

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ataluren

Vom 21. Mai 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3. Bürokratiekosten.....	9
4. Verfahrensablauf.....	9
5. Beschluss.....	11
6. Anhang.....	18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B. Bewertungsverfahren.....	23
1. Bewertungsgrundlagen.....	23
2. Bewertungsentscheidung.....	23
2.1 Nutzenbewertung.....	23
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	23
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	23
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	24
2.1.4 Therapiekosten.....	24
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	25
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	30
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32

5.1	Stellungnahme der PTC Therapeutics International Limited	32
5.2	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	59
5.3	Stellungnahme Professor Kirschner / Professor Schara.....	63
D.	Anlagen	73
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	73

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, 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 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA 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 G-BA 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 G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ataluren ist der 1. Dezember 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. November 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen (nmDMD) bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ataluren nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Die Grundlage der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens bildet die Zulassungsstudie PTC124-GD-007-DMD, im folgenden Studie 007. Bei der Studie 007 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Phase-2b-Dosisfindungsstudie im Parallelgruppendesign (1:1:1) mit drei Behandlungsarmen (Placebo, Ataluren täglich 10/10/20 mg/kg Körpergewicht (KG), Ataluren täglich 20/20/40 mg/kg KG). Im Folgenden wird nur der Studienarm mit der zulassungskonformen Ataluren-Dosierung von täglich 10/10/20 mg/kg KG betrachtet.

Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Verbesserung der Gehfähigkeit im Vergleich zu Placebo anhand der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT).

Bestandteil der Studie war eine 6-wöchige Screening-Phase, eine 48-wöchige verblindete Behandlungsphase und eine 6-wöchige Nachbeobachtungsphase.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Eingeschlossen wurden gehfähige männliche Patienten (≥ 75 m ohne Hilfe) im Alter ab 5 Jahren mit DMD typischen Symptomen, erhöhter CK, Problemen beim Gehen und bestätigter Nonsense - Mutation im Dystrophin-Gen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung ist keine Differenzierung zwischen DMD und BMD (Becker-Muskeldystrophie) erfolgt.

Für die Analyse der Studiendaten wurden post hoc mehrere relevante Änderungen vorgenommen. Zum einen wurden bei zwei Patienten die Baseline-Werte für den primären Studienendpunkt, den 6MWT, durch die Werte aus dem Screening ersetzt, was zu einer sog. korrigierten ITT-Population (kITT) führte. Zum anderen wurde das statistische Auswertungsmodell für den primären Endpunkt modifiziert. Drittens wurde eine nicht präspezifizierte Subgruppe aufgrund der jeweiligen Ergebnisse für den 6MWT zu Studienbeginn definiert, die Patienten in einer Phase der schnellen Krankheitsprogression, der sogenannten „decline phase“, adressieren soll. Im Anwendungsgebiet von Ataluren ist eine Patientenpopulation entsprechend der „decline phase“ nicht genannt.

Während die Änderung auf Patientenebene, die zur korrigierten ITT-Population führte, als grundsätzlich plausibel eingestuft werden kann, sind die Änderungen im statistischen Auswertungsmodell nicht eindeutig zu bewerten. Beispielsweise ist unklar, warum kein Interaktionsterm für Alter oder andere Parameter in das Modell aufgenommen wurde. Die post hoc gewonnenen Ergebnisse werden daher als potentiell hoch verzerrt eingestuft, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass sie ergebnisgesteuert sind.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ataluren wie folgt bewertet: Es liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

In der Studie wurden keine Todesfälle beobachtet, Mortalität war kein Wirksamkeitsendpunkt der Zulassungsstudie 007.

Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

Veränderung im 6-Minuten-Gehtest

Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen dem Ataluren- und dem Placebo-Arm von 26,4 m zugunsten von Ataluren war in der primären (präspezifizierten Analyse) statistisch nicht signifikant. Erst in der potentiell hoch verzerrten post-hoc-Analyse wurde ein statistisch signifikanter und klinisch als relevant eingeschätzter Effekt gezeigt, absolute Differenz der Gehstrecke 31,7 m (95 %-KI 5,1; 58,3), $p=0,0367$.

Evidenz bzgl. einer „minimal clinically important difference“ (MCID) für den 6MWT bei DMD-Patienten existiert bisher nicht.

Präspezifizierte supportive Analysen wurden für den Anteil der Patienten mit mindestens 10% Veränderung im 6MWT sowie für die Zeit bis zu einer Veränderung von mindestens 10% durchgeführt. Diese ergaben im Placebo-Arm einen statistisch signifikant höheren Anteil von sog. Progressoren, d. h. von Patienten mit mindestens 10% Verschlechterung. Die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung waren mit den Ergebnissen zum Anteil der Verschlechterungen gleichsinnig und ebenfalls statistisch signifikant. Für die sog. Responder, d. h. Patienten mit mindestens 10% Verbesserung, zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

In der aufgrund des post hoc modifizierten Auswertungsmodells durchgeführten und daher potentiell hoch verzerrten Auswertung von Subgruppen zeigten sich signifikante Ergebnisse für die Gehstreckendifferenzen im 6MWT nach 48 Wochen für die < 9-Jährigen (mittlere Differenz 38 m, 95%-KI 1; 76, $p = 0,045^2$), für Patienten mit Kortikosteroidtherapie (mittlere Differenz 36 m, 95%-KI 2; 70, $p = 0,036^2$) und für Patienten mit einem 6MWT zu Baseline <350 m (mittlere Differenz 50 m, 95%-KI 6; 94, $p = 0,026^2$).

Veränderung der proximalen Muskelfunktion

Die sogenannten Timed Function Tests (TFT) ermöglichen die Messung der Muskelfunktion und können möglicherweise als relevant für die Krankheitsprogression angesehen werden. Die Ergebnisse für den TFT Aufstehen aus der Rückenlage, 4 Stufen hinauf- bzw. herabsteigen und 10 Meter gehen/laufen zeigten keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Ataluren. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen der KITT Population für den TFT „Zeit für das Hinaufsteigen von 4 Treppenstufen“ waren zugunsten von Ataluren statistisch signifikant, wobei hier das hohe Verzerrungspotential der post-hoc Auswertungen zu berücksichtigen ist.

Veränderung der Häufigkeit von Stürzen

Für DMD-Patienten relevante Ereignisse, wie ungewollte Stürze und die Häufigkeit der Nutzung von Rollstühlen, wurden mit Hilfe eines täglichen Patiententagebuchs erfasst. Der Mittelwert der Sturzfrequenz pro Tag war zu Baseline in der Placebo-Gruppe etwa zweimal so hoch wie in der Ataluren-Gruppe (0,54 vs. 0,27). Aufgrund dieser Ungleichverteilung zusammen mit dem hohen Anteil fehlender Werte zu Baseline sind die Ergebnisse für den Endpunkt „ungewollte Stürze“ nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet. Der Unterschied in der Rollstuhlnutzung war zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Als Fazit wird aufgrund der statistisch signifikant niedrigeren Rate von Patienten mit mindestens 10 % Verschlechterung der Gehstrecke und der statistisch signifikant längeren Zeit bis zur Verschlechterung im 6MWT ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering für die Morbiditätsendpunkte festgestellt.

Lebensqualität

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde das Generic Core Scales-Paket des PedsQL Inventory mit den Domänen physikalische, emotionale, soziale und schulische Funktion verwendet. Es handelt sich um ein ausreichend validiertes generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern mit chronischen Erkrankungen³. Ergänzend zum PedsQL wurde das PedsQL-Fatigue-Instrument eingesetzt.

Für keine der ausgewerteten Domänen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, auch nicht für die Fatigue-Scale.

Der Gesamtscore unterschied sich nur minimal und statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Lebensqualität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

² P-Werte ergänzend zur G-BA Nutzenbewertung aufgrund der Angaben des Studienberichts der Studie 007

³ Connelly M, Rapoff MA. Assessing Health Related Quality of Life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. Journal of Pediatric Psychology. 2006;31:698-702

Nebenwirkungen

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und dem Preferred Term (PT).

Das Nebenwirkungsprofil war zwischen der Ataluren- und der Placebogruppe vergleichbar. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nicht auf, es gab keine Todesfälle. Die häufigsten UE für die Placebo- bzw. die Atalurengruppe waren Erbrechen (38,6 % vs. 56,1 %), Kopfschmerzen (24,6 % vs. 38,6 %), Diarrhö (24,6 % vs. 19,3 %), Nasopharyngitis (beide Gruppen 22,8 %), Fieber (21,1 % vs. 24,6 %), Husten (19,3 % vs. 15,8 %) und Oberbauchschmerzen (beide Gruppen 15,8 %). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Hinsichtlich Dosisunterbrechungen oder Dosisreduzierungen zeigten sich keine auffälligen Gruppenunterschiede. Die Subgruppenanalyse ergab, dass Patienten, die Kortikosteroide einnehmen, häufiger Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Influenza, Extremitätenschmerzen und Hypertonie hatten, dagegen seltener Fieber, Krankheitsprogression, Rhinitis, virale Gastroenteritis, Rhinorrhö, Lymphadenopathie, Sinusitis, virale Infektionen, Hautverletzungen sowie saisonale Allergien. Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren nicht zu erkennen. Das Nebenwirkungsprofil zeigte keine erkennbare Abhängigkeit vom Alter oder vom 6MWT zu Baseline.

Die Europäische Zulassungsbehörde, European Medicines Agency (EMA), weist auf die Interaktion mit potentiell nephrotoxischen Substanzen hin, insbesondere auf intravenös applizierte Aminoglykoside, so dass diese Medikamente im Rahmen der Studie nicht erlaubt waren. Zudem liegen keine Studien an Patienten mit renaler oder hepatischer Funktionseinschränkung vor, so dass die Sicherheit bei diesen Patientenpopulationen nicht untersucht ist. Da Ataluren über diese Organe ausgeschieden wird, kann es zur Akkumulation von Wirkstoff und Abbauprodukten kommen, wenn entsprechende Funktionseinschränkungen vorliegen

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ataluren auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da insbesondere eine Verringerung des Anteils von Patienten mit mindestens 10 % Verschlechterung und eine statistisch signifikant längere Zeit bis zu einer mindestens 10 % Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT erreicht werden.

Befristung

Die Zulassung von Translarna® erfolgte unter „besonderen Bedingungen“. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, die Ergebnisse einer noch laufenden Phase III Studie im Anwendungsgebiet vorzulegen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Bestätigungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ataluren 10, 10, 20 mg/kg bei Patienten

mit Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation (Studie PTC124-GD-020-DMD). Der Abschluss dieser Studie ist für das Ende des Jahres 2015 geplant⁴.

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Translarna® zur Prüfung vorzulegen⁴, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist von 6 Monaten nach dem Abschluss der von der EMA geforderten klinischen Untersuchung als angemessen erachtet.

Die genannten Ergebnisse sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Ataluren erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ataluren einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Ataluren aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Aufgrund der Übertragung der Prävalenzschätzung der DMD von 4,78 pro 100 000 Personen⁵ auf die männliche Bevölkerung Deutschlands, des Anteils der nmDMD von 11,46 %⁶ bis 11,67 %⁷ sowie des Anteils gehfähiger Patienten im Alter über 5 Jahren von 43,8%⁶ bis zu 57,75%⁷ an allen mit DMD Erkrankten resultiert eine Spanne von ca. 82 bis 110 GKV Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Translarna® (Wirkstoff: Ataluren) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. April 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ataluren soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Duchenne/Becker Muskeldystrophie erfahrene Fachärzte erfolgen.

⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Translarna (Ataluren). Assessment report for initial marketing authorisation application. London (UK): European Medicines Agency (EMA) 2014; (EMA/369266-2014)

⁵ Mah JK et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 2014; 24(6): 482-491.

⁶ Modul 3a

⁷ Treat-NMD Neuromuscular Network. DMD- und SMA-Patientenregister für Deutschland und Österreich: Statistiken [online]. (Angaben aus IQWiG Bewertung G14-13)

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2015).

Zur Ermittlung des Verbrauchs wird auf allgemeine Angaben zum Körpergewicht zurückgegriffen. Dabei wird das durchschnittliche Körpergewicht der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von 5 bis 16 Jahren⁸ mit dem Anteil der gehfähigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe aus der Studie von McDonald et al. 2013⁹ gewichtet. Es errechnet sich ein durchschnittliches Körpergewicht von 33,12 kg unter Berücksichtigung der abnehmenden Gehfähigkeit mit zunehmendem Alter (IQWiG G14-13).

Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ataluren wird die entsprechend der Fachinformation für Translarna® (Stand: Dezember 2014) empfohlene Dosierung für den Gewichtsbereich 32 - 35 kg Körpergewicht zugrunde gelegt, somit eine tägliche Dosierung von 1375 mg. Im Beschluss sind der in der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesene Preis, sowie der AVP auf Basis des Erstattungsbetrags angegeben.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2014 ein Dossier eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Ataluren ist der 1. Dezember 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. März 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 30. März 2015 statt.

⁸ Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 05.11.2014 [Zugriff: 18.12.2014].

⁹ McDonald CM et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy; design of protocol and the methods used. Muscle Nerve 2013; 48(1): 32-54.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Mai 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2015 21. April 2015 5. Mai 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Mai 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren

Vom 21. Mai 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. April 2015 (BAnz AT 28.05.2015 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ataluren wie folgt ergänzt:

Ataluren

Beschluss vom: 21. Mai 2015

In Kraft getreten am: 21. Mai 2015

BAnz AT 09.06.2015 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ataluren (Translarna®) ist angezeigt zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen. Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist durch Gentest nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ataluren 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 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Gering

Studienergebnisse nach Endpunkten¹⁰:

Mortalität (48 Wochen)	
Es traten keine Todesfälle im Studienzeitraum auf	

Morbidity					
Endpunkt-kategorie Endpunkt	Placebo (N=57)		Ataluren ¹¹ (N=57)		Placebo vs. Ataluren ¹¹
	Ereignisse (Anteil)		Ereignisse (Anteil)		Unterschied [95% KI] p-Wert
	BL	W. 48	BL	W. 48	
Gehstrecke 6MWT, MW (m)	359,6	317,4	350,0	342,7	26,44 [-4,21; 57,09] p = 0,0905 (nominal) p = 0,1592 (Dunnett) ¹²
6MWT mind. 10 % Verschlechterung	25 (43,9 %)		15 (26,3 %)		p = 0,0423
Zeit bis mind. 10 % Verschlechterung					HR 0,52 [0,28; 0,966] p = 0,0386 (nominal) p = 0,078 (Dunnett) ¹²
6MWT mind. 10 % Verbesserung	6 (10,5 %)		12 (21,1 %)		p = 0,297

¹⁰ Studie 007, G-BA Nutzenbewertung, ITT Analyse.

¹¹ Ataluren Dosierung 10/10/20 mg.

¹² Dunnett-t-Prozedur zur Berücksichtigung multipler Vergleiche.

Morbidity					
Endpunkt-kategorie Endpunkt	Placebo (N=57)		Ataluren ¹¹ (N=57)		Placebo vs. Ataluren ¹¹
	BL	W. 48	BL	W. 48	Unterschied [95% KI] p-Wert
Zeit bis mind. 10 % Verbesserung					HR 1,675 [0,656; 4,277] p = 0,2805
	BL	W. 48	BL	W. 48	
Aufstehen aus Rückenlage Zeit, MW (s)	11,5	14,6	10,8	14,0	0 [-2,3; 2,3] p = 0,99 ¹²
10 m laufen /gehen Zeit, MW (s)	6,9	9,9	7,5	9,1	-1,3 [-3,7; 0,9] p = 0,40 ¹²
4 Treppenstufen hinaufsteigen Zeit, MW (s)	6,0	10,8	6,9	9,3	-2,4 [-4,9; 0,1] p = 0,099 ¹²
4 Treppenstufen herabsteigen Zeit, MW (s)	5,5	9,6	6,1	8,5	-1,6 [-4,3; 1,0] p = 0,38 ¹²

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) ¹³ Baseline, Differenz zu W. 48					
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N=57)		Ataluren ¹¹ (N=57)		Placebo vs. Ataluren ¹¹
	BL	W. 48	BL	W. 48	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert
PedsQL Gesamt-score	64,72	66,47	65,22	67,92	-0,11 [-5,95; 5,74] p = 0,9714
Physikalische Subskala	61,87	59,53	59,27	62,61	3,56 [-4,31; 11,42] p = 0,37
Emotionale Subskala	70,13	73,8	73,7	72,82	-4,2 [-11,5; 3,05] p = 0,25
soziale Subskala	63,36	69,9	65,09	68,64	-2,38 [-9,52; 4,76] p = 0,51
Schulische Subskala	64,65	68,06	64,55	70,82	2,54 [-4,42; 9,5] p = 0,47
PedsQL Fatigue Scale	69,7	72,85	71,62	72,62	-2,41 [-8,85; 4,03] p = 0,46

¹³ Je höher der Score, desto besser ist die Lebensqualität.

Nebenwirkungen: UE, SUE, Abbruch wg. UE				
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N=57)		Ataluren¹¹ (N=57)	
	≥ 1 Ereignis	Anteil	≥ 1 Ereignis	Anteil
UE	56	98,2 %	55	96,5 %
SUE	3	5,3 %	2	3,5 %
Abbruch wegen UE	0	0	0	0
UE nach SOC (≥ 20% der Patienten)¹⁴				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37	64,9 %	42	73,7 %
Allgemeine Erkrankungen	21	36,8 %	23	40,4 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43	75,4 %	38	66,7 %
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26	45,6 %	28	49,1 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19	33,3 %	25	43,9 %
Erkrankungen des Nervensystems	17	29,8 %	25	43,9 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18	31,6 %	20	35,1 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18	31,6 %	19	33,3 %

Verwendete Abkürzungen: 6MWT=6-Minuten-Gehtest; BL = Baseline; HR = Hazard ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = Preferred term MedDRA; LS-MW = Least Square Mittelwert; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl Patienten; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse der MedDRA; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; W. = Woche

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 82 bis 110 Patienten

¹⁴ Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE in den SOC nach MedDRA, jeder Patient zählt maximal 1-mal, auch bei mehreren UE oder PT für eine SOC.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Translarna® (Wirkstoff: Ataluren) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. April 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ataluren soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Duchenne/Becker Muskeldystrophie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ataluren	Kontinuierlich, 3 x täglich	Kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Beutel)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Beutel) ¹⁵
Ataluren	40 mg / kg Körpergewicht	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel à 125, 250 und 1000 mg	1095 (Beutel à 125 mg) + 1460 (Beutel à 250 mg) ¹⁶

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

¹⁵ Verbrauch für Körpergewicht 33,12 kg: Durchschnitt der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von 5 bis 16 Jahren (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) gewichtet mit dem Anteil der gehfähigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe.

¹⁶ Dosierung für Gewichtsbereich 32 – 35 kg Körpergewicht nach Fachinformation: 1375 mg täglich, 3 x 125 mg + 4 x 250 mg.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ataluren 125 mg, 30 Stück	3 822,67 €	3 605,86 € [1,77 € ¹⁷ ; 215,04 € ¹⁸]
Ataluren 250 mg, 30 Stück	7 588,02 €	7 156,17 € [1,77 € ¹⁷ ; 430,08 € ¹⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ataluren	479 880,83 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Mai 2015 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2016 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ataluren**

Vom 21. Mai 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. April 2015 (BANz AT 28.05.2015 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ataluren wie folgt ergänzt:

Ataluren

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ataluren (Translarna®) ist angezeigt zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen. Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist durch Gentest nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ataluren 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 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Gering

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Mortalität (48 Wochen)

Es traten keine Todesfälle im Studienzeitraum auf

Morbidität

Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N = 57)		Ataluren ² (N = 57)		Placebo vs. Ataluren ² Unterschied [95 % KI] p-Wert
	BL	W. 48	BL	W. 48	
Gehstrecke 6MWT, MW (m)	359,6	317,4	350,0	342,7	26,44 [-4,21; 57,09] p = 0,0905 (nominal) p = 0,1592 (Dunnett) ³

¹ Studie 007, G-BA Nutzenbewertung, ITT Analyse.

² Ataluren Dosierung 10/10/20 mg.

³ Dunnett-t-Prozedur zur Berücksichtigung multipler Vergleiche.



Morbidität					
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N = 57)		Ataluren ² (N = 57)		Placebo vs. Ataluren ²
	Ereignisse (Anteil)		Ereignisse (Anteil)		Unterschied [95 % KI] p-Wert
6MWT mindestens 10 % Verschlechterung	25 (43,9 %)		15 (26,3 %)		p = 0,0423
Zeit bis mindestens 10 % Verschlechterung					HR 0,52 [0,28; 0,966] p = 0,0386 (nominal) p = 0,078 (Dunnett) ³
6MWT mindestens 10 % Verbesserung	6 (10,5 %)		12 (21,1 %)		p = 0,297
Zeit bis mindestens 10 % Verbesserung					HR 1,675 [0,656; 4,277] p = 0,2805
	BL	W. 48	BL	W. 48	
Aufstehen aus Rückenlage Zeit, MW (s)	11,5	14,6	10,8	14,0	0 [-2,3; 2,3] p = 0,99 ³
10 m laufen/gehen Zeit, MW (s)	6,9	9,9	7,5	9,1	-1,3 [-3,7; 0,9] p = 0,40 ³
4 Treppenstufen hinaufsteigen Zeit, MW (s)	6,0	10,8	6,9	9,3	-2,4 [-4,9; 0,1] p = 0,099 ³
4 Treppenstufen herabsteigen Zeit, MW (s)	5,5	9,6	6,1	8,5	-1,6 [-4,3; 1,0] p = 0,38 ³

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) ⁴ Baseline, Differenz zu W. 48					
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N = 57)		Ataluren ² (N = 57)		Placebo vs. Ataluren ²
	BL	W. 48	BL	W. 48	LS-MW-Differenz [95 % KI] p-Wert
PedsQL Gesamtscore	64,72	66,47	65,22	67,92	-0,11 [-5,95; 5,74] p = 0,9714
Physikalische Subskala	61,87	59,53	59,27	62,61	3,56 [-4,31; 11,42] p = 0,37
Emotionale Subskala	70,13	73,8	73,7	72,82	-4,2 [-11,5; 3,05] p = 0,25
soziale Subskala	63,36	69,9	65,09	68,64	-2,38 [-9,52; 4,76] p = 0,51
Schulische Subskala	64,65	68,06	64,55	70,82	2,54 [-4,42; 9,5] p = 0,47
PedsQL Fatigue Scale	69,7	72,85	71,62	72,62	-2,41 [-8,85; 4,03] p = 0,46

Nebenwirkungen: UE, SUE, Abbruch wg. UE					
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N = 57)		Ataluren ² (N = 57)		
	≥ 1 Ereignis	Anteil	≥ 1 Ereignis	Anteil	
UE	56	98,2 %	55	96,5 %	
SUE	3	5,3 %	2	3,5 %	
Abbruch wegen UE	0	0	0	0	
UE nach SOC (≥ 20 % der Patienten) ⁵					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37	64,9 %	42	73,7 %	
Allgemeine Erkrankungen	21	36,8 %	23	40,4 %	

⁴ Je höher der Score, desto besser ist die Lebensqualität.⁵ Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE in den SOC nach MedDRA, jeder Patient zählt maximal 1-mal, auch bei mehreren UE oder PT für eine SOC.



Nebenwirkungen: UE, SUE, Abbruch wg. UE				
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N = 57)		Ataluren ² (N = 57)	
	≥ 1 Ereignis	Anteil	≥ 1 Ereignis	Anteil
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43	75,4 %	38	66,7 %
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26	45,6 %	28	49,1 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19	33,3 %	25	43,9 %
Erkrankungen des Nervensystems	17	29,8 %	25	43,9 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18	31,6 %	20	35,1 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18	31,6 %	19	33,3 %

Verwendete Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; BL = Baseline; HR = Hazard ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = Preferred term MedDRA; LS-MW = Least Square Mittelwert; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl Patienten; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse der MedDRA; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; W. = Woche

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 82 bis 110 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Translarna[®] (Wirkstoff: Ataluren) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. April 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ataluren soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Duchenne/Becker Muskeldystrophie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ataluren	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Beutel)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Beutel) ⁶
Ataluren	40 mg/kg Körpergewicht	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel à 125, 250 und 1 000 mg	1 095 (Beutel à 125 mg) + 1 460 (Beutel à 250 mg) ⁷

⁶ Verbrauch für Körpergewicht 33,12 kg; Durchschnitt der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von 5 bis 16 Jahren (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) gewichtet mit dem Anteil der gefähigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe.

⁷ Dosierung für Gewichtsbereich 32 – 35 kg Körpergewicht nach Fachinformation: 1 375 mg täglich, 3 x 125 mg + 4 x 250 mg.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ataluren 125 mg, 30 Stück	3 822,67 €	3 605,86 € [1,77 € ⁸ ; 215,04 € ⁹]
Ataluren 250 mg, 30 Stück	7 588,02 €	7 156,17 € [1,77 € ⁸ ; 430,08 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ataluren	479 880,83 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Mai 2015 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2016 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.
⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ataluren ist der 1. Dezember 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. November 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-06) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Ataluren nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ataluren - Gemeinsamer ...

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/149/>

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Ataluren](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ataluren

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ataluren
- **Handelsname:** Translarna™
- **Therapeutisches Gebiet:** Duchenne-Muskeldystrophie (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** PTC Therapeutics International Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.03.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.03.2015
- **Beschlussfassung:** Ende Mai 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-12-01-D-149)

- [Modul 1 \(390,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-722/2014-11-24_Modul1_Ataluren.pdf)
- [Modul 2 \(380,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-723/2014-11-24_Modul2_Ataluren.pdf)
- [Modul 3 \(2,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-724/2014-11-24_Modul3_Ataluren.pdf)

- [Modul 4 \(2.3 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-725/2014-11-24_Modul4_Ataluren.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-725/2014-11-24_Modul4_Ataluren.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.03.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(641.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-726/2015-02-27_Nutzenbewertung-G-BA_Ataluren.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-726/2015-02-27_Nutzenbewertung-G-BA_Ataluren.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(121.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24_Ataluren_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24_Ataluren_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2015
- Mündliche Anhörung: 07.04.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ataluren - 2014-12-01-D-149*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.03.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ataluren - 2014-12-01-D-149* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.04.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Mai 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.04.2015 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Ataluren

Stand: 31.03.2015

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
PTC Therapeutics Germany GmbH	23.03.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.03.2015
Universitätsklinikum Freiburg (Prof. J. Kirschner / Prof. U. Schara)	23.03.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
PTC Therapeutics Germany GmbH	Peltz, Hr. Dr.
PTC Therapeutics Germany GmbH	Schopen, Hr. Dr.
PTC Therapeutics Germany GmbH	Schnorpfeil, Hr. Dr.
PTC Therapeutics Germany GmbH	Hofmann, Hr. Dr.
PTC Therapeutics Germany GmbH	Chisholm, Fr. (Dolmetscherin)
PTC Therapeutics Germany GmbH	Bentürk, Hr. (Dolmetscher)
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Werner, Hr. Dr.
Universitätsklinikum Freiburg	Kirschner, Hr. Prof. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PTC Therapeutics Germany GmbH						
Peltz, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schopen, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schnorpfeil, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hofmann, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Chisholm, Fr. (Dolmetscherin)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bentürk, Hr. (Dolmetscher)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Universitätsklinikum Freiburg							
Kirschner, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der PTC Therapeutics International Limited

Datum	23. März 2015
Stellungnahme zu	Ataluren/Translarna
Stellungnahme von	<i>PTC Therapeutics International Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 02. März 2015 haben der G-BA und das IQWiG die Daten des Dossiers für das Orphan Arzneimittel Ataluren kommentiert.</p> <p>Bezüglich der Bewertung der Therapiekosten (Modul 3) schlägt das IQWiG dabei eine Änderung der Schätzung des mittleren Körpergewichtes der zu behandelnden Patienten vor. Dies hat unmittelbaren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten von Ataluren, da diese mit dem zugrundegelegten durchschnittlichen Körpergewicht korrelieren.</p> <p>Der konkreten Vorgangsweise des IQWiG bei der Schätzung des mittleren Körpergewichtes stimmt der pU nicht zu. Im Folgenden werden die Unsicherheiten, die mit dem Vorschlag des IQWiG zusammenhängen, erläutert und eine Begründung für die höhere Validität der vom pU durchgeführten Schätzung in Modul 3 geliefert.</p> <p>Die vom G-BA durchgeführte Bewertung der Studiendaten konzentriert sich in Zusammenhang mit der Bewertung des primären Endpunktes auf die Unsicherheiten der eingesetzten post-hoc Analyse. Grundsätzlich wird der 6MWT als geeignetes patientenrelevantes Maß bei der Duchenne Muskeldystrophie angesehen, da für die betrachtete Population der Verlust der Gehfähigkeit aufgrund der Erkrankung unmittelbar mit dem 6MWT gemessen wird. Von den übrigen Endpunkten, die seitens des G-BA bewer-</p>	<p><i>Siehe Stellungnahmen zu den spezifischen Aspekten, Körpergewicht Seitey</i></p> <p>Siehe Stellungnahmen zu spezifischen Aspekten (Seite 38)</p> <p>Siehe Stellungnahmen zu spezifischen Aspekten (Seite 43)</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tet worden sind, wurden insbesondere positive Effekte von Ataluren bei den „versehentlichen Stürzen“ und der 10%-igen Verschlechterung im 6MWT gesehen. Die nachfolgende, zusätzliche Analyse greift die Kritikpunkte des G-BA auf und zeigt weitere Ergebnisse, die den patientenrelevanten Nutzen von Ataluren in der Indikation nmDMD belegen.</p> <p>Für den primären Endpunkt wird der Gehstreckenverlust im 6MWT als Surrogat für den Funktionsverlustes in der studierten Patientenpopulation durch den G-BA akzeptiert. Post-hoc hat der pU im Rahmen des Zulassungsverfahrens in der Auswertung allerdings relevante Änderungen vorgenommen. So wurde durch Korrektur der Baseline-Werte bei zwei Patienten die ITT Population in eine korrigierte ITT Population (kITT) verändert. Diese Änderung wurde vom G-BA als plausibel und nachvollziehbar akzeptiert. Eine weitere post-hoc Veränderung, die der pU vorgenommen hat, betrifft das statistische Auswertungsmodell. Hier erkennt der G-BA ein potenzielles Verzerrungspotential. Um dieser Kritik zu begegnen, wird vom pU die Auswertung der Studiendaten unter Verwendung des prä-definierten Modells vorgenommen. Dabei werden insbesondere die Patienten betrachtet, die mehr bzw. weniger als 350 m als Baseline-Wert hatten. Die Krankheitsprogression legt nahe, dass systematische Unterschiede zwischen diesen beiden im Studienprotokoll bereits stratifizierten Gruppen bestehen. Bei der nmDMD erfahren die betroffenen Patienten häufig einen rapiden Verlust ihrer Gehfähigkeit bis zur vollständigen Abhängigkeit vom Rollstuhl, sobald sie sich unterhalb einer Strecke von 350m im 6MWT bewegen. Die damit verbundene</p>	<p>Siehe Stellungnahmen zu spezifischen Aspekten (Seite 48)</p> <p>Siehe Stellungnahmen zu spezifischen Aspekten (Seite 45)</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlechterung der Fähigkeit zu Gehen lässt sich in dieser Phase klarer erfassen und messen als in der früheren, weniger stark progressiven Krankheitsphase. Insofern erscheint es sinnvoll, hier eine entsprechende Differenzierung vorzunehmen, die auch vom G-BA vorgeschlagen wird.</p> <p>Den Endpunkt der „versehentlichen Stürze“ erkennt der G-BA als valide an, so dass der Unterschied der Therapieeffekte (Ataluren vs. Placebo) als signifikant und patientenrelevant eingestuft werden.</p> <p>Für den Endpunkt des Steigens von 4 Treppen, sogenannter „Treppensteigetest“ legt der pU, wie nachfolgend beschrieben, eine neue, zusätzliche Auswertung vor, die das prädefinierte Auswertungs-Modell verwendet. Für diesen Endpunkt besteht eine signifikante und für den Patienten relevante Überlegenheit von Ataluren gegenüber der Vergleichstherapie, die bislang noch nicht im Dossier dargestellt worden ist. Auch hier kann der Effekt von Ataluren in der Gruppe der Patienten unterhalb einer Gehstrecke von 350m besser gezeigt werden, obwohl der Effekt für die Gesamtgruppe signifikant gegenüber Placebo ist.</p> <p>Insgesamt zeigt sich, dass durch die zusätzlichen Analysen die Evidenz für die Wirksamkeit von Ataluren bei Patienten mit nmDMD weiter verbessert wird. Die Patienten profitieren erheblich von Ataluren, da die Gehfähigkeit in der relevanten Population deutlich länger als ohne Therapie erhalten bleibt. Dies ist mit einem unmittelbaren patientenrelevanten Nutzen für die Patienten</p>	<p>Siehe Stellungnahmen zu spezifischen Aspekten (Seite 49)</p> <p>Siehe Stellungnahmen zu spezifischen Aspekten (Seite 46 - 47)</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbunden	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkungen zu Modul 3</p> <p><u><i>Gewicht der nmDMD Patienten</i></u></p> <p>Die Zulassung von Ataluren sieht eine Dosierung von 40 mg / Tag und kg Körpergewicht vor. Insofern hat das Körpergewicht der nmDMD Patienten einen unmittelbaren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten der Behandlung mit Ataluren. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat im Modul 3 zur Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichts die Angaben aus den drei Studienarmen der Studie PTC124-GD-007-DMD (PTC-007) herangezogen. Die Begründung für diese Vorgehensweise erschließt sich unmittelbar aus der Identität von Studienpopulation und zugelassenem Anwendungsgebiet von Ataluren. Die Anzahl von 174 Patienten stellt dabei aus Sicht des pU die bestmögliche Basis für die Schätzung des durchschnittlichen Körpergewichts der nmDMD Population ambulanter Patienten dar. Die Vorgehensweise des IQWiG, einen gewichteten Durchschnittswert zu verwenden, der sich an dem Gewicht gesunder Kinder orientiert, erscheint aus Sicht des pU nicht adäquat, da die körperliche Entwicklung von DMD Patienten stark</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlich zu gesunden Jungen verläuft.</p> <p>In der Indikation Duchenne Muskeldystrophie gibt es nur wenige „natural history studies“, die zu einer Schätzung des Körpergewichts herangezogen werden können. Der Placebo-Arm der PTC-007 wird für die Nonsense-Mutationen in wissenschaftlichen Publikationen als Beispiel für den natürlichen Verlauf der Erkrankung verwendet (McDonald et al. 2013).</p> <p>Es ist bekannt, dass Patienten mit DMD eine von gesunden Kindern abweichende Anthropometrie haben. So sind Kinder mit DMD in jüngeren Jahren im Durchschnitt kleiner als gesunde Kinder und insofern auch etwas leichter. Erst mit zunehmendem Verlust der Gehfähigkeit führt die Erkrankung zu körperlichen Veränderungen, die einen höheren BMI (Body Mass Index) bei den DMD Patienten im Verhältnis zu gesunden Kindern nach sich zieht. Während DMD Patienten kleiner sind als gesunde Jungen, wird mit der Progression der Erkrankung zunehmend Muskelmasse in Körperfett umgebaut. Die mangelnde Bewegung aufgrund des Verlustes der Gehfähigkeit führt ebenfalls tendenziell zu einer Gewichtszunahme.</p> <p>Das IQWiG kritisiert in seiner Bewertung, dass keine spezifische</p>	<p>Dabei wird das durchschnittliche Körpergewicht der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von 5 bis 16 Jahren¹⁹ mit dem Anteil der gehfähigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe aus der Studie von McDonald et al. 2013²⁰ gewichtet. Es errechnet sich ein durchschnittliches Körpergewicht von 33,12 kg unter Berücksichtigung der abnehmenden Gehfähigkeit mit zunehmendem Alter (IQWiG G14-13)</p>

¹⁹ Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 05.11.2014 [Zugriff: 18.12.2014].

²⁰ McDonald CM et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy; design of protocol and the methods used. Muscle Nerve 2013; 48(1): 32-54.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung für die Verwendung des Körpergewichts basierend auf der Studie PTC-007 angeführt worden ist. Als Konsequenz wird das Körpergewicht der Patienten nunmehr anhand eines Modells geschätzt, das auf dem durchschnittlichen Körpergewicht in den Altersklassen 5 – 16 Jahre von gesunden Kindern beruht, wobei eine Gewichtung vorgenommen wird, um den Anteil der ambulanten, gehfähigen Patienten abzubilden. Diese Gewichtung basiert auf der Natural History Studie von McDonald et al. (2013a), in der 340 Patienten mit DMD eingeschlossen sind, von denen 194 als gehfähig eingestuft werden. Die Altersgrenze von 16 Jahren entspricht der Altersgruppe, in der noch gehfähige Patienten in der Studie von McDonald erscheinen. Aufgrund der Tatsache, dass in den USA die Erkrankungsbilder DMD und BMD anders als in Europa nicht voneinander differenziert werden, besteht Unsicherheit darüber, ob die Population ausschließlich aus DMD Patienten besteht.</p> <p>Aus diesem Modell resultiert ein durchschnittliches Körpergewicht von 33 kg anstelle von 30,5 kg aus der für die Zulassung relevanten Phase 2b Studie. Als Konsequenz ergeben sich gleichzeitig höhere Jahrestherapiekosten für die GKV.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen körperlichen Entwicklung der Patienten mit DMD bzw. nmDMD sieht der pharmazeutische Unternehmer das Vorgehen des IQWiG als nicht sachgerecht an. Die Untersuchungen von West et al. (2013) und Sarrazin et al. (2014) zeigen, dass die körperliche (und vielfach auch geistige) Entwick-</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lung von Patienten mit DMD unterschiedlich zu gesunden Kindern verläuft. Die Ergebnisse von DMD Patienten können als Referenz für die Subpopulation mit nmDMD verwendet werden, da es bislang keine Hinweise gibt, dass verschiedene Mutationstypen zu unterschiedlichen phänotypischen Entwicklungen führen. (Pane et al. 2014).</p> <p>In der retrospektiven Studie von West et al. (2013) werden für eine große Population von gehfähigen Kindern mit DMD Angaben zum Körpergewicht erhoben. Es wurden von insgesamt 513 Kindern 1.877 Gewichtsmessungen aus dem Zeitraum 1985 – 2010 von DMD Patienten zwischen 2 und 12 Jahren erhoben. 69% der ursprünglich Kortikosteroid-naiven Patienten wurden ab einem mittleren Alter von 6,7 Jahren auf Kortikosteroid-Therapie eingestellt.</p> <p>Betrachtet man nur die Altersgruppen zwischen 5 und 12 Jahren so resultiert ein gewichtetes Durchschnittsgewicht von 26,8 kg, das deutlich unterhalb des Durchschnittsgewichts der Studienpopulation (PTC-007) liegt und auch deutlich unterhalb der Schätzung des IQWiG (siehe Tabelle 1). Die Gewichtung wurde entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG anhand der Altersverteilung ambulanter Patienten vorgenommen. Ohne Gewichtung liegt das Durchschnittsgewicht der DMD Population von 5 – 12 Jahren bei 29,4 kg.</p> <p>Anhand der Alters-Gewichtskurven zeigten West et al. (2013), dass das Gewicht der Patienten mit DMD ab einem Alter von ca. 9,5 Jahren die 50% Perzentil-Kurve gesunder Kinder kreuzt, und damit</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deutlich wird, dass das Gewicht der Patienten gegenüber gesunden Kindern ansteigt. Der Verlust der Gehfähigkeit wird allerdings in Deutschland mit 10,9 Jahren angegeben (Kirschner 2013), so dass der Anstieg des Körpergewichts unmittelbar mit dem progressiven Verlust der Gehfähigkeit zusammen hängt. Obwohl also einige wenige nmDMD Kinder oberhalb von 12 Jahren noch gehfähig sein können, sinkt der Anteil dieser Patienten rapide aufgrund des Krankheitsverlaufs der DMD. Dementsprechend wird der Einfluss dieser Altersgruppen auf das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten mit nmDMD systematisch abnehmen. Sowohl die Studie PTC-007 als auch die Untersuchung von West (2013) zeigen, dass Patienten mit nmDMD bzw. DMD kleiner und leichter sind als gesunde Kinder. Erst mit dem Verlust der Gehfähigkeit steigt auch das Durchschnittsgewicht der Kinder an. Aus Perspektive des pU stellt die Studie PTC-007 die beste Schätzung des Körpergewichts der nmDMD Population dar.</p> <p>Zusammenfassung: Daten zum Körpergewicht von Patienten mit nmDMD liegen mit der Studie PTC-007 vor, die seitens der Einschlusskriterien exakt dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Insofern wurden diese Informationen verwendet, um das Körpergewicht zu schätzen. Diese Angaben werden insbesondere durch die Studie von West et al. 2013 bestätigt. Für gehfähige Patienten zwischen 5 und 12 Jahren errechnet sich ein durchschnittliches Körpergewicht gehfähiger DMD Patienten von 26,8 kg. Unter Einbezug auch älterer Kinder zwischen 13 und 16 Jahren, die noch</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gefhähig sind, könnte dieser Wert leicht ansteigen, so dass die Angabe aus Modul 3 mit 30,5 kg oberhalb der Angaben aus West (2013) liegt.</p> <p>Insgesamt sehen wir die empirischen Angaben zum Körpergewicht aus der PTC-007 als validen Wert für die Population an, der auf Patientendaten basiert. Das Modell des IQWiG hingegen weist eine hohe Unsicherheit auf, da die anthropometrischen Daten gesunder Kinder stark von denen von Kindern mit DMD abweichen.</p> <p>Die Jahrestherapiekosten entsprechen daher den ursprünglichen Angaben des pU.</p> <p>Basierend auf der Studie von West et al. (2013) ergeben sich im Unterschied zum IQWiG eher niedrigere Jahrestherapiekosten, da das Durchschnittsgewicht der DMD Patienten in der therapierelevanten Gruppen niedriger liegt als das Gewicht gesunder Kinder, die meist größer sind (siehe Tabelle 2).</p>	
	<p>Anmerkungen zu Modul 4</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Primärer Endpunkt (6MWT):</u></p> <p>In Modul 4 hat der pU eine Auswertung des 6MWT mittels einer</p>	<p>Die Grundlage der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>post-hoc modifizierten MMRM Analyse in der KITT Population berichtet. Diese Auswertung ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Ataluren 10/10/20 mg ($p=0,0367$) bei einer absoluten Differenz der Gehstrecke von 31,7 m (95%-KI 5,1;58,3). Das signifikante Resultat ist Grundlage der Zulassung von Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren durch die European Medicines Agency.</p> <p>Seitens des G-BA wird kritisiert, dass die verwendete post-hoc Analyse mit großer Unsicherheit verbunden sei. Die prä-spezifizierte Analyseverfahren hat jedoch kein signifikantes Ergebnis gezeigt. Aufgrund der Verteilung der Patienten ist aber anzunehmen, dass bei Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium der Wirksamkeitsnachweis von Ataluren über den 6MWT besser, d.h., messbar gezeigt werden kann.</p> <p>Die Phase 2b Studie PTC124-GD-007-DMD zeigt in der Placebo-Population, dass unterhalb einer Baseline-Gehstrecke von 350 m im 6MWT bei unbehandelten Patienten mit einem rapiden Verlust der Gehfähigkeit innerhalb kurzer Zeit zu rechnen ist. Die Therapieeffekte im 6MWT bei Patienten mit einer Ausgangsgehstrecke von <350 m sind viel deutlicher ausgeprägt als bei Patienten mit Baseline-Werten von >350 m. Dies legt den Schluss nahe, dass der 6MWT bei nmDMD Patienten mit einer eingeschränkten Gehfähig-</p>	<p>bildet die Zulassungsstudie PTC124-GD-007-DMD, im folgenden Studie 007. Bei der Studie 007 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Phase-2b-Dosisfindungsstudie im Parallelgruppendesign (1:1:1) mit drei Behandlungsarmen (Placebo, Ataluren täglich 10/10/20 mg/kg Körpergewicht (KG), Ataluren täglich 20/20/40 mg/kg KG). Im Folgenden wird nur der Studienarm mit der zulassungskonformen Ataluren-Dosierung von täglich 10/10/20 mg/kg KG betrachtet.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Verbesserung der Gehfähigkeit im Vergleich zu Placebo anhand der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT).</p> <p>Bestandteil der Studie war eine 6-wöchige Screening-Phase, eine 48-wöchige verblindete Behandlungsphase und eine 6-wöchige Nachbeobachtungsphase.</p> <p>Eingeschlossen wurden gehfähige männliche Patienten (≥ 75 m ohne Hilfe) im Alter ab 5 Jahren mit DMD typischen Symptomen, erhöhter CK, Problemen beim Gehen und bestätigter Nonsense - Mutation im Dystrophin-Gen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung ist keine Differenzierung zwischen DMD und BMD (Becker-Muskeldystrophie) erfolgt.</p> <p>Für die Analyse der Studiendaten wurden post hoc mehrere relevante Änderungen vorgenommen. Zum einen wurden bei zwei Patienten die Baseline-Werte für den primären Studienendpunkt, den</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keit von <350 m ein effektiveres Messinstrument darstellt.</p> <p>Der G-BA trifft zu den im Modul 4 dargestellten Auswertungen dieser Subgruppen folgende Aussage: „Die Subgruppenanalysen wurden an der korrigierten ITT-Population durchgeführt und mittels des <i>post hoc</i> modifizierten statistischen Auswertungsmodells gerechnet...Da es sich um Ergebnisse mit dem post-hoc-Analysemodell handelt, sind diese ebenfalls als potentiell verzerrt einzustufen.“ (S.53 der Nutzenbewertung vom 02 März 2015).</p> <p>Andererseits kommentiert der G-BA die Auswertung mittels der korrigierten ITT-Population folgendermaßen: „Bei je einem Patienten in der Placebo- bzw. in der Ataluren-20/20/40mg-Gruppe wurde der Baseline-Wert für den 6MWT durch den Screening-Wert ersetzt. Grund hierfür waren akute Verletzungen (Knie bzw. Sprunggelenk) wenige Tage vor der Erhebung der Baseline-Werte der unteren Extremität, die zu einem falsch-niedrigen, d. h. nicht repräsentativen Ergebnis zu Baseline führten (309 statt 395 m bei der Screening-Visite bzw. 125 statt 303 m bei der Screening-Visite). Die Werte wurden zunächst als gültig eingestuft und nachträglich durch die Screening-Werte ersetzt, was zu einer korrigierten ITT-Population (kITT) führte. Der pU legt plausibel dar, dass die tatsächliche Performance der beiden Patienten durch die Verletzung vorübergehend beeinträchtigt war, so dass diesem Vorgehen gefolgt werden kann.“</p> <p>Aus diesem Grund reicht der pU in dieser schriftlichen Stellung-</p>	<p>6MWT, durch die Werte aus dem Screening ersetzt, was zu einer sog. korrigierten ITT-Population (kITT) führte. Zum anderen wurde das statistische Auswertungsmodell für den primären Endpunkt modifiziert. Drittens wurde eine nicht präspezifizierte Subgruppe aufgrund der jeweiligen Ergebnisse für den 6MWT zu Studienbeginn definiert, die Patienten in einer Phase der schnellen Krankheitsprogression, der sogenannten „decline phase“, adressieren soll. Im Anwendungsgebiet von Ataluren ist eine Patientenpopulation entsprechend der „decline phase“ nicht genannt.</p> <p>Während die Änderung auf Patientenebene, die zur korrigierten ITT-Population führte, als grundsätzlich plausibel eingestuft werden kann, sind die Änderungen im statistischen Auswertungsmodell nicht eindeutig zu bewerten. Beispielsweise ist unklar, warum kein Interaktionsterm für Alter oder andere Parameter in das Modell aufgenommen wurde. Die post hoc gewonnenen Ergebnisse werden daher als potentiell hoch verzerrt eingestuft, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass sie ergebnisgesteuert sind.</p> <p>Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen dem Ataluren- und dem Placebo-Arm von 26,4 m zugunsten von Ataluren war in der primären (präspezifizierten Analyse) statistisch nicht signifikant. Erst in der potentiell hoch verzerrten post-hoc-Analyse wurde ein statistisch signifikanter und klinisch als relevant eingeschätzter Effekt gezeigt, absolute Differenz der Gehstrecke 31,7 m (95 %-KI 5,1; 58,3), $p=0,0367$.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nahme eine Auswertung des 6MWT für die im Protokoll definierten stratifizierten Subgruppen mit Baseline-Werten von <350 m und >350 nach. Diese Auswertung wird mit der <u>prä-spezifizierten MMRM Analyse</u> in der kITT Population durchgeführt (vergl. Tabelle 3 und Tabelle 4). Für die stratifizierte Subgruppe der Patienten mit Baseline-Werten <350 m zeigt sich in dieser Auswertung zwischen der Ataluren-Gruppe und der Placebo-Gruppe ein Gehstreckenunterschied von 57,0 Metern (95% KI: 15.2 ; 98.9) bei einem p-Wert von 0.0079.</p> <p>Da sich die Gehfähigkeit in der Studienpopulation nur für Patienten mit Baseline-Werten <350 m innerhalb der 48-wöchigen Studiedauer rapide verschlechtert, entspricht der Gehstreckenunterschied von 57 Metern wohl der wahren Effektgröße, die eine Therapie mit Ataluren innerhalb eines Jahres erreichen kann. In der Subgruppe der Patienten mit Baseline Werten >350 m ist die Krankheitsprogression noch zu langsam, um einen deutlichen Effekt im 6MWT messen zu können. Der pU vertritt den Standpunkt, dass der Therapieunterschied von 57,0 Metern im 6MWT in der frühen Nutzenbewertung von Ataluren als patientenrelevante Effektgröße berücksichtigt werden muss, da die Unterschiede zur der vergleichbaren Placebo-Population deutlich oberhalb der Grenze der klinischen Relevanz von 30 Metern liegt. 57m Unterschied innerhalb eines</p>	<p>Evidenz bzgl. einer „minimal clinically important difference“ (MCID) für den 6MWT bei DMD-Patienten existiert bisher nicht.</p> <p>Präspezifizierte supportive Analysen wurden für den Anteil der Patienten mit mindestens 10% Veränderung im 6MWT sowie für die Zeit bis zu einer Veränderung von mindestens 10% durchgeführt. Diese ergaben im Placebo-Arm einen statistisch signifikant höheren Anteil von sog. Progressoren, d. h. von Patienten mit mindestens 10% Verschlechterung. Die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung waren mit den Ergebnissen zum Anteil der Verschlechterungen gleichsinnig und ebenfalls statistisch signifikant. Für die sog. Responder, d. h. Patienten mit mindestens 10% Verbesserung, zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.</p> <p>In der aufgrund des post hoc modifizierten Auswertungsmodells durchgeführten und daher potentiell hoch verzerrten Auswertung von Subgruppen zeigten sich signifikante Ergebnisse für die Gehstreckendifferenzen im 6MWT nach 48 Wochen für die <9-Jährigen (mittlere Differenz 38 m, 95%-KI 1; 76, p = 0,045²¹), für Patienten mit Kortikosteroidtherapie (mittlere Differenz 36 m, 95%-KI 2; 70, p = 0,036²) und für Patienten mit einem 6MWT zu Baseline <350 m (mittlere Differenz 50 m, 95%-KI 6; 94, p = 0,026²).</p>

²¹ P-Werte ergänzend zur G-BA Nutzenbewertung aufgrund der Angaben des Studienberichts der Studie 007

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahres stellt einen beträchtlichen Vorteil für die betroffenen Kinder und Jugendlichen dar, da hierdurch die Gehfähigkeit erhalten bleibt. Dieser Effekt ist in dieser Population der nmDMD Patienten <350m unabhängig von dem statistischen Modell belegbar. Hieraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Patienten aus der Behandlung mit Ataluren.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte („Timed Function Tests, TFTs“)</u></p> <p>Die prä-spezifizierte Auswertung wurde ebenfalls für die sekundären Endpunkte – hier den „timed functions tests“ nachvollzogen. Der pU konzentriert sich auf den TFT „Zeit um vier Treppenstufen hinaufzusteigen“ und reicht eine neue Auswertung sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die im Protokoll definierten stratifizierten Subgruppen mit Baseline-Werten von <350 m und >350 m nach.</p> <p>Diese Auswertung wird mit der <u>prä-spezifizierten MMRM Analyse</u> in der kITT Population durchgeführt.</p> <p>In dieser Analyse kann für den mit Ataluren behandelten Studienarm eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Placebo-Gruppe von -2,4 Sekunden (95% KI: -4,7 ; -0,1) bei einem p-Wert von (p=0.0383) gezeigt werden (vergl. Tabelle 5).</p> <p>Für die stratifizierte Subgruppe der Patienten mit Baseline-Werten von <350 m ist dieser Unterschied mit -6,3 (95% KI:-9,5, -3,1) Se-</p>	<p>Die sogenannten Timed Function Tests (TFT) ermöglichen die Messung der Muskelfunktion und können möglicherweise als relevant für die Krankheitsprogression angesehen werden. Die Ergebnisse für den TFT Aufstehen aus der Rückenlage, 4 Stufen hinauf- bzw. herabsteigen und 10 Meter gehen/laufen zeigten keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Ataluren. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen der kITT Population für den TFT „Zeit für das Hinaufsteigen von 4 Treppenstufen“ waren zugunsten von Ataluren statistisch signifikant, wobei hier das hohe Verzerrungspotential der post-hoc Auswertungen zu berücksichtigen ist.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kunden nochmals erheblich größer ($p=0,0002$). In der Subgruppe der Patienten mit Baseline-Werten von >350 m zeigt sich kein signifikanter Behandlungseffekt von Ataluren gegenüber Placebo.</p> <p>Zudem gibt es <i>zwischen</i> den Gruppen (>350m und <350m Baseline 6MWT) eine signifikante Interaktion ($p=0,0041$) (vergl. Tabelle 6).</p> <p>In Analogie zum Gehstreckenverlust im 6MWT repräsentiert die Verschlechterung im Treppensteigttest erneut den deterministischen Verlauf der Erkrankung, der im vollständigen Verlust der Mobilität endet.</p> <p>Die Fähigkeit Treppen zu gehen hat sich als prädiktiv für den Verlust der Gehfähigkeit erwiesen; hier wurde eine Grenze von 8 Sekunden ermittelt; 40 % der Patienten, die länger als 8 Sekunden benötigten bzw. nicht in der Lage waren, Treppen zu steigen, verloren innerhalb der folgenden 12 Monaten ihre Gehfähigkeit (zitiert nach McDonald et al. 2013)</p> <p>Mit der Verschlechterung im Treppensteigttest wird demnach die Schwere der Krankheitssymptomatik der Dychenne Muskeldystrophie direkt erfasst.</p> <p>Um die Patientenrelevanz des Effektes im Treppensteigttest zu adressieren wird die Effektgröße der Verschlechterung unter Behandlung mit Ataluren mit der Effektgröße in der Placebogruppe für Patienten mit Baseline-Gehstrecken <350 m verglichen. In dieser Analyse wird das Effektgrößenmaß „Hedges' g“ herangezogen. Für die</p>	<p>Für die Analyse der Studiendaten wurden post hoc mehrere relevante Änderungen vorgenommen. Zum einen wurden bei zwei Patienten die Baseline-Werte für den primären Studienendpunkt, den 6MWT, durch die Werte aus dem Screening ersetzt, was zu einer sog. korrigierten ITT-Population (kITT) führte. Zum anderen wurde das statistische Auswertungsmodell für den primären Endpunkt modifiziert. Drittens wurde eine nicht präspezifizierte Subgruppe aufgrund der jeweiligen Ergebnisse für den 6MWT zu Studienbeginn definiert, die Patienten in einer Phase der schnellen Krankheitsprogression, der sogenannten „decline phase“, adressieren soll. Im Anwendungsgebiet von Ataluren ist eine Patientenpopulation entsprechend der „decline phase“ nicht genannt.</p> <p>Während die Änderung auf Patientenebene, die zur korrigierten ITT-Population führte, als grundsätzlich plausibel eingestuft werden kann, sind die Änderungen im statistischen Auswertungsmodell nicht eindeutig zu bewerten. Beispielsweise ist unklar, warum kein Interaktionsterm für Alter oder andere Parameter in das Modell aufgenommen wurde. Die post hoc gewonnenen Ergebnisse werden daher als potentiell hoch verzerrt eingestuft, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass sie ergebnisgesteuert sind.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gruppe mit Baseline-Gehstrecken <350 m errechnet sich im Vergleich von Ataluren mit der Placebo-Behandlung eine Effektgröße Hedges' $g = -1,12$ (95% KI: -1,75; -0,49). Der Effekt ist auf Basis der Punktschätzung als <i>sehr groß</i> zu klassifizieren (Tabelle 7).</p> <p>Da das Konfidenzintervall der Effektgröße unter dem Schwellenwert von -0,2 liegt, und mittels dieses Endpunktes die schwere Krankheitssymptomatik der nmDMD erfasst wird, ergibt sich für diesen Endpunkt, sowie in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Behandlung mit Ataluren.</p> <p>Abschließend soll hier festgehalten werden, dass der 6MWT und der TFT (Treppensteigetest) offensichtlich sehr gut korrelieren, und die Ergebnisse für diese Endpunkte signifikant vom Baseline-Wert im 6MWT abhängig sind.</p> <p>Anders verhält es sich mit dem Endpunkt „versehentliche Stürze“. Für diesen Endpunkt existiert keine Korrelation mit den Baseline-Werten des 6MWT oder anderen Kovariaten (CSR, S.1957). In diesem Zusammenhang stellt sich dieser Endpunkt somit als unabhängig dar.</p>	<p>Für DMD-Patienten relevante Ereignisse, wie ungewollte Stürze und die Häufigkeit der Nutzung von Rollstühlen, wurden mit Hilfe eines täglichen Patiententagebuchs erfasst. Der Mittelwert der Sturzfrequenz pro Tag war zu Baseline in der Placebo-Gruppe etwa zweimal so hoch wie in der Ataluren-Gruppe (0,54 vs. 0,27). Aufgrund dieser Ungleichverteilung zusammen mit dem hohen Anteil fehlender Werte zu Baseline sind die Ergebnisse für den Endpunkt „ungewollte Stürze“ nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet. Der Unterschied in der Rollstuhlnutzung</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		war zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabellen

Tabelle 1: Körpergewicht von männlichen DMD Patienten, Alter 5-12 (West et al. 2013)

Alter	Gewicht (Mittelwert) [kg]	Gefähige Patienten	Gewichtung *	anteiliges Körpergewicht [kg]
5-6	19,75	27	0,203	4,00
6-7	21,45	17	0,127	2,74
7-8	23,95	23	0,172	4,14
8-9	27,10	28	0,210	5,70
9-10	31,15	19	0,142	4,45
10-11	36,85	12	0,090	3,32
11-12	45,60	7	0,052	2,40
Summe:		133	1	26,77

* gewichtet wurde mit dem Anteil der gefährigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe aus der Studie von McDonald et al. (2013)

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ataluren

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Gemäß Modul 3 (pU)		Gemäß IQWiG		Aktualisiert pU	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (82 Patienten) ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (82 Patienten) ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (82 Patienten) ^{a, e}
A-taluren	Gefäßige Patienten mit nmDM D ab 5 Jahren	392.44 6,57 ^b	32.180. 618,74 ^b	479.89 9,68 ^c	39.351. 773.35 ^c	348.26 6,80 ^d	28.557. 877,60 ^d

a: gemäß Modul 3 (pU)

b: auf Basis eines Körpergewichts von 30,5 kg (Studienpopulation) – Klasse 27-31 kg

c: auf Basis eines Körpergewichts von 33,12 kg (IQWiG)

d: auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts von 26,8 kg nach West et al. (2013) – Klasse 24-26 kg

e: Berechnung auf Basis des aktualisierten Apothekenrabattes von 1,77 € (2015)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; nmDMD Nonsensemutation Duchenne-Muskeldystrophie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Tabelle 3: Veränderung der 6MWD von Baseline bis Woche 48 (kITT Population, prädefinierte MMRM Methode)

	10/10/20 mg/kg (N = 57)	Placebo (N = 57)	Difference (95% CI); p-value
Baseline			
n	57	57	
Mean	350,0	361,1	
SD	97,6	87,5	
Week 48			
n	55	55	
Mean	342,7	317,4	
SD	142,0	152,3	
Change from Baseline			
n	55	55	
Mean	-12,9	-44,1	
SD	72,0	88,0	
LS Mean ¹	-17,5	-46,1	28,6 (-0,4; 57,7); 0,0532

¹ Original MMRM Model in the SAP.

Dependent variable: change from baseline in 6-Minute Walk Distance (6MWD) at Weeks 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 and 48;
Independent variables: baseline 6MWD, treatment, visit, interaction of treatment and visit, corticosteroid use group (Yes or No), age group (<9 or >=9 years old).

Tabelle 4: Veränderung der 6MWD von Baseline bis Woche 48 (Stratifizierte Subgruppen, kITT Population)

	10/10/20 mg/kg (N = 57)	Placebo (N = 57)	Difference (95% CI); p-value
Subgroup of Baseline 6MWD < 350 meters			
Change from Baseline			
n	23	21	
Mean	-39,2	-107,4	
SD	84,3	104,0	
LS Mean ²	-37,4	-94,5	57,0 (15,2 ; 98,9); 0,0079
Subgroup of Baseline 6MWD >= 350 meters			
Change from Baseline			
n	32	34	
Mean	6,1	-5,1	
SD	55,7	44,6	
LS Mean ²	-2,4	-16,2	13,8 (-20,8; 48,5); 0,4317
Test of Treatment by Baseline 6MWD Group²	p-value=0,1187		

²Original MMRM model to evaluate the subgroup of baseline 6MWD level (below 350 meters or not).

Dependent variable: change from baseline in 6-Minute Walk Distance (6MWD) at Weeks 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 and 48;

Independent variables: baseline 6MWD, treatment, visit, interaction of treatment and visit, corticosteroid use group (Yes or No), age group (<9 or >=9 years old), baseline 6MWD level, interaction of baseline 6MWD level and treatment, interaction of baseline 6MWD level and visit, and interaction of baseline 6MWD level and treatment and visit.

Tabelle 5: Veränderung im TFT (Zeit um 4 Treppenstufen zu steigen) von Baseline bis Woche 48 (KITT Population)

	10/10/20 mg/kg (N = 57)	Placebo (N = 57)	Difference (95% CI); p-value
Baseline			
n	57	57	
Mean	6,9	6,0	
SD	6,5	5,7	
Week 48			
n	57	56	
Mean	9,3	10,8	
SD	9,4	11,3	
Change from Baseline			
n	57	56	
Mean	2,4	4,8	
SD	4,6	7,9	
LS Mean ¹	2,7	5,1	-2,4 (-4,7; -0,1); 0,0383

¹Original MMRM Model in the SAP.

Dependent variable:

change from baseline in Time(s) to Climb 4 Standard Sized Stairs at Weeks 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 and 48;

Independent variables: baseline time

to climb 4 standard sized stairs, treatment, visit, interaction of treatment and visit,

corticoster-

oid use group (Yes or No), age group (<9 or >=9 years old), baseline 6MWD group (<350 or >=350 meters).

Tabelle 6: Veränderung im TFT (Zeit um 4 Treppenstufen zu steigen) von Baseline bis Woche 48 (Stratifizierte Subgruppen, kITT Population)

	10/10/20 mg/kg (N = 57)	Placebo (N = 57)	Difference (95% CI); p-value
Subgroup of Baseline 6MWD < 350 meters			
Change from Baseline			
n	25	22	
Mean	4,6	11,0	
SD	6,2	9,4	
LS Mean²	4,6	10,9	-6,3 (-9,5 ; -3,1); 0,0002
Subgroup of Baseline 6MWD >= 350 meters			
Change from Baseline			
n	32	34	
Mean	0,7	0,8	
SD	1,3	2,7	
LS Mean²	1,0	1,1	-0,1 (-2,8 ; 2,5); 0,9208
Test of Treatment by Baseline 6MWD Group²	p-value=0,0041		

²MMRM model to evaluate the subgroup of baseline 6MWD level (below 350 meters or not).

Dependent variable: change from baseline in Time(s) to Climb 4 Standard Sized Stairs at Weeks 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 and 48;

Independent variables: baseline time to climb 4 standard sized stairs, treatment, visit, interaction of treatment and visit, corticosteroid use group (Yes or No), age group (<9 or >=9 years old), baseline 6MWD group (<350 or >=350 meters), interaction of baseline 6MWD group (<350 or >=350 meters) and treatment, interaction of baseline 6MWD group (<350 or >=350 meters) and visit, interaction of baseline 6MWD group (<350 or >=350 meters) and treatment and visit.

Tabelle 7: Effektgröße, Veränderung im TFT (Zeit um 4 Treppenstufen zu steigen) von Baseline bis Woche 48 (Stratifizierte Subgruppen, kITT Population)

	10/10/20 mg/kg (N = 57)	Placebo (N = 57)	Difference; Hedges' g (95% CI)
Subgroup of Baseline 6MWD < 350 meters			
Change from Baseline			
n	25	22	
SD²	5,54	5,54	
LS Mean²	4,6	10,9	- 1,12 (- 1,74 ; - 0,49)

²MMRM model to evaluate the subgroup of baseline 6MWD level (below 350 meters or not).

Depend-

ent variable: change from baseline in Time(s) to Climb 4 Standard Sized Stairs at Weeks 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 and 48;

Independent variables: baseline time

to climb 4 standard sized stairs, treatment, visit, interaction of treatment and visit,

corticoster-

oid use group (Yes or No), age group (<9 or >=9 years old), baseline 6MWD group (<350 or >=350 meters), in-

teraction of baseline 6MWD group (<350 or >=350 meters) and treatment, interaction of base-

line 6MWD group (<350 or >=350 meters) and visit, interaction of baseline 6MWD group (<350 or >=350 meters)

and treatment and visit.

Literaturverzeichnis

Kirschner J. Results of the Care-NMD questionnaire. CARE-NMD Conference. 18-19 April 2013 – Budapest. Daten verfügbar unter URL: http://de.care-nmd.eu/userfiles/file/events/2013conference/1_4kirschner_care-nmd_results.pdf

McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013 Sep;48(3):343–56.

McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, Duong T, Arieta A, Clemens PR, Hoffman EP, Cnaan A; Cinrg Investigators. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study--a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve*. 2013a Jul;48(1):32-54.

Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D Amico A, et al. Long term natural history data in ambulant boys with duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PloS One*. 2014;9(10):e108205.

Sarrazin E, von der Hagen M, Schara U, von Au K, Kaindl AM. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Jan;18(1):38-44.

West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, Andrews J, Meaney FJ, Oleszek J, Miller LA, Matthews D, DiGuiseppi C. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1759-1763.e1.

5.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.03.2015
Stellungnahme zu	Ataluren (Translarna)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Ataluren ist zugelassen für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten ab 5 Jahren.</p> <p>Die Nutzenbewertung enthielt eine zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse. Darin stellt der G-BA statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Morbidität (6-Minuten-Gehtest und Häufigkeit von Stürzen) fest.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA sich, wie üblich, nicht positioniert und wird darüber erst im anstehenden Beschluss entscheiden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach §35a SGB V.</p>
<p>Der G-BA verweist in seiner Nutzenbewertung auf S. 48 auf den EPAR zu Ataluren (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Translarna (ataluren). Assessment report for initial marketing authorisation application. London (UK): European Medicines Agency (EMA) 2014; (EMA/369266-2014)). Die Verweise des G-BA adressieren jedoch, wie bereits bei anderen Nutzenbewertungsverfahren (z.B. Teduglutid), nur ausgewählte Ausschnitte des EPAR und unterliegen damit einem Verzerrungspotenzial aufgrund der Gefahr einer selektiven Berichterstattung. Insb. wird hier die vorläufige Feststellung zum negativen Votum des CHMP</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zitiert, während die anderen Feststellungen nur verkürzt und nach eigener Interpretation wiedergegeben werden. Der G-BA verweist zudem auf die finale Feststellung des CHMP. Das Gremium stelle ein „(...) positives Verhältnis von Wirksamkeit und Sicherheit vor allem aufgrund des Sicherheitsprofils von Ataluren fest (...). Die Zitation des CHMP erfolgt hier nach Auffassung des vfa nicht korrekt, da hierbei ein „favourable benefit-risk balance“ festgestellt wurde. Dies entspricht einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung.</p> <p>Ferner bezieht sich der G-BA auf die EMA, um anschließend die Muskelkraft als nicht direkt patientenrelevant einzustufen: „Endpunkte zur Messung der Muskelkraft wurden nicht berücksichtigt, da die Muskelfunktion bei DMD-Patienten im Vordergrund steht und das Verhältnis von Muskelkraft und Muskelfunktion offenbar nicht linear ist; Änderungen der Muskelkraft sind daher schwer zu interpretieren. Geringe Änderungen in der Dystrophin-Produktion in den Muskelzellen können die Funktion offenbar beeinflussen, ohne dass dies als Änderung der Muskelkraft messbar ist. Die Muskelkraft wird deshalb nicht als direkt patienten-relevant eingestuft. Auch die EMA kommt zu dieser Einschätzung (vgl. EPAR, S. 49f.).“ Auch dieser Verweis ist für den Leser verwirrend, da sich im EPAR keine Feststellung zu der angeblich fehlenden Patientenrelevanz dieses Endpunktes findet. Die Limitationen dieses Endpunktes werden seitens des CHMP vor dem Hintergrund der minimal relevanten klinischen Differenzen sowie der relativen Bedeutung der funktionalen Outcomes diskutiert. Eine Einstufung des Endpunktes als nicht direkt patienten-relevant erfolgt seitens des CHMP nicht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme Professor Kirschner / Professor Schara

Datum	23. März 2015
Stellungnahme zu	Ataluren/Translarna
Stellungnahme von	<i>Prof. J. Kirschner / Prof. U. Schara</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kirschner/Schara

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) ist eine seltene, X-chromosomal-rezessiv vererbte, genetische Muskelerkrankung, bei der kein oder nicht funktionales Dystrophin gebildet wird, wodurch es zu einem fortschreitenden Muskelabbau kommt. Die Erkrankung betrifft fast ausschließlich Jungen und manifestiert sich in der frühen Kindheit. Der Krankheitsverlauf ist deterministisch und führt in den ersten Phasen zu Muskelschwäche, Atrophie der Muskulatur und zu einer progressiven Verschlechterung der Gehfähigkeit (Bushby et al., 2010a; Davies and Perkins, 2012; Nicholson et al., 1993).</p> <p>Der Krankheitsverlauf wird in sogenannte „Schlüsselphasen“ eingeteilt. Das Krankheitsbild verändert sich dabei im Laufe der Zeit von einer präsymptomatischen Phase in eine frühe gehfähige, eine späte gehfähige, eine frühe nicht-gehfähige und eine späte nicht-gehfähige Phase.</p> <p>Für den Patienten ist der Übergang von der späten gehfähigen Phase in die frühe nicht-gehfähige Phase besonders belastend (Elsenbruch et al., 2013). Während in der späten gehfähigen Phase das Laufen zunehmend schwieriger und die Probleme beim Treppensteigen und Aufstehen vom Boden zunehmen, benötigt der Patient in der frühen nicht-gehfähigen Phase dann einen Rollstuhl. Anfangs kann er den Rollstuhl noch selbst fortbewegen, und seine Sitzhaltung wird normalerweise noch stabil sein. In der späten nicht-gehfähigen Phase wird es dann immer</p>	

Stellungnehmer: Kirschner/Schara

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwieriger, die Funktion der Arme und ein gute Körperhaltung zu erhalten, Komplikationen treten zunehmen auf und werden symptomatisch therapiert durch stabilisierende Eingriffe. Die Patienten sterben meist noch im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt aufgrund respiratorischer Insuffizienz und/oder kardialer Komplikationen (Bushby et al., 2010a; Davies and Perkins, 2012).</p> <p>Wie die zu bewertende Phase 2b Studie und andere kürzlich veröffentlichte Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf deutlich zeigen (Bushby et al., 2014; Pane et al 2014), ist unterhalb einer 6-Minuten-Gehstrecke von 350 m bei unbehandelten Patienten mit einem rapiden Verlust der Gehfähigkeit zu rechnen (Abbildung 1). Die Gehfähigkeit zu Studienbeginn stellt demnach einen wichtigen Einflussfaktor dar, der den Verlust der Gehfähigkeit und die Rollstuhlabhängigkeit bei DMD Patienten bestimmt. Die Daten aus der Placebo-Gruppe der Phase 2b Studie zeigen, dass eine Gehstrecke von <350 m im 6MWT den Übergang von der späten gehfähigen Phase in die frühe nicht-gehfähige Phase kennzeichnet.</p> <p>Der neue Wirkstoff Ataluren ist zur Behandlung der Muskeldystrophie Typ Duchenne aufgrund einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen (nmDMD) bei gehfähigen Patienten im Alter von 5 Jahren und älter zugelassen. Bei einem Teil der Duchenne Population enthält die mRNA des Dystrophin-Gens ein zusätzliches Stop-Codon (nonsense-Mutation), wodurch die Translation der</p>	

Stellungnehmer: Kirschner/Schara

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mRNA vorzeitig abgebrochen und ein verkürztes, nicht funktionales Protein gebildet wird. Durch Ataluren wird das vorzeitige Stop-Codon teilweise überlesen, sodass die Translation bis zu dem normalen Stop-Codon fortschreiten kann und funktionales Dystrophin entsteht. Ataluren stellt somit eine pharmakologische Intervention dar, mit der die Ursache der Erkrankung direkt behandelt werden soll.</p> <p>In der Zulassungsstudie für Ataluren wurde der 6MWT nicht zuletzt als primärer Endpunkt für gehfähige DMD Patienten gewählt, weil er eine globale Beurteilung der funktionalen Mobilität, Ausdauer und Gehfähigkeit erlaubt (McDonald et al. 2013, Henricson et al. 2013). Für die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne stellt der 6MWT ein direktes Maß für die fortschreitenden Muskeldefekte und die deterministische Krankheitsprogression dar. Zudem ist er einfach mit Kindern durchführbar, er ist nicht invasiv, und gut reproduzierbar.</p> <p>Für den primären Endpunkt konnte zwischen dem Placebo-arm und dem niedrig dosierten Ataluren-arm ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Gehstreckenveränderung gezeigt werden, die beobachteten Mittelwertsunterschiede zu Woche 48 lagen bei 31,3 Metern (Abbildung 2).</p> <p>Allerdings ist aus den Studiendaten der Phase 2b Studie abzuleiten, dass die Therapieeffekte im 6MWT bei Patienten mit einer Ausgangsgehstrecke (Baseline) von <350 m noch viel deutlicher ausgeprägt sind. Die Subgruppe mit Ausgangsgehstrecken von</p>	<p>Es wurde eine nicht präspezifizierte Subgruppe aufgrund der jeweiligen Ergebnisse für den 6MWT zu Studienbeginn definiert, die Patienten in einer Phase der schnellen Krankheitsprogression, der sogenannten „decline phase“, adressieren soll. Im Anwen-</p>

Stellungnehmer: Kirschner/Schara

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kollverletzung vorzeitig beendet.</p> <p>Aktuell läuft eine weitere placebo-kontrollierte Studie (NCT01826487) zur Behandlung von gehfähigen DMD Patienten mit Ataluren. Die Ergebnisse dieser Studie werden weitere Erkenntnisse über den Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf liefern. Es kann aber schon jetzt betont werden, dass selbst Therapieunterschied von rund 30 m im langfristigen Krankheitsverlauf für die Patienten von erheblicher klinischer Relevanz sein kann und dass es vermutlich Untergruppen gibt, die von der Therapie noch mehr profitieren. Da die Abnahme der Gehstrecke mit der Wahrscheinlichkeit des Gehverlustes korreliert, haben bereits solche eher gering erscheinenden Veränderungen einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.</p>	<p>Ende des Jahres 2015 geplant⁴.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Translarna® zur Prüfung vorzulegen²², die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist von 6 Monaten nach dem Abschluss der von der EMA geforderten klinischen Untersuchung als angemessen erachtet.</p>

²² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Translarna (Ataluren). Assessment report for initial marketing authorisation application. London (UK): European Medicines Agency (EMA) 2014; (EMA/369266-2014)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:	

Abbildungen

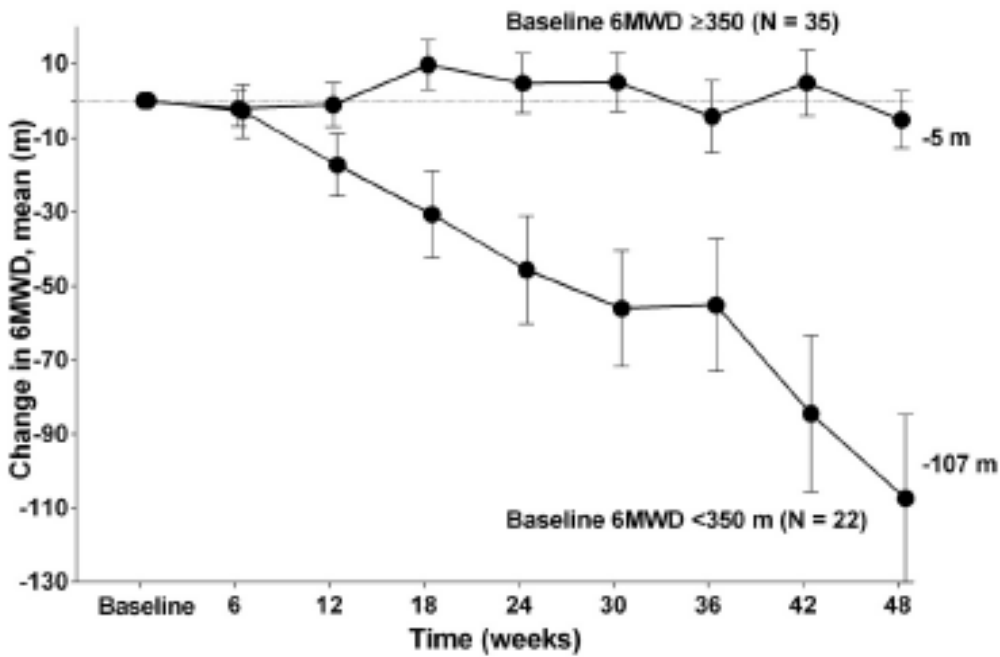


Abbildung 1: Veränderungen der durchschnittlichen 6MWD im Vergleich zum Ausgangswert in Metern bei Patienten < 350 m vs. ≥ 350 m im Placebo-Arm, (McDonald et al., 2013)

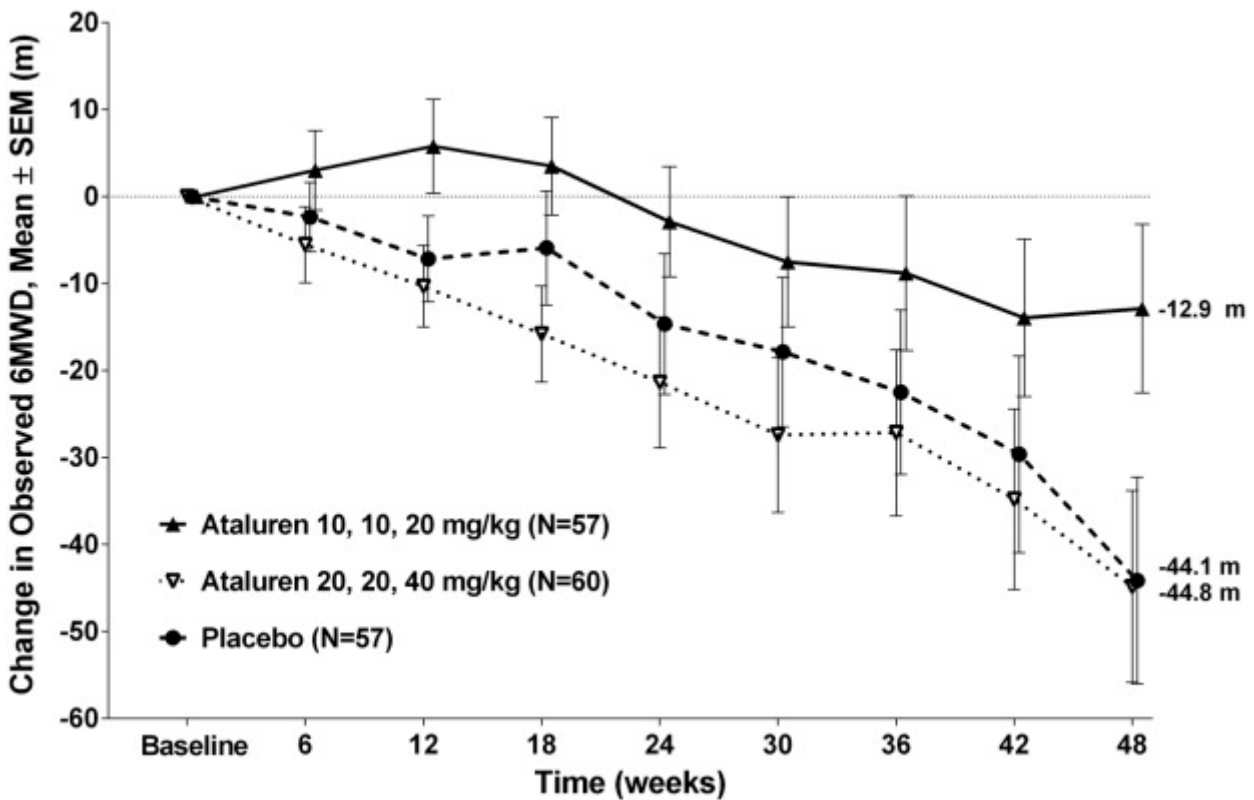


Abbildung 2: Mittlere Änderung der 6MWD bis Woche 48 (kITT) (Bushby et al., 2014)

Literaturverzeichnis

- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, u. a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* Januar 2010a;9(1):77–93
- Davies K, Perkins. Recent advances in Duchenne muscular dystrophy. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease.* Oktober 2012;141ff.
- Elsenbruch S, Schmid J, Lutz S, Geers B, Schara U. Self-reported quality of life and depressive symptoms in children, adolescents, and adults with Duchenne muscular dystrophy: a cross-sectional survey study. *Neuropediatrics.* 2013 Oct;44(5):257-64.
- Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, et al. The 6- minute walk test and person-reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinicallymeaningful changes over one year. *PLoS Curr.* 2013;5.
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013 Sep;48(3):357–68.
- Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB, u. a. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 3. Differential diagnosis and prognosis. *J Med Genet.* September 1993;30(9):745–51.
- Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D Amico A, Carlesi A, Vita G, Fanelli L et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One.* 2014;9(10):e108205. doi: 10.1371/journal.pone.0108205. eCollection 2014.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ataluren

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. April 2015

von 14.22 Uhr bis 15.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **PTC Therapeutics Germany GmbH:**

Herr Dr. Peltz
Herr Dr. Hofmann
Herr Dr. Schnorpfeil
Herr Dr. Schopen

Angemeldete **Dolmetscher:**

Frau Chisholm
Herr Bentürk

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Freiburg:**

Herr Prof. Dr. Kirschner

Beginn der Anhörung: 14.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung für Translarna. Wir haben es hier mit einem Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein Orphan Drug zu tun. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist selbstverständlich das von Ihnen vorgelegte Dossier und die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. März 2015. Wir werden uns heute aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Fragestellung der Patientenrelevanz der gemessenen Unterschiede der 6-Minuten-Gehstrecke zu beschäftigen haben. Dann müssen wir noch einige Fragestellungen zur Kostenberechnung beantworten. Hier geht es um die Frage, ob und in welchem Umfang das Untergewicht der Patienten berücksichtigt werden muss. Wir müssen uns auch mit der Frage der Gültigkeit und Begründung der nachträglich, das heißt post hoc, durchgeführten Analysen für die Teilpopulation beschäftigen. Diese Liste der Fragestellungen und diskussionswürdigen Punkte ist selbstverständlich nicht abschließend, sondern wir können auch alles andere, was aus Ihrer Sicht hier erörtert werden muss, heute Nachmittag besprechen.

Stellungnahmen haben abgegeben PTC Therapeutics International Limited, Herr Professor Dr. Schara vom Universitätsklinikum Essen und Herr Professor Dr. Kirschner vom Universitätsklinikum Freiburg sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Herrn Dr. Peltz, Herrn Dr. Hofmann, Herrn Dr. Schnorpfeil und Herrn Dr. Schopen von PTC, die beiden Dolmetscher Frau Chisholm und Herrn Bentürk, Herrn Dr. Werner und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Professor Dr. Kirschner. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Zum Ablauf der heutigen Anhörung: Wir führen Wortprotokoll. Wir werden mit Blick auf die Dolmetscher alle etwas langsamer reden und die Fragen so stellen, dass das vernünftig übersetzt werden kann, damit wir hier auch in eine vernünftige Diskussion eintreten können. Ich muss Sie wegen des Wortprotokolls ganz herzlich bitten, vor jeder Wortmeldung Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution zu nennen. Mein Vorschlag wäre, jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu geben, die wesentlichen Punkte der Stellungnahme zur Dossierbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss vorzutragen, damit wir eine Basis für eine Frage-und-Antwort-Runde und eine Diskussionsrunde haben. Wer möchte beginnen? – Herr Schopen, bitte schön.

Herr Dr. Schopen (PTC): Vielen Dank für die Gelegenheit, hier vorsprechen zu dürfen. Mein Name ist Guido Schopen, ich bin Geschäftsführer von PTC Therapeutics in Deutschland, bin auch für die Schweiz und für Österreich verantwortlich. Ich glaube, die weitere Vorstellung der Herrschaften erübrigt sich. Das haben Sie dankenswerterweise schon gemacht.

Was wir heute tun möchten, ist, im Eingangsstatement die Punkte aus unserer Sicht fokussiert darzustellen, die zuletzt in der Diskussion waren. Wir wollen dabei zwei Schwerpunkte setzen. Das eine ist das Thema Innovation des zugrundeliegenden Wirkmechanismus. Da werde ich gleich das Wort, wenn es recht ist, an den CEO und Gründer unseres Unternehmens, Stuart Peltz, übergeben. Das Zweite – Sie haben es schon angedeutet – ist: Wir müssen über die klinische Relevanz reden, was die Endpunkte, was die Robustheit des zugrundeliegenden statistischen Protokolls angeht. Dazu haben wir in unserer Stellungnahme, die

wir vor etwa einer Woche eingereicht haben, ein paar Nachuntersuchungen gemacht. Die würden wir Ihnen gerne kondensiert noch einmal darstellen. Das werden die beiden Herren zu meiner Rechten machen, Herr Schnorpfeil und Herr Hofmann.

Mit diesen einleitenden Eingangsworten würde ich gern an Herrn Dr. Peltz übergeben, der kurz den Hintergrund des Wirkmechanismus und der zugrundeliegenden therapeutischen Innovation aus Sicht des Unternehmensgründers darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Peltz.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Ich bin seit 17 Jahren in dem Unternehmen, ich bin Gründer und Vorstandsvorsitzender. Wir haben 230 Mitarbeiter, die sich mit der Entwicklung, Erforschung und Produktion von Translarna wie auch mit anderen Methoden und neuen Präparaten, die wir in der Entwicklung haben, befassen. Das Ganze basiert im Grunde genommen auf der Tatsache, dass wir sehr lange Entwicklungszeiten in diesem Bereich gehabt haben. Wir konzentrieren uns hier auf seltene, vernachlässigte Krankheiten. Bei Translarna geht es um etwas, was ich begonnen habe zu erforschen, als ich selber noch Medizinprofessor an der Universität war. Es basiert auf der Arbeit an Mutationen. Die Mutation, die wir hier haben, ist eine Mutation im Proteinbereich. Bei Nonsense-Mutationen geht es um etwas, das in der DNA vorkommt, zur RNA wird und eigentlich eine Art Blaupause für die Proteinentwicklung ist. Bei einer Nonsense-Mutation handelt es sich im Grunde genommen um eine Art von Unterbrechung mitten in einem Satz, dass man also nicht mehr den tatsächlichen Sinngehalt verstehen kann. Bei einer Nonsense-Mutation wird die Proteinproduktion praktisch angehalten. Das führt dazu, dass im Körper dieses Protein nicht mehr so, wie es normalerweise vorkommen sollte, produziert wird. Das ist eine relativ normale Art und Weise, wie ein Patient eine genetische Erkrankung bekommen kann.

Bei fast jeder genetischen Erkrankung haben etwa 10 bis 15 Prozent aller Patienten eine so genannte Nonsense-Mutation. Seit etwa 20 Jahren studiere ich genau diese Mechanismen. So konnten wir im Grunde genommen ein oral verfügbares Molekül identifizieren, das eigentlich erst durch diese Nonsense-Mutation entstand. Wir haben dann das Ribosom durch einen Eiweißstrang genau verfolgt. Das hat uns dann in die Lage versetzt, das entsprechende Protein zu entwickeln. Es ist praktisch wie eine kleine Molekülproteinerersetzung. Es ist also, was innovatives Verhalten betrifft, durchaus innovativ, weil es chemisch gesehen eine Einheit ist, die neu ist, auch ein neuer Mechanismus ist und auch in einen ganz neuen therapeutischen Bezug gesetzt wird.

Wie Sie wissen, ist Translarna bereits als eine Behandlungsmethode für DMD, wenn die Patienten, die daran leiden, diese Erkrankung als Folge einer Nonsense-Mutation haben, anerkannt worden. Wie Sie wissen, handelt es sich bei DMD um eine Muskelschwundkrankung, die durch einen Verlust des Proteins Dystrophin verursacht wird. Wie Sie wissen, handelt es sich bei den Patienten vor allen Dingen um Jungen, die von sehr frühem Alter an einen zunehmenden Funktionsverlust erleiden. Der Schweregrad ändert sich. Es ist so, dass es Schwierigkeiten gibt, vom Boden aufzustehen. Dann nimmt das Gehvermögen mehr und mehr ab. Dann gibt es auch Beeinträchtigungen der Kraft im Oberkörper, bis dann die Lungenfunktion eingeschränkt ist und Beatmung erfolgen muss. Letztlich führt diese Krankheit zum Tod. Es ist also ganz wichtig, die Rolle des Dystrophin-Proteins zu verstehen. Es reagiert im Grunde genommen wie beim Auto die Stoßdämpfer. Wenn sich die Muskeln zusammenziehen, dann wirkt sehr viel Energie auf diese Muskeln. Es ist das Dystrophin, das

dafür sorgt, dass sich die Muskeln dann normal verhalten und nicht durch diese exzessive Energie falsch zusammenziehen. Wenn dieses Protein nicht vorhanden ist, dann gibt es sehr viel mehr muskuläre Verletzungen. Das ist auch der Grund, weshalb man dann Muskelschwund bei diesen Kindern feststellen kann. Das ist ganz wichtig, denn normalerweise würde man erwarten, dass, wenn man dieses Protein ersetzt, es eine Stabilisierung und eine Verlangsamung der Krankheit gibt und dass ein gewisser Muskelaufbau wieder stattfindet. Wie Sie wissen, verwenden wir den 6MWT, also den 6-Minuten-Gehtest, als einen Indikator, was die Muskelsituation betrifft, was Lungen- und Herzfunktion betrifft. Das ist inzwischen ein Marker geworden, der etabliert ist und mit dem man auch einfach berechnen kann, wie lange es dauert, bis Gehverlust eintritt, Oberarmbeeinträchtigungen auftreten, bis es zur Beatmung kommt usw. Dieser Marker hat sich beim Krankheitsverlauf an sich und auch beim Vorherberechnen, wie sich der Verlauf weiter entwickeln wird, als sehr gut erwiesen. Ich sollte vielleicht noch hinzufügen, dass, obwohl wir die Erkrankung DMD schon sehr lange kennen, dieses Medikament das erste war, das zur Behandlung überhaupt zugelassen wurde.

Wir haben in dieser Studie nicht nur festgestellt, dass es sich um einen aktiven Wirkstoff handelt, sondern auch die natürliche Geschichte dieses Wirkstoffs. Das haben wir vor allen Dingen anhand des 6MWT feststellen können. Wir haben zum Beispiel festgestellt, dass bei Kindern im Alter von fünf bis sechs Jahren, die noch im Wachstum begriffen sind, sich die Gehfähigkeit verbessert und stabilisiert in einer Baseline von etwa 350 m oder mehr. Dann gibt es einen Gehfähigkeitsverlust, der langsam fortschreitet, bis die 6-Minuten-Gehfähigkeit bei gerade etwa 350 m liegt. Wir haben festgestellt, dass danach unterhalb dieses Wertes der Niedergang, die Verschlechterung sehr rapide fortschreitet. Also unterhalb von 350 m Gehentfernung spricht man von einem Rückgang von 100 m, und zwar in Abständen von jeweils etwa 48 Wochen. Es war das erste Mal in unserer Studie, dass diese Daten so vorhanden sind, obwohl es in der Zwischenzeit andere Studien entsprechend wiederholt haben. Wir haben also sehr viel aus dieser Studie lernen können, obwohl die Patientenpopulation, die wir untersucht haben, heterogen war. Trotzdem haben wir gesehen, dass es in der Gesamtpopulation, die untersucht wurde, einen größer als 30 m währenden Vorteil gegenüber der Placebogruppe gab. Statistisch relevant sind die Veränderungen in der Progressionsanalyse, der 10-prozentigen Verschlechterung.

Wir haben festgestellt, dass es natürlich eine große Debatte gab, auch was CHMP betraf. Es war die erste Studie dieser Art. Es gab natürlich auch sehr viele Post-hoc-Daten in der Analyse. Das war bei einer solchen ersten Studie auch nicht anders zu erwarten. Trotzdem haben wir festgestellt, dass sehr viele hinzugezogene unabhängige Fachleute auch der Ansicht waren, dass die Analyse wirklich klinisch und therapeutisch relevante Daten hervorgebracht hat. Wir haben, wenn man sich die Untergruppe derjenigen anschaut, die sich in der späteren Phase der Gehfähigkeit befinden, die also weniger als 250 m Gehdistanz zurücklegen konnten, festgestellt, dass es eine Verbesserung um 57 m gegenüber denjenigen gab, die in der Placebogruppe waren. Wir haben also mit der Zeitfunktionsanalyse und dem 6-Minuten-Gehtest plus der prädefinierten Analysemethode festgestellt, dass es in der Tat Signifikanz gibt, die in dieser Population nachzuweisen ist. Es ist daher auch nicht überraschend, wenn man sich die Progression des Krankheitsverlaufs betrachtet, dass es da eine Wechselwirkung zwischen den Gruppen gibt, die mehr als 350 m und weniger als 350 m haben. Die Ergebnisse sollten also bei beiden Gruppen durchaus gleich bewertet werden. Ich glaube, die klinische Relevanz ist in der Population, die weniger als 350 m Gehfähigkeit aufweist, eindeutig dokumentiert worden.

Ich glaube, dabei kann ich es belassen. Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass mit der Kombination aus 6-Minuten-Gehtest plus Zeitfunktionstest plus multipolaren Endpunkten wir eigentlich eine große Zuversicht haben, dass wir die Wirksamkeit dieses Präparats wirklich nachgewiesen haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Peltz. – Wer macht weiter? – Herr Hofmann.

Herr Dr. Hofmann (PTC): Vielen Dank auch von meiner Seite an den G-BA, zur Nutzenbewertung von Ataluren Stellung nehmen zu können. Wir nehmen diese Gelegenheit natürlich sehr gerne wahr. Ich will kurz die wesentlichen Aspekte und Ergebnisse zusammenfassen, die sich aus den eingereichten Daten, auf der einen Seite dem Nutzendossier, Modul 4, aber auch aus den nachgereichten Daten in der schriftlichen Stellungnahme ergeben haben.

In der Nutzenbewertung wurden drei patientenrelevante Endpunkte positiv bewertet, und zwar war das zum einen der Endpunkt der versehentlichen Stürze. Hier sieht der Gemeinsame Bundesausschuss einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Ataluren gegenüber Placebo. Der zweite Endpunkt war die Progressoranalyse. Hier geht es um die Krankheitsprogression. Die wurde mit einem Responsekriterium einer 10-prozentigen Verschlechterung im 6-Minuten-Gehtest gemessen, und zwar mittels zwei Methoden, einer Time-to-Event-Analyse und einer Responder-Analyse. Nachweisbar war in diesen beiden Analysen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ataluren. Das Response-Kriterium der 10-prozentigen Verschlechterung sieht der G-BA allerdings als nicht validiert. In Bezug auf die Sicherheit – das ist der dritte Endpunkt – wird Ataluren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss eine sehr gute Verträglichkeit zugesprochen, die de facto mit der Verträglichkeit der Placebobehandlung vergleichbar ist. Ich denke, der pharmazeutische Unternehmer kann sich diesen Bewertungen auch anschließen.

Zentrales Thema aber in der Zulassung und offensichtlich auch hier während der Nutzenbewertung war die Auswertung des primären Endpunkts. Der war definiert als die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke über die gesamte Studiendauer in der pivotalen Phase-IIb-Studie. Die Studiendauer war 48 Wochen. Auf Endpunktebene konnte der Sponsor mit diesem Endpunkt sowohl einen statistisch signifikanten als auch einen klinisch relevanten Zusatznutzen demonstrieren. Für die Auswertung – Herr Peltz hat es schon erwähnt – wurden nach der Entblindung der Studiendaten zumindest zwei Änderungen durchgeführt. Die Intent-to-Treat-Population wurde aufgrund der Verletzung eines Patienten verändert. Das war eine Verletzung vor der Messung des Baselinewerts. Die wurde durch einen Wert ersetzt, der zuvor im Screening erhoben wurde, da der Baselinewert signifikant verzerrt war. Zum Zweiten wurde die Analysemethode, eine ANCOVA-Analyse, durch Einschluss eines zusätzlichen Interaktionsterms angepasst. Diese Änderungen – Herr Peltz hat es schon erwähnt – waren mit der CHMP abgesprochen und waren de facto auch die Grundlage für die Orphan-Zulassung von Ataluren. Die CHMP hat diese Änderungen als wissenschaftlich begründbar und auch wissenschaftlich vertretbar angesehen sowohl für die korrigierte ITT-Population als auch für die Anpassung des statistischen Auswertungsmodells. Die Begründung war ganz klar, dass das angepasste Modell die beobachteten Daten besser beschreiben konnte als das prädefinierte Modell, also weniger Verzerrungspotenzial in der Abschätzung der Effektgröße mit dem Post-hoc-Modell vorhanden ist.

Wir haben die Nutzenbewertung klar diesbezüglich mit sehr großem Interesse verfolgt, was die Kommentare zu der Auswertung des primären Endpunkts betrifft. Die zulassungsbegründende Auswertung des primären Endpunkts sieht der G-BA offensichtlich als nicht verwertbar an. Unser Verständnis ist, dass sie in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden soll. Hier haben wir tatsächlich ein Verständnisproblem. Dies ist eine Entscheidungsfindung, die einer Entscheidungsfindung einer Zulassungsbehörde entspricht, in diesem Fall aber mit umgekehrtem Vorzeichen. Unsere Auffassung ist, dass dies nicht Aufgabe der evidenzbasierten Medizin sein kann. Vielmehr sollte nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin das Verzerrungspotenzial der beiden Methoden verglichen werden, also der Post-hoc-Methode und der prädefinierten Methode.

Der Sponsor hat nun in Antwort auf die vorgebrachten Bedenken, was die Analyseverfahren betrifft, in der schriftlichen Stellungnahme trotzdem noch einmal Auswertungen nachgereicht, und zwar mit der prädefinierten Analyseverfahren, so wie sie sich im Studienprotokoll findet. Ich will mich hier nur auf die Auswertung des Timed-Function-Tests konzentrieren, nämlich des Treppensteigtests. Warum? Der historische Verlauf zeigt für den Treppensteigttest, dass dieser Test wie der 6-Minuten-Gehtest ein sehr guter prädiktiver Marker für den Verlust der Gehfähigkeit ist. Mit der Anwendung des prädefinierten Modells zeigt sich nun im Treppensteigttest eine statistisch signifikante Überlegenheit für Ataluren im Vergleich zu Placebo. Wir konnten aber auch eine statistisch signifikante Interaktion zwischen zwei Subgruppen in dieser Auswertung feststellen, nämlich einer Subgruppe von Patienten, die mit Baselinewerten unter 350 m starten, versus einer Subgruppe, die mit Baselinewerten über 350 m starten. Der Therapieeffekt in der Gruppe der Patienten mit weniger als 350 m Gehstrecke kann als klinisch relevant eingestuft werden. Wir konnten dies unter der Verwendung der Effektgröße Hedges'g zeigen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass der Sponsor sowohl für den Treppensteigttest als auch für die 6-Minuten-Gehstrecke nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachgewiesen hat. Beide Endpunktparameter beschreiben die schwere Symptomatik der Duchenne-Dystrophie. Der Zusatznutzen ist daher als beträchtlich einzustufen. Zumindest was die 6-Minuten-Gehstrecke betrifft, scheint der G-BA anderer Auffassung zu sein als der Sponsor. Aber ich bin sicher, wir werden uns dazu jetzt noch näher austauschen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hofmann. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Bitte schön, Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Erst einmal eine ganz allgemeine Frage. Ich bin zwar Arzt, aber Allgemeinmediziner, und das Studium ist auch schon eine Weile her. Eine Grundfrage würde mich interessieren. 13 Prozent der Duchenne-Patienten haben diese spezielle Mutation. Die Frage geht an Herrn Peltz. Sind die Patienten schwerer krank oder leichter krank als die übrigen 87 Prozent? Die zweite Frage wäre: Wenn das Therapieprinzip, das hier beschrieben wurde, zu 100 Prozent wirken würde, würden die dann mehr oder weniger gesund werden oder zumindest keinerlei Progression ihrer Krankheit mehr haben? Dies würde ich als Grundlage gern verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Peltz, bitte.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsekutivübersetzung): In diesem Fall geht es um die 13 Prozent der Patienten, von denen wir gesprochen haben. Die Frage hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung, die Sie gestellt haben, ist tatsächlich eine sehr gute Frage. Bei den dystrophiebezogenen Erkrankungen, bei der Duchenne-Muskeldystrophie, ist es so, dass nicht sehr viele Punktmutationen vorkommen. Die häufigsten Mutationen, die bei diesen Erkrankungen vorkommen, sind sogenannte Deletionen oder Duplikationen bestimmter Genabschnitte. Das führt zu einer sogenannten Frameshift-Mutation, die letztlich in einen Verlust der zu generierenden Proteine mündet. Das heißt, im Falle einer solchen Nonsense-Mutation, einer DMD-Erkrankung, entspricht der Krankheitsverlauf mehr oder weniger dem der allgemeinen Patientenpopulation.

Jetzt zu Ihrer zweiten Frage. Es ist tatsächlich eine sehr gute Frage hinsichtlich dessen, was dort als therapeutischer Erfolg zu erwarten ist. Es ist tatsächlich noch nie gelungen, dass das Dystrophin in der Form hätte ersetzt werden können oder hätte bestimmt werden können, in welchem Maße Dystrophin wie ersetzt werden müsste, damit ein tatsächlicher Krankheitsverlauf gestoppt werden könnte. In unseren präklinischen Tierversuchen haben wir festgestellt, dass zwischen 5 und 15 Prozent der Dystrophinproduktion wieder aufgenommen wird. Wir konnten allerdings feststellen, dass allein durch die Produktion einer solchen Menge an Dystrophin die unnatürlichen Muskelkontraktionen und damit auch die Verletzungen und mithin auch Stürze deutlich verringert werden konnten.

Hinsichtlich dessen, was wir zu erwarten haben, möchte ich erst einmal sagen, dass der Hauptverlust der Muskulatur und der Muskelbetätigungsfähigkeit bei Kindern schon in sehr frühem Alter einsetzt. Im Alter von bis zu sieben Jahren ist ein Muskelschwund schon von bis zu 60 bis 70 Prozent zu beobachten. Man würde also erst einmal erwarten, dass, wenn Dystrophin produziert werden kann, es zu einer Stabilisierung käme bzw. dass die Kinder im langfristigen Verlauf vielleicht sogar kräftiger würden. Man dürfte also auf klinischer Ebene erwarten, dass eine Intervention zu einem möglichst frühen Zeitpunkt deutlich günstiger ist, weil man dann einen geringeren Muskelschwund und einen längeren Erhalt der Muskelfähigkeiten erwarten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das war hinreichend und erschöpfend. – Herr van Poppel, bitte.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich der untersuchten Patientenpopulation. A-taluren ist nicht zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Becker-Muskeldystrophie. In der pivotalen Zulassungsstudie, der Studie 007, sind sowohl Patienten mit DMD als auch Patienten mit BMD enthalten. Wie ist sichergestellt, dass die Studienergebnisse nicht durch eine Ungleichverteilung der BMD- und DMD-Anteile in den unterschiedlichen Studienarmen beeinflusst sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Herr Peltz.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsekutivübersetzung): Erst einmal vielen Dank für die gute Frage. Ich glaube, es ist wichtig, im Kopf zu behalten, dass es zwischen DMD und BMD so etwas wie ein Kontinuum hinsichtlich der Schwere der Erkrankung gibt, also vom schwerwiegenden zum weniger schwerwiegenden Verlauf. Wenn wir uns einmal die Inklusionskriterien anschauen, die verwendet worden sind, wenn wir als Inklusionskriterium zum Beispiel eine Diagnosestellung beim Alter von neun Jahren verwendet hätten, hätten wir dann eine deutliche

Verringerung der Anzahl an Patienten mit BMD zu erwarten gehabt. Trotzdem haben wir verschiedene und multiple Analysen durchgeführt, haben uns beispielsweise Gruppen mit einer höheren Gehstrecken-Performance angeschaut bzw. haben auch Teilpopulationen wieder herausgenommen, welche der älteren Altersgruppe angehört haben, und haben dann für uns aber festgestellt, dass die Ergebnisse für uns trotzdem aussagekräftig sind und wir sehr zuversichtlich sind, dass auch der kleine Teil an BMD-Patienten nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen würde. Wie ich schon gesagt habe, haben wir aus klinischer Entwicklungsperspektive ganz besonderes Augenmerk auf die Patientengruppe mit einer Gehperformance von unter 350 m gerichtet und haben dann für uns die Effekte hauptsächlich daran festgemacht. Wir haben natürlich auch berücksichtigt, dass die BMD-Population, also Patienten mit Becker-Muskeldystrophie, hier wohl zu stabileren Ergebnissen führen würde, dass das in der klinischen Beurteilung also nicht unbedingt hilfreich wäre. Aber insgesamt haben wir eine BMD-Population von weniger als 10 Prozent und sind sehr zuversichtlich und glauben nicht, dass die Signifikanz der von uns gezeigten Ergebnisse dadurch in irgendeiner Form beeinträchtigt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr van Poppel?

Herr van Poppel: Es ist also angeblich ein geringer Anteil der Patienten, die als BMD-Patienten diagnostiziert worden sind. Ist die Verteilung über die Studienarme in der Studie 007 gleich, ist also in beiden aktiven Armen als auch im Komparatorarm dieser Anteil vergleichbar?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Wir haben tatsächlich dafür Sorge getragen, dass eine gleichmäßige Stratifizierung erfolgt ist, das heißt, Patienten oberhalb bzw. unterhalb des Alters von neun Jahren, aber auch entlang der Werte der 350-Meter-Gehperformance bzw. Patienten, die darunterliegen, in beide aktive Arme gleichmäßig verteilt worden sind, auch in den Komparatorarm. Wir sind also sehr zuversichtlich, dass es hier eine gleichmäßige Verteilung der Patienten in alle Studienarme gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zur Dosis-Wirkung-Beziehung. Die EMA war von der Robustheit der Daten insgesamt nicht besonders begeistert. Das bezieht sich sowohl auf die fehlende Stützung des primären Endpunkts und der Ergebnisse durch sekundäre Endpunkte, aber auch was die Dosis-Wirkung-Beziehung angeht. Ich habe es nicht verstanden, warum es diese Bell-shaped-Curve der Dosis-Wirkung-Beziehung geben soll. Die Grafiken aus einigen präklinischen Studien, die ich gesehen habe, zeigen zwar eine Bell Shape, aber die Bell ist sehr flach. Man sieht also fast keinen Unterschied zwischen dem Peak und den Randbereichen der Bell. Wir haben bei den klinischen Ergebnissen aber schon einen von Ihnen beanspruchten erheblichen Unterschied. Sie haben Ergebnisse in der Gruppe mit der hohen Dosis, die auf Placeboniveau liegen und davon wirklich gar nicht unterschieden sind. Bei der niedrigeren Dosis haben Sie aber einen Ihrer Meinung nach relevanten Effekt. Habe ich es missverstanden, dass die Bell Shape aus den präklinischen Daten eigentlich noch sehr viel steiler ist, als es mir in dem erschienen ist, was ich gelesen habe? Wenn das nicht so ist, wie erklären Sie dann den großen klinischen Unterschied zwischen den Dosisgruppen und der dann doch flachen Kurve in den präklinischen Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Peltz, bitte.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Wir haben wirklich ausführliche Arbeiten darauf verwendet, erst einmal zu verstehen, weshalb es zu dieser glockenförmigen Responsekurve kommen konnte. Wir haben für uns die glockenförmige Dosis-Response-Kurve erklären können bzw. haben versucht sie zu erklären, indem wir menschliche Myotuben verwendet haben, und zwar 35 verschiedene Vorgänge an der Zahl. Wir haben das auch mit Myotuben von Mäusen demonstriert. Wir haben es auch mit einem Zebrafischmodell, das auf muskuläre Dystrophie ausgerichtet ist, demonstriert. Wir haben es auch durch unabhängige Experten verifizieren lassen. Wir haben es mit dem Hurler-Maus-Modell demonstriert, und wir haben es auch in anderen Modellen noch nachgebildet. Diese glockenförmige Responsekurve kommt tatsächlich dadurch zustande, dass aufgrund einer höheren Dosierung eine geringere medizinische Wirksamkeit festgestellt wurde. Das ist eigentlich nicht typisch. Es gibt andere Wirkstoffe, sogenannte Aminoglykoside, die tatsächlich auch ribosomal aktiv sind wie Translarna. Die Wirkstoffe, die ich gerade erwähnt habe, sind eigentlich antibiotisch wirksam, aber sie verursachen in dem Kontext, in dem wir darüber sprechen, auch ein ribosomales Durchlesen. Das heißt, die ribosomale RNA wird dann entsprechend vollständig durchgelesen, sodass eine Proteinsynthese erfolgen kann. Ich glaube, letztlich waren auch die Regulationsbehörden mit den Ergebnissen aus der präklinischen Perspektive durchaus zufrieden und haben diese so akzeptiert.

Wir konnten uns als wichtigen Zusatzpunkt allerdings auch noch einmal die Exposition hinsichtlich der Response anschauen und haben uns wegbewegt von der Fragestellung der hohen oder niedrigen Dosierung. Es gab eben durch die Exposition in einem Bereich von 2 bis 19 mg pro kg Körpergewicht durchaus feststellbare, deutliche Vorzüge sowohl im 6-Minuten-Gehtest versus Placebo als auch in dem Funktionstest. Außerhalb dieses Wirkzusammenhangs konnte man feststellen, dass, wenn die Exposition entsprechend geringer war, es negative Auswirkungen sowohl auf die Funktionstests als auch auf den 6-Minuten-Gehtest hatte, und zwar auch immer im Vergleich zu Placebo. Es waren also diese Kombinationen aus den präklinischen Daten wie auch der nachgelagerten Analyse, dass wir dann zuversichtlich waren, dass es sich nicht nur um eine glockenförmige Responsekurve handelte, sondern dass auch die von uns angegebene Dosierung von 40 mg eine wirksame ist. Wie gesagt, das ist basierend auf den präklinischen Daten und den Analysen, die wir durchgeführt haben. – Ist das ausreichend?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht ausreichend. Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Noch nicht ganz. – Ich habe immer noch nicht die Rationale verstanden, warum bei einer hohen Dosis eigentlich die Produktion wieder nachlässt. Es wäre für mich die ganz basale Frage, warum bei einer hohen Dosis oder einer hohen Exposition die Produktion nachlässt. So weit die Frage Nummer eins. Die zweite Frage – auf die sind Sie, glaube ich, noch nicht eingegangen –, war die Frage: Wie ausgeprägt ist die Bell Shape in den präklinischen Daten im Verhältnis zu den klinischen Daten? Ich habe ein paar Abbildungen im Kopf – ich habe nicht alles gelesen –, wo die Bell Shape für – ich weiß nicht genau, welches – ein biologisches Maß an Dystrophinproduktion als Outcome-Maß in den präklinischen Daten bei einer niedrigen Konzentration einen Wert von, sagen wir einmal, 5,0, bei einer mittleren Konzentration von 5,3 und einer hohen Konzentration wieder von 5,0 ergibt. Wie übersetzt sich das sozusagen in einen klinischen Effekt, der eine sehr viel größere Bell

Shape anzeigt als diese präklinischen Daten? Vielleicht habe ich auch nicht alles gesehen. Da habe ich aber noch ein Verständnisproblem.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Das basiert alles letztendlich auf dem Verständnis, das wir davon haben, wie Ribosomen funktionieren, was sie sind, welche Aufgaben sie haben, und eben auch dem Zusammenspiel mit sogenannten Aminoglykosiden und ihrer Funktion. Erst einmal muss man sagen, dass es für diese Aminoglykoside mehrere Bindungsstellen hinsichtlich der Ribosomen gibt. Die Ribosomen an sich sind dafür zuständig, die sogenannte mRNA abzulesen. Insgesamt geht es hier um eine makromolekulare Struktur, die wir uns vorstellen müssen. Diese Makrostruktur besteht aus vierfacher ribosomaler mRNA und entsprechenden Proteinmolekülen.

Noch einmal zu dem Mechanismus, der den Ribosomen zugrunde liegt. Im Prinzip stellen die an der mRNA einen Startpunkt fest, an dem dann die Proteinsynthese beginnen soll. Das setzt, wenn man so möchte, den Rahmen. Diese mRNA besteht aus Codestücken, die jeweils in Dreiergruppen gruppiert sind. Insgesamt gibt es 64 verschiedene solcher Dreiergruppierungen. Das Ribosom ist dafür zuständig, diese Dreiergruppierungen entsprechend abzulesen. Bei diesem ribosomalen Ableseprozess wird dann auch festgestellt, ob die entsprechenden Dreiergruppierungen, die da bestehen, aufeinanderpassen oder nicht. Das ist so ähnlich wie bei einem Puzzle. Dafür gibt es ganz komplexe biologische Mechanismen, die im Hintergrund laufen. Da wird also überprüft, ob die entsprechende Gegengruppierung genau auf diese Dreiergruppierung passt oder nicht. Wenn es falsch ist, dann werden die entsprechenden Anteile einfach herausgeworfen, wenn man so möchte, die werden nicht zur Synthese herangezogen, und wenn es richtig ist, dann formt sich eine Peptidbindung. Für ein sogenanntes Stopcodon gibt es keine festgelegte natürliche Struktur innerhalb dieser Dreierkombination.

Was nun Translarna schafft, ist, dass es an einer solchen Bindungsstelle eine größere Durchlässigkeit schafft und damit ermöglicht, dass der gesamte mRNA-Strang korrekt abgelesen wird, was vorher nicht möglich gewesen wäre. Es gibt also zwei verschiedene Bindungsstellen bzw. Bindungsmöglichkeiten in einem solchen Verfahren. Es gibt welche mit hoher Bindungsaffinität und welche mit geringer Bindungsaffinität. Das sind antagonistisch wirkende Bindungspunkte, wenn man so möchte. Bei der Anbindung an eine solche hochaffine Bindungsstelle wird ein Durchlesen ermöglicht. Wenn allerdings gleichzeitig die andere, weniger affine Bindungsstelle mitbelegt wird, dann wird das sozusagen durch antagonistische Wirkweise wieder aufgehoben. Das ist eine rezeptorvermittelte Wirkweise. Das Gleiche gilt auch für die Aminoglykoside, die schon erwähnt worden sind, die dann auch ein solches Durchlesen ermöglichen würden.

Bei unserer ursprünglichen Versuchsreihe, bei der wir die Dosis und die Exposition festlegen wollten, haben wir uns immer in diesem Bereich bewegt, den wir für wirksam erachtet haben, und wir waren auch sehr zuversichtlich, dass das genau den wirksamen Bereich abbildet. Die höhere Dosis wurde von uns letztlich nur wegen einer wirklich kurz vor Toresschluss geführten Diskussion mit der FDA, der amerikanischen Zulassungsbehörde, eingeschlossen. Wie Sie in den Versuchen zur zystischen Fibrose sehen können, so haben wir uns dort lediglich an die 40 mg pro kg Körpergewicht als Dosis gehalten und haben angenommen und auch bestätigt bekommen, dass das der wirksame Dosisbereich ist und dass eine Exposition, die sich in diesem Bereich befindet, letztlich auch zu signifikanten und klinischen Verbesserungen für den Patienten führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, noch einmal eine Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Die Bell Shape habe ich jetzt verstanden. Vielen Dank für die Erklärung. Was ich aber auch verstanden habe, ist, dass Sie gesagt haben, dass die Bell Shape nicht besonders steil ist. Das wäre genau die Frage. Ich hätte dann eigentlich erwartet, um auszuschießen, dass die mittlere oder niedrige Dosis, die wir in der Studie haben, kein Zufallsbefund ist, dass wir irgendeine Art von Effekt auch bei der höheren Dosis sehen, wenn diese Dosis irgendwie im Wirkungsbereich ist. Genau das ist die Frage, die ich habe. Die Bell Shape, die wir präklinisch sehen, ist sehr viel schwächer ausgeprägt als die, die wir klinisch sehen. Da bleibt für mich immer noch die Frage bestehen: Wie robust ist eigentlich der Effekt, den wir in der Niedrigdosisgruppe in der einen einzigen Studie, die wir haben, sehen und der nicht von der klinischen Seite in den sekundären Endpunkten besonders gut unterstützt ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Peltz, bitte.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsektivübersetzung): Weshalb wir so zuversichtlich waren, ist, dass wir, schon als wir angefangen haben, die Studie zu powern, uns sowohl den 6-Minuten-Gehtest als auch andere Variable natürlich sehr genau angeschaut haben, beispielsweise den 10-Meter-Lauftest, das heißt, da wurde dann schnell gerannt, bzw. den Treppensteige- und Treppenherabsteigetest. Alle diese funktionalen Tests, auch die Ergebnisse hinsichtlich der unbeabsichtigten Stürze, all das wies für uns in die richtige Richtung. Hinsichtlich der Robustheit der Studie: Wir haben eine sogenannte Monte-Carlo-Analyse durchgeführt, wir haben, wie gesagt, eben die Funktionstests, den 6-Minuten-Gehtest. All diese Ergebnisse haben in die richtige Richtung gezeigt, obwohl von vornherein eine relativ geringe Wahrscheinlichkeit bestand, dass das so zu erwarten gewesen wäre. Wenn man sich die anderen Studien einmal anschaut, die überhaupt zur Duchenne-Muskeldystrophie durchgeführt worden sind, dann sieht man, dass es tatsächlich ausschließlich bei uns in all diesen Bereichen – 6-Minuten-Gehtests, die verschiedenen Trends, die Funktionalität der Muskulatur – zu durchgängig positiven Ergebnissen geführt hat. Wir haben natürlich auch die Grenzbereiche entsprechend gewichtet und bewertet, damit wir hier eine Robustheit schaffen können. Aber tatsächlich tauchte das auch in der Diskussion mit dem CHMP auf. Dadurch, dass wir unsere Daten vorlegen konnten und den Prozess erläutern konnten, waren auch sie dann letztendlich zuversichtlich und überzeugt hinsichtlich der Robustheit der Studie. Dazu kommt natürlich auch das Sicherheitsprofil unseres Präparats, das dann noch ein Übriges zur positiven Bewertung getan hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Perleth, bitte.

Herr Dr. Perleth: Ich habe eine Detailnachfrage zu den Tabellen, die Sie zusätzlich übermittelt haben. Ich gehe davon aus, dass Sie jetzt nicht noch separat darauf eingehen wollten. In den Tabellen 3 und 4 stellen Sie die Analyse mit dem ursprünglich geplanten statistischen Auswertungsmodell dar, in der Tabelle 3 für die gesamte Gruppe und in Tabelle 4 dann für die Subgruppen, unterteilt nach Gehstrecke, und dasselbe dann noch einmal in den Tabellen 5 und 6 für den Test, vier Treppenstufen zu steigen. In der Unterzeile zu den Tabellen 3 und 5 ist für die gesamte Gruppe das ursprüngliche Auswertungsmodell beschrieben, aber in den Tabellen 4 und 6 für die Subgruppen sind die Parameter für das Post-hoc-Modell beschrieben. Meine Frage: Ist das ein redaktioneller Fehler, oder sind die Subgruppenanalysen hier tatsächlich mit dem Post-hoc-Auswertungsmodell dargestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Dr. Hofmann (PTC): Diese Frage kann ich beantworten. Ganz klar, wir haben die Studiendaten, die in der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht wurden, mit der MMRM-Methode gerechnet, wie sie im Studienprotokoll definiert ist. Das ist nicht sehr leicht zu finden. Der 6-Minuten-Gehtest zum Beispiel wurde als tertiärer Endpunkt definiert, im Studienprotokoll ist aber genau nachvollziehbar, wie der tertiäre Endpunkt ausgewertet wurde. Das ist die Methode, die auch bei der Berechnung der Tabellen verwendet wurde. Das ist auch für die Subgruppen so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Tertiärer Endpunkt habe ich auch noch nicht gehört, aber gut. – Aus meiner Sicht noch eine Frage an Professor Kirschner. Wir haben jetzt sehr viel über die Patientenrelevanz der gezeigten Veränderungen bei den betroffenen Patienten gehört. Wie sehen Sie das in Ihrer schriftlichen Stellungnahme? Haben Sie den in der Studie gezeigten Unterschied als patientenrelevant eingestuft? Sie haben die Veränderungen als statistisch signifikant und klinisch relevant bezeichnet. Vielleicht können Sie das an dieser Stelle zur Abrundung des Gesamtbildes kurz darstellen.

Herr Prof. Dr. Kirschner (Universitätsklinikum Freiburg): Ich halte es für relevant, wenn ein Medikament es schafft, quasi die Gehstrecke um, sagen wir einmal, 30 m länger über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr zu halten. Dies nicht primär, weil 30 m weiter zu gehen, also 380 m statt 350 m im Alltag zu laufen, zunächst vielleicht nicht so relevant ist, aber wenn man bedenkt, dass die Muskeldystrophie Duchenne eine langsam progrediente Erkrankung ist und das Risiko, in den nächsten Jahren die Gehfähigkeit zu verlieren, zum Beispiel klar von der aktuellen Gehstrecke abhängt, das heißt, je geringer die Gehstrecke ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, das Gehen zu verlieren, wissen wir, dass der Gehverlust für die Patienten höchst relevant ist. Wir setzen bei der Erkrankung Kortison ein, um den Krankheitsverlauf etwas zu verzögern. Wir wissen auch hier, dass wir zwar kurzfristig nicht so überragende Ergebnisse sehen, aber es langfristig einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität hat, weil die Patienten unter Kortisontherapie zwei Jahre länger laufen können, später in den Rollstuhl kommen, deshalb später oder gar nicht eine Skoliose bekommen. Es ist ein Effekt, der über mehrere Jahre anhält. Das ist der Hauptgrund, warum ich es für sehr relevant halte. Wenn ich 30 m pro Jahr über einen längeren Therapiezeitraum hochrechne, so hat es, glaube ich, viele Konsequenzen, die für den Alltag der Betroffenen sehr relevant sind. Es gibt gute Studien, dass zum Beispiel der Erhalt der Gehfähigkeit für ein Jahr höchst relevant ist und die Patienten dafür viele Kortisonnebenwirkungen – Übergewicht, Kleinwuchs usw. – in Kauf nehmen, weil sie sagen: Wenn ich ein Jahr länger laufen kann, und wenn es nur im häuslichen Umfeld ist, und nicht den Rollstuhl brauche, ist es sehr viel wert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Jetzt noch eine Frage zur Langzeitsicherheit. Sie haben nur eine Einjahresstudie. Wenn ich den Wirkmechanismus jetzt richtig verstanden habe, wird einfach nur die Zuverlässigkeit der Translation herabgesetzt, so dass Nonsense-Mutationen durchgelesen werden. Das gilt vermutlich nicht nur für das Dystrophien-Gen, sondern für alle Gene, die Nonsense-Mutationen enthalten. Ist das richtig?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsekutivübersetzung): Das ist ein sehr guter Punkt, den Sie ansprechen. Bei einer Mutation ist es interessanterweise so, dass die Zelle sehr wohl fähig ist, zwischen Stopcodon und anderen Codons zu unterscheiden. Wir haben uns dieses Prinzip und das Verständnis, das wir uns über dieses Prinzip entwickelt haben, zunutze gemacht, wenn es um das Durchlesen von diesen Mutationen bei Stopcodons zum Beispiel geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Als Nachfrage dazu: Welche Langzeitdaten jetzt über diese Studien mit den Einjahresdaten hinaus liegen denn inzwischen vor?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsekutivübersetzung): Wir haben unsere Studie ursprünglich 2010 beendet. Wir haben aber jetzt wieder mehrere männliche Kinder auf diese Behandlung gesetzt. Vor allen Dingen haben wir sicherheitsrelevante Daten für die Behandlung mit diesem Präparat. Wir haben auch einige, die die Wirksamkeit betreffen. In erster Linie geht es im Moment aber um die Sicherheit. Da haben wir ein ganz exzellentes Sicherheitsprofil erkannt. Bei sehr vielen Kindern, die im Moment dabei sind, gibt es bereits eine Einnahme von Translarna, die über vier Jahre andauert, ohne dass wir ein erhebliches Maß an unerwünschten Ereignissen hätten feststellen können. Das bedeutet, dass das Sicherheitsprofil wirklich ein ausgezeichnetes ist. Im Moment sprechen wir von etwa 750 Patienten, die auf Translarna gesetzt wurden. Ich kann nur sagen, dass das jetzige Sicherheitsprofil ein wirklich sehr gutes ist. Wir sind im Moment dabei, ein Register zu erstellen, also der Patienten, die das Medikament nehmen, sodass wir auch in der Zukunft entsprechende Langzeitdaten haben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Perleth, bitte.

Herr Dr. Perleth: Ich habe eine Frage zur Stellungnahme von Herrn Professor Kirschner. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf sogenannte Schlüsselphasen im Krankheitsverlauf hingewiesen. Ich nehme an, Sie meinen damit das Rollstuhlpflichtigwerden und möglicherweise später Beatmungspflichtigwerden usw. Meine Frage ist: Zeichnet sich vor dem Hintergrund zunehmend verfügbarer Langzeitdaten zum Verlauf der Erkrankung, der Bedeutung der Gehstrecke usw. so etwas wie eine international konsentiertere Krankheitsphasen- oder Krankheitsstufeneinteilung ab, die möglicherweise auch für zukünftige Studien relevant werden könnte?

Herr Prof. Dr. Kirschner (Universitätsklinikum Freiburg): Das ist ein guter Punkt. Es ist so, dass in den Therapieempfehlungen, die international publiziert sind, fünf Phasen der Krankheit unterschieden werden: die präsymptomatische Phase, die frühe Gehfähigkeit, die späte Gehfähigkeit, die frühe Nichtgehfähigkeit und die späte Nichtgehfähigkeit. Die werden im klinischen Alltag benutzt, um entsprechende therapeutische Maßnahmen zu empfehlen und Empfehlungen herauszugeben. Was sich bei dieser Studie, also der ersten Studie von der Firma PTC, aber auch in anderen Studien gezeigt hat, ist, dass die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest zunächst noch etwas ansteigt und dann quasi abnimmt. Wenn die Gehstrecke einmal unter 350 m ist, nimmt sie sehr deutlich ab. In dieser Studie hatte sich in dieser Gruppe der deutlichste Effekt gezeigt, was eventuell dadurch zu erklären ist, dass da einfach die meisten Veränderungen da sind, während vorher die Krankheit relativ stabil ist, was den 6-Minuten-Gehtest betrifft. Es ist tatsächlich so, dass jetzt Studien auch mit anderen Medi-

kamenten dazu übergehen, die Einschlusskriterien noch besser zu definieren und zum Beispiel nur Patienten über sieben Jahren einschließen, die nur noch eine Gehstrecke von unter 350 m oder über 350 m, je nach Studienziel, haben. Die Ergebnisse dieser Studie, aber auch andere Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf, die in letzter Zeit publiziert wurden, haben dazu geführt, dass man Einschlusskriterien enger und genauer definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe im EPAR gesehen, dass es noch eine andere Phase-III-Studie gibt, die läuft. Wann ist mit deren Abschluss zu rechnen?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsekutivübersetzung): Bei dieser Studie handelt es sich in der Tat um eine Phase-III-Studie. Sie ist Teil des Zulassungsprozesses. Die Einschlusskriterien und der Einschluss der Patienten – der letzte Patient wurde in diesem Jahr eingeschlossen – sind abgeschlossen, so dass wir die Ergebnisse Ende des Jahres werden vorlegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe eine generelle Frage. Wie alt waren die Kinder durchschnittlich bei Behandlungsbeginn? Wäre theoretisch eine höhere Effektivität, eine bessere Wirksamkeit möglich, wenn man früher behandeln würde?

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsekutivübersetzung): Hier gibt es zwei Punkte zu berücksichtigen. Ich fange mit der Beantwortung an und werde dann weitergeben. Zunächst einmal geht es um die Entwicklung an sich, und dann geht es um die Therapie als solche. Was die klinische Entwicklung betrifft, so gibt es zunächst einmal ein großes Delta in den Patientenpopulationen. Da möchte man sich natürlich bei der Patientengruppe befinden, die auch die größte Verschlechterung in diesem bestimmten Stadium aufzuweisen hat. Was die Behandlung betrifft, so ist es natürlich immer im Interesse desjenigen, der die Behandlung vornimmt, dass man ein Kind so früh wie nur möglich behandelt, um eine Stabilisierung zu erreichen, sogar eine Verbesserung, zumindest zu verhindern, dass es eine Verschlechterung gibt, die man eventuell auch aufhalten könnte. Aber das ist vom reinen Behandlungsstandpunkt aus gesehen. – Ich werde die Beantwortung jetzt an meinen Kollegen weitergeben.

Herr Dr. Hofmann (PTC): Um Ihre erste Frage zu beantworten: Das mittlere Alter in der Studie lag bei knapp über acht Jahren. Der Kompromiss ist natürlich – Herr Peltz hat es erwähnt –, so früh wie möglich zu behandeln und einen großen Therapieeffekt zu messen, den man erst später messen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kirschner, eine Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Kirschner (Universitätsklinikum Freiburg): Vielleicht noch einmal zur Erklärung. Unser Verständnis der Erkrankung ist eigentlich, dass der Abbau oder der Untergang der Muskulatur ein relativ kontinuierlicher Prozess ist, der schon im Kleinkindalter anfängt. Klinisch wirkt sich das aber bei der Gehfähigkeit aus, die wir messen, vor allen Dingen in der späten Phase der Gehfähigkeit. Das heißt, da kann man bei Outcome-Messungen wie dem 6-Minuten-Gehtest am besten eine Wirkung sehen. Aber wenn das Medikament tatsächlich eine verbesserte Dystrophinexposition bringt, dann ist logischerweise der Therapiebeginn so früh wie möglich sinnvoll. Aber bei Kindern unter fünf Jahren haben wir aufgrund der einge-

schränkten Compliance keine Zielkriterien, um zuverlässig die motorische Funktion messen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja klar, das ist das Problem. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht zusammenfassend einige Worte zum Verlauf der heutigen Anhörung zu sagen. Ich glaube, wir haben die Fragestellungen, die am Anfang thematisiert worden sind, besprochen. Zur Kostenberechnung, zum Untergewicht müssen wir so schauen. Das müsste so gehen. Dazu brauchen wir keine Stellungnahme mehr. Jetzt haben Sie die Gelegenheit zur Zusammenfassung aus Ihrer Sicht. Dann würden wir das in unsere Entscheidung einzu beziehen haben, was heute hier erörtert worden ist. Wer macht das? – Herr Peltz. Wir hatten es nicht anders erwartet. Sie identifizieren sich mit Ihrem Wirkstoff, das merkt man.

Herr Dr. Peltz (PTC) (Konsekutivübersetzung): Zunächst einmal möchte ich Ihnen herzlich danken für Ihre Aufmerksamkeit am heutigen Tag. Das schätzen wir wirklich sehr. Ich glaube, es ist einfach immer so, wenn man den ersten Schritt in eine neue Therapie unternimmt, dass man dann zunächst einmal ein Verständnis dessen entwickeln muss, worum es geht. Es ist so, dass wir hier wirklich etwas erreicht haben – es war für uns auch ein Privileg, eine Chance, Ihnen das mitzuteilen –, was innovativ ist. Wir haben eine neue chemische Einheit, wir haben einen neuen Wirkmechanismus, wir haben einen neuen Therapiebereich. Es ist etwas, das von jedem Standpunkt aus gesehen, vom regulatorischen ebenso wie von allen anderen, von der Aktivierung, die davon ausgehen kann, einfach etwas ist, das wir unbedingt auch den Patienten angedeihen lassen möchten. Es ist einfach so, dass wir – das müssen Sie einfach wissen – hier einen 18-monatigen Prozess durchlaufen haben, in dem wir mit den unterschiedlichen Regulierungsbehörden genau gesprochen haben, um auch ein Verständnis seitens der Regulierungsbehörden bezüglich der Krankheit, der Outcome-Messungen und der Ergebnisse unserer Studie zu erreichen, um zu sehen, dass wir etwas haben, das robust, das belastbar ist, dass alle die Chance hatten, sich die Daten anzuschauen und die Daten auch zu verstehen, und dass wir mit unseren multiplen Endpunkten etwas haben, das wirklich belastbare Ergebnisse ergibt. Wir hoffen, dass die Vertreter der Regulierungsbehörden sich inzwischen wohl damit fühlen. Wir hoffen, dass Sie dies auch tun. – Damit möchten wir Ihnen nur noch für Ihre Zeit danken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für Ihre Teilnahme. Es war, glaube ich, für alle Beteiligten sehr spannend. Wir werden das, was vorgetragen worden ist, was auf die Fragen gesagt worden ist, sicherlich noch zu würdigen haben und werden dann unsere Bewertung zu vollziehen haben. Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie uns auch die Fragen beantwortet haben, die wir gestellt haben. Ich kann an dieser Stelle die Anhörung dann mit Dank an alle Beteiligten beenden.

Schluss der Anhörung: 15.52 Uhr