EAP) zu erhalten oder auf eine Standardtherapie für DMD (die Glukokortikoide umfassen konnte) umzustellen. Alle 20 Patienten schlossen die Studie VBP15-006 ab (N = 10 in der Dosisgruppe 6 mg/kg). 1 Person in der Dosisgruppe 2 mg/kg stellte am Studienende auf die Standardtherapie mit Kortikosteroiden um, sodass 19 Patienten die Vamorolon-Behandlung im Rahmen des EAP fortsetzten. Von diesen 19 Kindern erhielten 15 Vamorolon in der Fachinformation-konformen Dosierung von 6 mg/kg.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt der Studie VBP15-006 herangezogen. Die mediane Behandlungsdauer ist mit 11,9 Wochen (11,6; 12,7) sehr kurz. Daher wurde die Langzeitsicherheit des EAP ergänzend für die Nutzenbewertung dargestellt. Das EAP ist noch laufend und es liegt der Datenschnitt vom 01.06.2025 vor. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 1,9 Jahre (min; max: 1,1; 2,4) in der Dosierung mit 6 mg/kg.

Als primärer Endpunkt der Studie VBP15-006 wurde die Sicherheit anhand verschiedener Endpunkte, u. a. „Unerwünschte Ereignisse“, „Körpergröße (z-Score)“ und „Körpergewicht (z-Score)“ untersucht. Sekundärer Endpunkt war die Pharmakokinetik, explorative Endpunkte waren u. a. „Bayley-III – Grobmotorik-Skala“ und „Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)“.

Studienpopulation

In die Studie VBP15-006 wurden steroidnaive Jungen im Alter von 2 bis 4 Jahre mit einer zentral bestätigten Diagnose von DMD eingeschlossen. Die Patienten waren im Median 3,5 Jahre alt mit einer Altersspanne zwischen 2,9 und 4,0 Jahren. Die Mehrheit der Kinder war kaukasischer Herkunft (80,0 %) und alle Kinder waren noch gehfähig. Die ersten Krankheitssymptome traten bei den Kindern im Median im Alter von 12 Monaten (min, max: 10,0; 24,0) auf.

Studienmedikation

Alle Personen, die in die Studie VBP15-006 eingeschlossen worden sind, erhielten die Studienmedikation. Die orale Gabe der Studienmedikation erfolgte in der zulassungskonformen Dosierung von 6 mg/kg einmal täglich. Keine Person brach die Studienmedikation während der 12-wöchigen Behandlungsphase ab.

Im EAP erhielten alle 15 Patienten bis Monat 12 die zulassungskonforme Dosierung. Die mediane Behandlungsdauer betrug 1,9 Jahre (min; max: 1,1; 2,4). Nach 2 Jahren erhielten nur noch 4 Personen (26,7 %) Vamorolon in der Dosierung von 6 mg/kg.

Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie

Aufgrund der kurzen Studiendauer von 12 Wochen, erfolgte die Erhebung der Grobmotorik-Skala der Bayley-III und der körperlichen Funktionsfähigkeit mittels PODCI in der Studie VBP15-006 nur zu einem Zeitpunkt nach Baseline (Woche 12). Aussagen zu längerfristigen Veränderungen, insbesondere Entwicklungsstörungen, sind aufgrund der kurzen Studiendauer, der kleinen Stichprobe und des einarmigen Designs nicht möglich. Die Langzeitsicherheitsdaten des EAP wurden ergänzend in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Gemäß Studienprotokoll wurden die Eltern angewiesen, dem behandelnden Arzt UE in derselben Weise zu melden wie in der Studie VBP15-006. Da die Arztbesuche jedoch nach dem Behandlungsstandard für DMD-Patienten unter chronischer Steroidtherapie erfolgten und keine klinischen Laboruntersuchungen geplant waren, könnte die Häufigkeit an UE unterschätzt worden sein [6]. Dies schränkt die Aussagekraft der Daten zusätzlich ein.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Vamorolon (AGAMREE®) ist zugelassen zur Behandlung von DMD bei Patienten im Alter ab 2 Jahren [17]. Die „European Medicines Agency“ (EMA) hat die Zulassung am 23.04.2026 auf Kinder ab 2 Jahren erweitert [6]. Diese Population ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet. Die initiale Zulassung bezieht sich auf die Behandlung von Patienten mit DMD im Alter ab 4 Jahren.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 6 mg/kg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit kann die tägliche Dosis auf 4 mg/kg oder 2 mg/kg heruntertitriert werden. Die Patienten sollten mit der höchsten verträglichen Dosis innerhalb des Dosisbereichs behandelt werden.

Das jüngste Kind in der Studie war 2,9 Jahre alt, sodass keine Daten für jüngere Kinder (< 2,9 Jahre) vorliegen. Die EMA geht davon aus, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirkung von Vamorolon bei Patienten im Alter von 2 bis 3 Jahren und Patienten im Alter von 3 bis 4 Jahren gibt. Dies kann jedoch aufgrund der fehlenden Daten nicht bestätigt werden [6].

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die Studie VBP15-006 wurde ausschließlich an 5 Studienzentren in Kanada durchgeführt. Die eingeschlossene Population war überwiegend kaukasischer Herkunft. Insgesamt kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Da es sich bei der Studie VBP15-006 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

4.4 Mortalität

Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben. Es traten in der Studie VB15-006 und dem EAP keine Todesfälle auf.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU in Modul 4 Daten zu den Endpunkten „Bayley-III – Grobmotorik-Skala“ und „Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)“ vor. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3.2 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Grobmotorik-Skala der Bayley-III aufgrund von Unklarheiten in der Validierung sowie die körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI) aufgrund unklarer Validität ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Der Effekt von Vamorolon auf die Morbidität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU Daten für die Endpunkte „PARS-III“ und „Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation“ vor. Beide Endpunkte wurden durch die Eltern/Erziehungsberechtigten für die 2- bis 4-jährigen Jungen erhoben. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3.3 abgebildet. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der PARS-III aufgrund nicht-gegebener Validität und der Endpunkt „Anwendungsfreundlichkeit der Studienmedikation“ aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht herangezogen. Somit liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.

4.7 Sicherheit

In der Studie VBP15-006 wurden UE ab der Einverständniserklärung bis zum Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation (Studienende oder vorzeitiger Abbruch der Studie) erfasst. Es werden die TEAE dargestellt. SUE wurden bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Anzeichen und Symptome, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, sollten nicht als UE berücksichtigt werden, es sei denn, sie wurden als schwerer eingestuft als für den Zustand der teilnehmenden Person zu erwarten war. Es finden sich jedoch keine Angaben zu den Symptomen oder inwiefern eine systematische Auswahl der Ereignisse erfolgte. Es bleibt somit unklar, welche Ereignisse der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Insbesondere in einer unverblindeten Studie kann dies dazu führen, dass die Erfassung der UE potentiell unsystematisch bzw. unvollständig erfolgt. Im EAP wurden UE ab der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Eine Limitation ist, dass im EAP-Protokoll keine spezifischen Sicherheits- oder Laboruntersuchungen definiert waren. Stattdessen erfolgten die Visiten entsprechend dem Behandlungsstandard für DMD-Patienten unter Steroidtherapie. Dies erschwert die Aussagekraft der erhobenen Sicherheitsdaten.

Die Sicherheitspopulation umfasst Daten von 10 Personen in der Studie VBP15-006 mit einer medianen Behandlungsdauer von 11,9 Wochen (min, max: 11,6; 12,7). Anschließend setzten 19 von 20 Patienten (N = 10 mit 2 mg/kg und N = 10 mit 6 mg/kg) die Behandlung im Rahmen des EAP fort. Von den 19 Personen erhielten 15 die Fachinformation-konforme Dosierung von 6 mg/kg. Zum Datenschnitt des EAP vom 01.06.2025 betrug die mediane Behandlungsdauer 1,9 Jahre

(min; max: 1,1; 2,4) in der Dosierung mit 6 mg/kg. Nach 2 Jahren erhielten nur noch 4 Patienten (26,7 %) Vamorolon in der Dosierung mit 6 mg/kg.

Bei 9 Personen (90,0%) in der Studie VBP15-006 bzw. 6 (40,0 %) im EAP trat mindestens ein UE unabhängig vom Schweregrad auf (ergänzend dargestellt). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE traten bei keiner Person in der Studie VBP15-006 während der 12-wöchigen Behandlungsphase auf. Im EAP (ergänzend dargestellt) traten bei 2 Jungen (13,3 %) schwere UE und bei 1 Kind SUE auf. Sowohl in der Studie VBP15-006 als auch in der Langzeitsicherheitserhebung (EAP, ergänzend dargestellt) trat bei keinem Patienten ein UE auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.

In der Studie VBP15-006 waren die häufigsten UE nach Systemorganklasse: „Gastrointestinale Erkrankungen“ (80,0 %), „Endokrine Erkrankungen“ (50,0 %) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (40,0 %). Im EAP (ergänzend dargestellt) war die häufigste Systemorganklasse mit 40,0 % „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. In den anderen Systemorganklassen lagen die Ereignisse größtenteils < 10 %. Ein Grund für die niedrigeren UE-Inzidenzen könnte darin liegen, dass die Langzeitsicherheitsdaten im EAP nicht systematisch erhoben wurden. Die EMA merkt an, dass dadurch die Häufigkeit von UE möglicherweise unterschätzt wurde. Daher soll eine „Post-Authorisation Safety Study“ (PASS) das langfristige Sicherheitsprofil von Vamorolon weiterhin untersuchen [6].

Zusätzlich wurden Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score) als Sicherheitsendpunkte in der Studie VBP15-006 erhoben. Bei den 10 Jungen lagen Körpergröße und Körpergewicht zu Baseline im Median im Normalbereich für das Alter. Nach den 12 Wochen Behandlungsdauer zeigten sich nur kleine Veränderungen in Körpergröße und Körpergewicht. Jedoch ist für die Beurteilung des Längenwachstums und des Körpergewichts eine 12-wöchige Beobachtungszeit nicht ausreichend. Die Langzeitdaten dieser beiden Endpunkte aus dem EAP lagen nicht für die 15 Jungen mit der Fachinformation-konformen Dosierung von 6 mg/kg vor, sodass unklar ist, bei wie vielen Kindern Daten zu Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score) für Monat 12 vorhanden sind.

Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe, der kleinen Stichprobe (N = 10) und der kurzen Behandlungsdauer ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Vamorolon bezüglich der Sicherheit nicht möglich. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Vamorolon ist zugelassen für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 2 Jahren. Es handelt sich um eine Anwendungserweiterung für Patienten im Alter ≥ 2 bis < 4 Jahren. Die Nutzenbewertung von Vamorolon basiert auf der zulassungsbegründenden Studie VBP15-006, eine einarmige, unverblindete Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vamorolon in 2 Dosierungen (2 mg/kg und 6 mg/kg) in Glukokortikoid-naiven Jungen im Alter von 2 bis < 4 Jahren. Für die Nutzenbewertung wird nur die Fachinformation-konforme Dosierung von 6 mg/kg berücksichtigt.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie VBP15-006 werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie VBP15-006

Studie VBP15-006 Darstellung der Ergebnisse		6 mg/kg Vamorolon N = 10	
Mortalität	N	Personen mit Ereignis, n (%)	
Todesfälle	10	0 (0)	
Sicherheit ¹⁾	N	Personen mit Ereignis, n (%)	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	10	0 (0)	
SUE	10	0 (0)	
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	10	0 (0)	
	N	<u>Baseline</u> Median (min; max)	<u>Veränderung von</u> <u>Woche 12 zu Baseline</u> Median (min; max)
Körpergröße (z-Score)	10	-0,45 (-3,99; 1,82)	0,09 (-0,13; 0,46)
Körpergewicht (z-Score)	10	0,13 (-4,52; 1,17)	0,13 (-0,67; 0,53)

¹⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Allen DD, Gorton GE, Oeffinger DJ, Tylkowski C, Tucker CA, Haley SM.** 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* 2008;28(2):192-198. <https://dx.doi.org/10.1097/BPO.0b013e3181652185>.
2. **Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, Eagle M, Flanigan KM, McDonald CM, et al.** One year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development. *Pediatr Neurol* 2014;50(6):557-563. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.006>.
3. **Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, Malkus EC, Schierbecker JR, Siener CA, et al.** 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* 2013;23(7):529-539. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2013.04.005>.
4. **Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ.** 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* 1998;18(5):561-571. <https://dx.doi.org/10.1097/00004694-199809000-00001>.
5. **Do Monte FA, Ferreira MN, Petribu KC, Almeida NC, Gomes JB, Mariano MH, et al.** 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* 2013;13:177. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-13-177>.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Agamree: European public assessment report, variation report EMA/VR/0000293535 [online]. 23.04.2026. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/agamree-vr-0000293535-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. **Hendriksen JG, Poysky JT, Schrans DG, Schouten EG, Aldenkamp AP, Vles JS.** Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2009;34(1):69-78. <https://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/isn067>.
8. **Hendriksen JG, Vles JS.** Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008;23(5):477-481. <https://dx.doi.org/10.1177/0883073807309775>.
9. **Henricson E, McDonald C.** 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* 2015;25:S303. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.06.416>.
10. **Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Connolly AM, Pietruszewski L, Smith MA, et al.** Gross motor delays in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2024;11(6):1260-1267. <https://dx.doi.org/10.1177/22143602241289223>.
11. **Pearson.** Bayley: Scales of infant and toddler development, third edition; record form study VBP15-006, version V1.0 [unveröffentlicht]. 2006.

12. **Santhera Pharmaceuticals.** An open-label, expanded access protocol for boys with Duchenne muscular dystrophy who have completed the long-term extension (VBP15-LTE), VBP15-004 or VBP15-006 studies, clinical study protocol, amendment 5 [unveröffentlicht]. 06.01.2026.
13. **Santhera Pharmaceuticals.** 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 an 7 to <18 years with Duchenne muscular dystrophy (DMD); study VBP15-006, clinical study report [unveröffentlicht]. 12.11.2024.
14. **Santhera Pharmaceuticals.** 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 an 7 to <18 years with Duchenne muscular dystrophy (DMD); study VBP15-006, clinical evaluator manual, version 2.0 [unveröffentlicht]. 16.12.2022.
15. **Santhera Pharmaceuticals.** 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 an 7 to <18 years with Duchenne muscular dystrophy (DMD); study VBP15-006, clinical study protocol [unveröffentlicht]. 14.10.2021.
16. **Santhera Pharmaceuticals.** 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 an 7 to <18 years with Duchenne muscular dystrophy (DMD); study VBP15-006, statistical analysis plan, version 2.0 [unveröffentlicht]. 25.06.2024.
17. **Santhera Pharmaceuticals (Deutschland).** Agamree 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 05.2026. Frankfurt/Main (GER). [Zugriff: 17.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024258/agamree-r-40-mg-ml-suspension-zum-einnehmen>.
18. **Santhera Pharmaceuticals (Deutschland).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Vamorolon (Agamree), Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 12.06.2026.
19. **Santhera Pharmaceuticals (Deutschland).** Vamorolone: paediatric extrapolation report [unveröffentlicht]. 15.08.2025.
20. **Sweere DJJ, Klinkenberg S, Vermeulen RJ, Braakman HMH, Hendriksen JGM.** 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 2025;58:27-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2025.07.008>.
21. **Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC.** Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. Neurology 2019;93(17):e1597-e1604. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000008363>.
22. **Trisolino G, Stallone S, Zarantonello P, Evangelista A, Boarini M, Faranda Cordella J, et al.** Translation and cross-cultural adaptation of the Pediatric Outcomes Data Collection Instrument into the Italian language. Children (Basel) 2022;9(6):853. <https://dx.doi.org/10.3390/children9060853>.
23. **Walker DK, Stein RE, Perrin EC, Jessop DJ.** Assessing psychosocial adjustment of children with chronic illnesses: a review of the technical properties of PARS III. J Dev Behav Pediatr 1990;11(3):116-121