

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ataluren (Translarna™)*

PTC Therapeutics International Ltd.

## Modul 3 A

*Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 30.05.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	41
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	63
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	67
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	68
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	88
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	88
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	90
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	99
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	102
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Charakterisierung der Studienpopulationen PTC007 und PTC020 (5,29) .....	12
Tabelle 3-2: Typische Phasen der DMD und assoziierte Zeichen und Symptome (modifiziert nach (127)) .....	28
Tabelle 3-3: Internationale Inzidenz der DMD .....	50
Tabelle 3-4: Inzidenz aus Neugeborenen Screening Programmen (55,56,176).....	51
Tabelle 3-5: Verlängerung der Gehfähigkeit unter Kortikosteroid-Therapie .....	54
Tabelle 3-6: Meta-Analyse der Neugeborenen Screening Programme nach Mendell 2012 ergänzt um Hauser 1993 und Moat 2013 (55,56,176).....	55
Tabelle 3-7: Durchschnittliches Alter bei Verlust der Gehfähigkeit mit / ohne Kortikosteroid-Therapie der DMD Patienten.....	57
Tabelle 3-8: Modellkomponenten zur Bestimmung der Prävalenz der nmDMD .....	59
Tabelle 3-9: Berechnungswerte für die Prävalenz der nmDMD in Deutschland (267) .....	60
Tabelle 3-10: Prävalenz in den nächsten 5 Jahren (268).....	62
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	63
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	64
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	89
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	90
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	91
Tabelle 3-16: Auswertung der Anzahl der nmDMD Patienten in Deutschland 2015 (252)....	93
Tabelle 3-17: Auswertung der verordneten Packungen pro Patient zur Berechnung des Gewichts (252) .....	93
Tabelle 3-18: Körpergewicht von männlichen DMD Patienten, Alter 5-12 (258) .....	95
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	97
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	98
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	99
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	100

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... 109

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Dystrophin—assoziierter Sarcoglykal-Komplex, (92) .....	20
Abbildung 2: Änderung der Proteinsynthese bei nonsense-Mutationen (5,24) .....	21
Abbildung 3: Gowers‘ Zeichen.(Muskeldystrophie-Netzwerk e.V.), (122) .....	23
Abbildung 4: Natürlicher Verlauf der Duchenne Muskeldystrophie, (34,35) .....	24
Abbildung 5: Lebensqualität von DMD Patienten, nach Landfeldt 2014 (155) .....	25
Abbildung 6: 6-Minuten Gehstrecke bei Patienten mit DMD in Abhängigkeit vom Alter (174) .....	29
Abbildung 7: DMD-Diagnostik: vom Verdacht zur Bestätigung der Diagnose (modifiziert nach (16)) .....	34
Abbildung 8: Durchschnittliche Veränderung der 6MWD in Prozentpunkten für die Placebo Patienten der Studien PTC007 und PTC020 .....	37
Abbildung 9: Progressiver Funktionsverlust zeigt Komplexität der Durchführung klinischer Studien in DMD (215).....	38
Abbildung 10: 6MWD als Funktion des Muskel-Fett-Anteils (87) .....	39
Abbildung 11: Natürlicher Verlauf der 6MWD des Placebo-Arm in der Studie PTC007 über 48 Wochen (201).....	40
Abbildung 12: Altersverteilung der DMD Patienten in D, A, CH, 2014 (100) .....	48
Abbildung 13: Prozentuale Anteile der DMD Patienten nach Altersgruppen in Dänemark 1991-2002, eigene Berechnungen basierend auf Jeppesen 2003 (61) .....	49
Abbildung 14: Gehfähige Patienten nach Altersgruppen (36) .....	52
Abbildung 15: Forest Plot der Meta-Analyse der Neugeborenen Screening Programme .....	56
Abbildung 16: Prävalenzberechnung 2016 aus der Inzidenz der nmDMD der Jahre 2001- 2011 und der Gehfähigkeit der Patienten je nach Kortikosteroid-Therapie.....	58
Abbildung 16: Dosierungsschema gemäß Fachinformation (80) zur Ermittlung des durchschnittlichen Gewichts der behandelten Patienten in Deutschland zwischen Dezember 2014 und Februar 2016 .....	92

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMG	Arzneimittelgesetz
BMI	Body Mass Index
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK	Kreatinkinase
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Aspartataminotransferase
GPT	Alaninaminotransferase
HRQoL	Health Related Quality of Life
IU	International Unit
kg	Kilogramm
kITT	Korrigierte ITT Population der Studie PTC070
m	Meter
NIV	Nicht invasive Beatmung
nmDMD	Nonsense Mutation Duchenne Muskeldystrophie
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch V
TFT	Timed function test

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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



### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Ataluren (Translarna) ist seit dem 31. Juli 2014 zugelassen zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation (nmDMD) im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren und wurde erstmalig am 1. Dezember 2014 in Deutschland in Verkehr gebracht (1,2). Ataluren ist ein Orphan Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist (3–6). Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt (7). Ein Nachweis über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß § 12 Verfahrensordnung des G-BA nicht erforderlich (8).

Es handelt sich bei dem vorliegenden Dossier um eine erneute frühe Nutzenbewertung von Ataluren auf der Grundlage der Befristung des G-BA Beschlusses vom 21. Mai 2015 (9). Ataluren hat seitens der EMA im Jahr 2014 eine bedingte Zulassung (conditional approval) erhalten, mit der Verpflichtung, Daten aus der damals laufenden konfirmatorischen Phase 3 Studie PTC124-GD-020-DMD (PTC020) Ende 2015 vorzulegen (10). Das neue Verfahren der frühen Nutzenbewertung des G-BA bezieht sich auf die neue Datenlage, die mit der Studie PTC020 fristgerecht an die EMA übermittelt worden ist. Der Umsatz des Arzneimittels hat im Jahr 2015 die im Gesetz und in der Verfahrensordnung bestimmte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro nicht überschritten, so dass gemäß Kapitel 5 § 12 Zif. 2 der Verfahrensordnung des G-BA für diesen Wirkstoff nicht die Notwendigkeit besteht, eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu definieren.

Die Nutzenbewertung von Ataluren in der Behandlung von Patienten mit nmDMD erfolgt im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo unter Bedingungen des „best supportive care“. Best supportive care in der Behandlung der nmDMD wird anhand der Ein- und Ausschlusskriterien der für die Zulassung relevanten Placebo-kontrollierten Phase 2b Studie PTC124-GD-007-DMD und der neuen Phase 3 Studie PTC124-GD-020-DMD definiert (10–13). Da für die Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie keine Arzneimitteltherapie zugelassen ist, beschränken sich therapeutische Ansätze auf die symptomatische Behandlung der Erkrankung, wobei die Gabe von Kortikosteroiden – auch ohne Zulassung – als allgemeiner therapeutischer Standard akzeptiert und empfohlen wird (14–16). Eine Kortikosteroid-Behandlung galt als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie PTC020, in der Studie PTC007 wurden ca. 70% der Patienten mit Kortikosteroiden behandelt (10,12,13).

Das neue Dossier für Ataluren für die frühe Nutzenbewertung basiert auf den genannten randomisiert kontrollierten Phase 2b und Phase 3 Studien PTC007 und PTC020. Die Daten der Studie PTC007 wurden bereits in der ersten Nutzenbewertung präsentiert. In dem aktuellen Dossier, vornehmlich in Modul 4, werden die Daten der Studie PTC020 dargestellt sowie die Ergebnisse der Meta-Analysen aus beiden Studien, die aufgrund der homogenen Effekte die höchste Evidenzstufe 1a abbilden (8,17).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zu dem Wirkstoff Ataluren hat am 30. Oktober 2014 stattgefunden (18). Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (8,18). Dieser Status ist unverändert.

Ataluren wurde am 31. Juli 2014 von der EMA zugelassen für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren (1,5). Es handelt sich um eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (19,20). Der Zulassungsinhaber wurde aufgefordert im vierten Quartal 2015 die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, konfirmatorischen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ataluren 10, 10, 20 mg/kg bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense Mutation (ACT DMD / PTC124-GD-020-DMD) vorzulegen (1,10). Die neuen Studiendaten der ACT DMD Studie wurden fristgerecht eingereicht, die EMA hat zum Zeitpunkt dieser Dossiereinreichung noch keine Entscheidung zu Ataluren getroffen.

Bei Ataluren handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Die Orphan Drug Designation wurde am 29. Juni 2005 seitens des COMP ausgesprochen und mit der europäischen Marktzulassung bestätigt (3,4).

Als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung fällt Ataluren unter die besonderen Regelungen des § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, die der Gesetzgeber hinsichtlich der frühen Nutzenbewertung dieser Arzneimittel vorgesehen hat. Danach gilt der medizinische Zusatznutzen als belegt, Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Es entfällt auch die Notwendigkeit der Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem existiert auch keine kausale Therapieoption – außer Ataluren - zur Behandlung der nmDMD (21–23). Die frühe Nutzenbewertung wird daher auf der Basis der Studien, die für die Zulassung maßgeblich sind und waren, durchgeführt.

Die Phase 2b Studie PTC124-GD-007-DMD (PTC007) (12,13,24), die für die Erteilung der Zulassung unter besonderen Bedingungen durch die EMA grundlegend war, wurde ausführlich

in dem ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Ataluren mit Beschluss vom 21. Mai 2015 dargestellt und diskutiert (9).

Nunmehr liegt zusätzlich die konfirmatorische Studie PTC020 vor, die sich hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien leicht von der PTC007 unterscheidet. Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie männlich und  $\geq 7$  Jahre waren, mit einer phänotypisch und genetisch bestätigten Diagnose der Duchenne Muskeldystrophie infolge einer Nonsense Mutation. Die Patienten mussten in der Lage sein, mindestens 150 m und weniger als 80% der nach Alter und Größe zu erwartenden 6-Minuten Gehdistanz (6MWD) ohne fremde Hilfe zu gehen (25).

Als Ausschlusskriterium galten insbesondere eine dauerhafte klinische signifikante Erkrankung oder schwere Komplikationen infolge der DMD, Hepatitis B oder C sowie ein Wechsel der Prophylaxe oder Behandlung der Herzinsuffizienz innerhalb 3 Monate vor Beginn der Studienmedikation. Zudem durften keine renalen, adrenalen oder hepatischen Fehlfunktionen vorliegen. In die PTC020 wurden ausschließlich Patienten aufgenommen, die eine Kortikosteroid-Therapie erhielten. Patienten waren gehalten, diese Therapie vor Studienbeginn in Bezug auf die Dosis zu stabilisieren.

Bei der PTC020 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ataluren bei männlichen Patienten im Alter zwischen  $\geq 7$  und  $\leq 16$  Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie in Folge einer Nonsense Mutation (nm DMD).

Die Patienten wurden nach Alter ( $< 9$  /  $\geq 9$  Jahre), Dauer der Kortikosteroid-Therapie vor Erhebung der Baseline Werte ( $< 6-12$  Monate /  $\geq 12$  Monate) und der Baseline 6-Minuten Gehstrecke ( $< 350$  m /  $\geq 350$  m) stratifiziert und wurden in einem 1:1 Verhältnis randomisiert, um entweder mit Placebo oder 10, 10, 20 mg/kg Ataluren dreimal täglich (morgens, mittags, abends) über 48 Wochen behandelt zu werden.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im 6-Minuten Gehstest (6MWT) nach 48 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten bei Studienbeginn. Der 6MWT dient der Erfassung der Gehfähigkeit als Ausdruck der körperlichen Belastbarkeit und Funktionalität. Muskelerkrankungen wie die Duchenne Muskeldystrophie sind als schwerwiegende chronische Erkrankung anzusehen, die bei einer Einschränkung oder dem Verlust der Gehfähigkeit mit einem hohen Grad an Behinderung bzw. Schädigung für den Patienten verknüpft sind (24,26–28). Dabei handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt bezogen auf die Morbidität der Erkrankung (18).

Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10% im 6MWT und Veränderungen der proximalen Muskelfunktion gemessen mit sogenannten timed function tests (TFT), einschließlich der Zeit, um 10m zu laufen oder zu gehen, der Zeit, um 4 Treppenstufen zu steigen und der Zeit, um 4 Treppenstufen hinunter zu gehen.

Als explorative Endpunkte wurden der NSAA (North Star Ambulatory Assessment) Score zur Messung der Veränderung der physischen Funktion und die Veränderungen des PODCI (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument) eingesetzt. Änderungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens und des Krankheitsstatus wurden mit standardisierten Fragebögen durch das medizinische Personal der Kliniken erhoben. Hinzu kamen Endpunkte zur Sicherheit und Compliance in der Anwendung von Ataluren (10,29).

Insgesamt wurden 230 Patienten in die beiden Studienarme randomisiert, 4 Patienten der Placebogruppe und 5 Patienten der Ataluren-Gruppe haben die Studie vorzeitig beendet. Die ITT Population besteht aus 228 Patienten, da jeweils 1 Patient aus jedem Studienarm ausgeschlossen worden ist, weil sich im Gentest eine Nonsense Mutation nicht bestätigen ließ (PTC CSR, S. 54) (29).

Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ataluren in „best supportive care“, d.h., dem Vergleich der aktiven, zugelassenen Therapie (10, 10, 20 mg/kg Körpergewicht) gegenüber Placebo. Die Charakteristika der Studienpopulationen der beiden Studien stellen sich wie folgt dar:

Tabelle 3-1: Charakterisierung der Studienpopulationen PTC007 und PTC020 (5,29)

Charakteristika	PTC007		PTC020	
	Placebo	Ataluren	Placebo	Ataluren
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	8,3 (2.33)	8.8 (2.91)	9.0 (1.65)	8.9 (1.79)
Median	8.0	8.0	9.0	9.0
Min, Max	5, 15	5, 20	7, 14	7, 14
Geschlecht männlich	57	57	115	115
Ethnische Zugehörigkeit (%)				
Kaukasisch	54 (94.7)	53 (93.0)	86 (74.8)	89 (77.4)
Schwarz	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
Asiatisch	1 (1.8)	1 (1.8)	6 (5.2)	7 (6.1)
Hispanisch	1 (1.8)	1 (1.8)	8 (7.0)	4 (3.5)
Andere	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (3.5)	7 (6.1)
Nicht berichtet			10 (8.7)	7 (6.1)
Größe, cm				
Mittelwert (SD)	123.4 (11.8)	124.5 (15.3)	126.34 (10.420)	126.14 (10.733)
Median	122.1	121.1	126.00	125.6
Min, Max	104, 163	99, 173	101.8, 151.0	93.9, 163.5
Körpergewicht, kg				
Mittelwert (SD)	28.6 (9.1)	31.2 (12.1)	30.62 (10.437)	31.42 (10.762)
Median	25.6	27.0	27.00	29.30
Min, Max	16, 55	16, 76	18.1, 68.0	15.8, 63.0
Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>				
Mittelwert (SD)	18 (3.7)	19 (3.5)	18.80 (4.099)	19.31 (4.355)
Median	17.4	18.8	17.94	18.37
Min, Max	13, 29	14, 31	13.0, 36.0	11.3, 36.2
Geschwister	4	1	2	4

Die ITT - Population der Studie PTC020 besteht aus insgesamt 228 männlichen Patienten. Zwischen den verschiedenen Studienarmen gibt es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Größe oder Gewicht. Überwiegend sind die eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung.

Die Kinder erscheinen vom BMI (body mass index) her schwerer als gesunde Kinder im gleichen Durchschnittsalter. Für Kinder mit 9 Jahren wird ein BMI von 17.1 als normalgewichtig angegeben. Kinder mit einem BMI von 19.4 gelten als übergewichtig. Dies ist vor dem Hintergrund zu betrachten, dass Kinder im Alter von 9 Jahren in Deutschland eine mittlere Größe von 138.3 cm haben (30). Die nmDMD Kinder sind also im Schnitt ca. 12 cm

kleiner als gesunde Jungen gleichen Alters mit relativ etwas höherem Gewicht. Diese anthropometrischen Unterschiede sind sowohl auf den typischen Krankheitsverlauf als auch die Behandlung mit Kortikosteroiden zurückzuführen (31–33). Der Größe nach entsprechen die nmDMD Kinder gesunden Jungen im Alter von 7 Jahren. Das mediane Gewicht der Patienten in beiden Studien liegt unterhalb von 30 kg. Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt ca. 9 Jahre, der Median liegt ebenfalls bei 9 Jahren in der Studie PTC020, das Durchschnittsalter in der PTC007 lag aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien etwas unterhalb des Alters der Studienteilnehmer der PTC020. So sind in der Studie PTC020 keine Kinder zwischen 5-6 Jahren eingeschlossen, das maximale Alter beträgt 14 Jahre. In der PTC007 sind auch Kinder zwischen 5 und 6 Jahren eingeschlossen, das maximale Alter liegt mit 15 Jahren in der Placebo-Gruppe und mit 20 Jahren in der Verum-Gruppe etwas höher.

Die Wahl der Placebo-Population als Vergleichsgruppe für die Nutzenbewertung entspricht den gesetzlichen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung für Orphan drugs. Eine explizite zweckmäßige Vergleichstherapie ist für diese Präparate nicht erforderlich, eine zugelassene Therapie zur Behandlung der nmDMD existiert nicht. Alle Patienten der Studien PTC020 wurden mit Kortikosteroiden behandelt, in der Studie PTC070 erhielten ca. 70% der Patienten beider Studienarme eine entsprechende Therapie.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entfällt.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer Recherche und Synopse der Evidenz, aus veröffentlichten Unterlagen der EMA sowie Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ataluren - Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]. [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/149/>
3. EMA-COMP. Public summary of opinion on orphan designation 3-[5-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzoic acid for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [Internet]. 2005 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005403.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005403.pdf)
4. EMA-COMP. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Translarna (ataluren) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2014/08/WC500171811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/08/WC500171811.pdf)
5. EMA-CHMP. Translarna (ataluren), Assessment report for initial marketing authorisation application, EMA/369266/2014 [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002720/WC500171816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf)
6. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 1999;
7. BMJV. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf)
8. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO\\_2014-06-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf)
9. 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 [Internet]. 2015 [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=c22ef96cc076ab2264484e256b670dc3&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\\_search\\_list.selected=a42cb85969b03945&fts\\_search\\_list.destHistoryId=82344](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=c22ef96cc076ab2264484e256b670dc3&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=a42cb85969b03945&fts_search_list.destHistoryId=82344)

10. PTC Therapeutics. Phase 3 Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2013 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826487?term=ataluren&rank=3>
11. Wong B, Barth JA. ATALUREN (PTC124). Phase 2b efficacy and safety study of ptc124 in subjects with nonsense-mutation-mediated Duchenne and Becker muscular dystrophy. Sponsor: PTC Therapeutics, South Plainfield, USA, Clinical Study Report PTC124-GD-007-DMD, 26 February 2011 (revised 31 Aug 2012). 26. Februar 2011;
12. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, u. a. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. Juli 2014;n/a-n/a.
13. PTC Therapeutics. Phase 2b Study of PTC124 in Duchenne/Becker Muscular Dystrophy (DMD/BMD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2008 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00592553?term=ataluren&rank=10>
14. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2. Februar 2016;86(5):465–72.
15. Moxley RT, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, u. a. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 11. Januar 2005;64(1):13–20.
16. 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 2010;9(1):77–93.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM- NutzenV) [Internet]. 2010 [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>
18. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-086. 30. Oktober 2014;
19. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur [Internet]. 2004 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605>
20. European Commission. Commission implementing decision of 31.7.2014 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for „Translarna - ataluren“, an orphan medicinal product for human use [Internet]. 2014 [zitiert 11. Mai 2016]. Verfügbar



- unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140731129187/dec\\_129187\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140731129187/dec_129187_en.pdf)
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ataluren [Internet]. 2015 [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-726/2015-02-27\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ataluren.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-726/2015-02-27_Nutzenbewertung-G-BA_Ataluren.pdf)
  22. Davies K, Perkins. Recent advances in Duchenne muscular dystrophy. Degener Neurol Neuromuscul Dis [Internet]. Oktober 2012 [zitiert 19. November 2014]; Verfügbar unter: <http://www.dovepress.com/recent-advances-in-duchenne-muscular-dystrophy-peer-reviewed-article-DNND#>
  23. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S 'ichi, u. a. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. Mol Ther J Am Soc Gene Ther. Mai 2011;19(5):830–40.
  24. Haas M, Vlcek V, Balabanov P, Salmonson T, Bakchine S, Markey G, u. a. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. Neuromuscul Disord NMD. Januar 2015;25(1):5–13.
  25. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, u. a. Six-minute walk test in children and adolescents. J Pediatr. April 2007;150(4):395–9, 399-2.
  26. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) [Internet]. 2012 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/versmedv/gesamt.pdf>
  27. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy - WC500199239.pdf [Internet]. 2015 [zitiert 25. April 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/12/WC500199239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199239.pdf)
  28. G-BA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Umsetzung der Regelungen in § 62 für schwerwiegend chronisch Erkrankte [Internet]. 2008 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-278/Chr-RL\\_2008-06-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-278/Chr-RL_2008-06-19.pdf)
  29. PTC Therapeutics. Clinical Study Report PTC124-GD-020-DMD. ATALUREN (PTC124) PTC124-GD-020-DMD A PHASE 3 EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ATALUREN IN PATIENTS WITH NONSENSE MUTATION DYSTROPHINOPATHY. 2015.
  30. Boemmm-media. Durchschnittliche Größe Kindern - Durchschnittliche.de [Internet]. 2016 [zitiert 25. April 2016]. Verfügbar unter: <http://durchschnittliche.de/koerper-mittelwerte/91-durchschnittliche-groesse-kindern>
  31. Beytía M de los A, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. Acta Myol Myopathies

- Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis. Mai 2012;31(1):4–8.
32. van den Bergen J et al. Forty-Five Years of Duchenne Muscular Dystrophy in The Netherlands - IOS Press [Internet]. 2015 [zitiert 12. Mai 2016]. Verfügbar unter: <http://content.iospress.com/articles/journal-of-neuromuscular-diseases/jnd140005>
33. 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 EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. Januar 2014;18(1):38–44.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Muskeldystrophie 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, erste Symptome treten im Alter unter 5 Jahren auf. Die Erkrankung verläuft progressiv und führt zu symmetrischer Muskelschwäche und Atrophie der Muskulatur wobei die proximale Muskulatur eher betroffen ist als die distale. Häufig wird eine Pseudohypertrophie der Wadenmuskeln beobachtet (27). Die betroffenen Kinder sind im Verlauf der Erkrankung häufig bereits vor dem 13. Lebensjahr auf einen Rollstuhl angewiesen und spätestens mit 16 Jahren rollstuhlpflichtig; der Verlust der Gehfähigkeit tritt meist zwischen 10-12 Jahren auf, bei manchen Kindern auch früher (16,32,34–38). Danach sind die Kinder zunehmend weniger in der Lage, auch einfache Aktivitäten des alltäglichen Lebens auszuführen (16,36,39). Im fortgeschrittenen Stadium sind neben der Rumpfmuskulatur und der oberen Extremitäten auch die Herz- und Atemmuskulatur von der Erkrankung betroffen. Die meisten Patienten entwickeln frühzeitig eine Skoliose (40,41). Eine kardiale Myopathie tritt bei fast allen Patienten ab einem Alter von 18 Jahren auf, die Patienten sind ebenfalls ab diesem Zeitpunkt auf künstliche Beatmung angewiesen (16,22,42–44). Die DMD Patienten versterben schließlich im späten Teenageralter oder im frühen Erwachsenenalter aufgrund respiratorischer Insuffizienz und/oder kardialer Komplikationen (27,45–51).

DMD ist die häufigste Form aller Muskeldystrophien mit einer Inzidenzrate der männlichen Lebendgeburten von 1/3.600-1/6.000, wobei die ursprünglichen Inzidenzen aufgrund von Geburtenplanung und medizinischem Fortschritts nach unten korrigiert werden müssen und heute bei ca. 1/5.000 angesetzt werden (16,52–56). Die Prävalenz der DMD beträgt ca. 4.78/100.000 männlichen Einwohnern und liegt zwischen 1.7-4.2/100.000 Einwohnern insgesamt (57–61).

DMD wird verursacht durch Mutationen im Dystrophin Gen auf dem X-Chromosom am Genort Xp21.2 (16,62). Bei einem Teil der Duchenne-Population enthält die mRNA des Dystrophin-Gens ein vorzeitiges, zusätzliches Stop-Codon, durch das die Translation vorzeitig abgebrochen und ein verkürztes, nicht funktionales Protein gebildet wird (63–65). Der Wirkmechanismus von Ataluren basiert auf einem Gen-modulierenden Effekt, so dass das vorzeitige Stop-Codon überlesen wird und vollständiges Dystrophin transkribiert werden kann (66–70). Die Translation kann unter Ataluren bis zu dem normalen Stop-Codon fortschreiten und funktionales Dystrophin wird exprimiert. In in vitro Experimenten und in behandelten Patienten konnten Dystrophin-Niveaus beobachtet werden, die als therapeutisch wirksam angesehen werden (71,72). Das Therapiekonzept konnte auch in anderen durch Nonsense Mutationen verursachten genetischen Erkrankungen bestätigt werden (64,68,72–74). Translarna ist das erste zugelassene kausal wirksame Medikament bei DMD infolge einer Nonsense Mutation (nmDMD). Mutationen an diesem Gen verantworten außerdem eine mildere Form der Muskeldystrophie mit einem späteren Beginn, die phänotypisch unterschieden wird und als Becker Muskeldystrophie (BMD) bekannt ist (75–79). Ataluren hat in Europa allerdings keine Zulassung zur Behandlung der BMD (80).

## Pathogenese

Das DMD-Gen und das zugehörige Genprodukt Dystrophin wurden 1987 durch Kunkel und dessen Mitarbeiter identifiziert (78,81).

Das Dystrophin Gen ist das größte Gen im menschlichen Körper und macht ungefähr 0,1% des gesamten menschlichen Genoms aus. Es ist auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms lokalisiert und besteht aus 79 Exons und 7 Promoter-Regionen (82). Dystrophin ist ein zytoskeletales Protein, welches das interzelluläre Zellskelett mit der extrazellulären Matrix in den Muskelzellen verbindet (62). Dystrophin ist wichtig für die Stabilität der Muskelzellen (83,84).

Als Plasmamembranprotein von Muskelfasern spielt Dystrophin eine zentrale Rolle bei dem Schutz der Muskeln vor Belastung. Dystrophin funktioniert dabei wie ein „Stoßdämpfer“, indem es die intrazelluläre Matrix mit den Membranwänden verbindet (Abbildung 1). Das Dystrophin absorbiert die mechanische Belastung, die bei der Muskelkontraktion auftritt und stellt sicher, dass die intrazelluläre Matrix entsprechend lokalisiert bleibt; es stabilisiert die Muskelzellmembran und schützt den Muskel vor Beschädigung (85). Es wird davon

ausgegangen, dass Dystrophin bei der Kraftaufnahme während der Muskelfaserkontraktion benötigt wird und damit Schäden an der Zellmembran limitiert (86).

In Abwesenheit von Dystrophin verursacht die Scherung ein Zerreißen der Membranen und löst eine Beschädigung der Muskelzellen aus, was zum Muskelverlust führt. Sweeney 2014 zeigt, dass die Krankheitsprogression von der Muskelschädigung über inflammatorische Prozesse zur Arthrophie und Hypertrophie bis zum Ersatz durch Fettgewebe führt (87). Die Wiederherstellung / Produktion von Dystrophin bei DMD Patienten führt nicht zu einer gesteigerten Muskelkraft oder vergrößerten Muskelmasse. Deshalb wird erwartet, dass ein Dystrophin-wiederherstellendes Medikament wie Ataluren die Muskelfunktion über einen kurzen Zeitraum von 48 Wochen Studiendauer eher die Krankheitsprogression stabilisiert bzw. verzögert (88). In fortgeschrittenem Stadium der nmDMD, wenn die Gehstrecke bereits deutlich reduziert ist, sind bereits viele Muskelfasern durch Fettgewebe und fibrotisches Gewebe ersetzt worden. Der Fettanteil kann als Prognosefaktor für den Verlust der Gehfähigkeit angesehen werden (87,89–91).

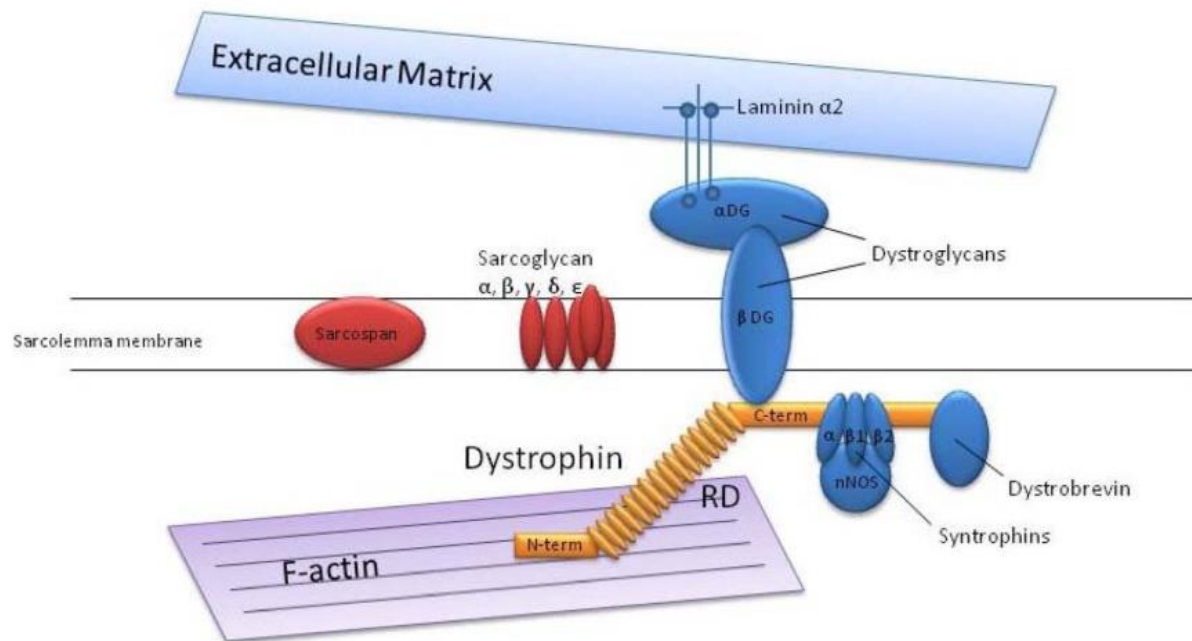


Abbildung 1: Dystrophin—assoziierter Sarcoglykal-Komplex, (92)

DMD kann durch eine Reihe unterschiedlicher Mutationstypen verursacht sein. Die geschätzte Verteilung von Mutationen bei Patienten mit DMD beträgt ca. 65% für Deletionen, 7% für Duplikationen und 26% für Punktmutationen. Bei ca. 2% der Patienten bleibt die ursächliche Mutation unbekannt (65,93–98). Ein Teil der Punktmutationen besteht aus Nonsense Mutationen; sie betragen insgesamt ca. 7-13% aller Mutationen (48,65,94,99–104). Eine internationale Auswertung von weltweiten DMD Registern zeigt einen Anteil von 10% Nonsense Mutationen, das deutsche Register Treat-NMD weist in der Population von 677 Patienten einen Anteil von 11,76% aus mit einer leicht steigenden Entwicklung in den Jahren 2015 und 2016 (105).

Nonsense Mutationen resultieren in einem vorzeitigen Stop-Codon in der messenger RNA (mRNA), so dass die ribosomale Translation frühzeitig beendet wird und die Menge an funktionalem Dystrophin stark reduziert ist oder Dystrophin komplett fehlt (70). Bei Patienten mit Muskeldystrophie kann noch eine Expression von Dystrophin bestehen, wobei dieses verkürzt und nur teilweise funktional ist (71,79,106).

Eine Nonsense-Mutation stellt eine Veränderung in der Nukleotid-Sequenz der DNA dar, wobei durch den Austausch einer Base ein vorzeitiges Stop-Signal innerhalb der Proteinkodierenden Region der RNA für Dystrophin transkribiert wird. Dieses vorzeitige Stop-Codon hat zur Folge, dass das Ribosom die Translation beendet und ein verkürztes, nicht-funktionales Dystrophin-Protein produziert wird (Abbildung 2). Führt eine Mutation zu einem kompletten Verlust an funktionalem Protein so kann dies mit einem ausgeprägteren Phänotyp verbunden sein als bei anderen Mutationstypen. Dies zeigt sich beispielsweise bei der zystischen Fibrose,

in der unterschiedliche phänotypische Ausprägungen mit dem Mutationstyp korrelieren ([107–111](#)).

Mildere allele Erkrankungsformen, wie die intermediäre Muskeldystrophie und die Becker Muskeldystrophie, die phänotypisch von Duchenne Muskeldystrophie unterschieden werden, basieren ebenfalls auf Defekten des Dystrophin Gens ([16,38,59,101](#)). Allerdings konnten bislang phänotypische Unterschiede bei der Duchenne Muskeldystrophie keinen unterschiedlichen Mutationstypen zugeordnet werden ([38,99,112](#)).

Ataluren wurde entwickelt, um das ribosomale Durchlesen eines Stop-Codons bei genetischen Störungen aufgrund einer Nonsense Mutation zu ermöglichen ([66–69](#)).

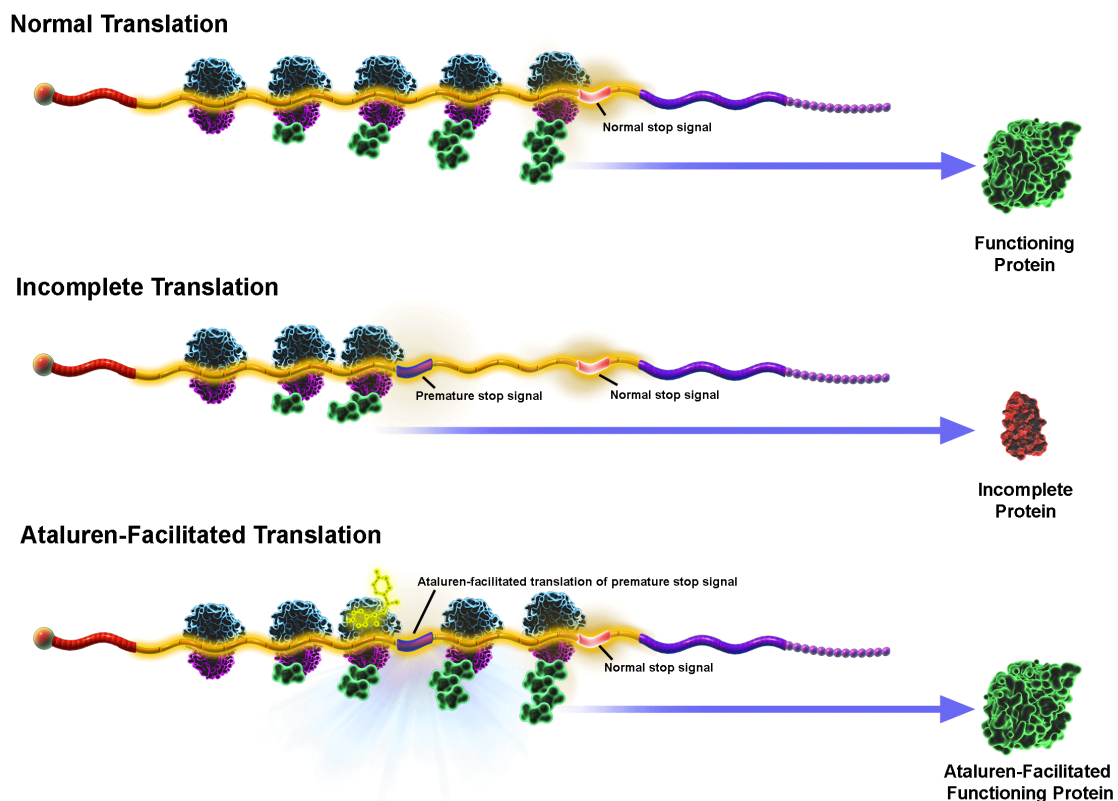


Abbildung 2: Änderung der Proteinsynthese bei nonsense-Mutationen ([5,24](#))

Die für DMD verantwortlichen Mutationen im Dystrophin-Gen verursachen eine Unterbrechung im Leseraster und führen somit zu einer starken Reduktion oder einem völligen Fehlen von Dystrophin in den Muskelzellen. In der Folge kommt es zu einem mechanischen Schaden des Sarkolemms, dem Verlust der intrazytoplasmatischen Kalzium-Homöostase und zu einer Muskelfaserdegeneration ([47](#)).

Der Ablauf von Muskelkontraktionen ist mit einer Degeneration, Regeneration und Reparatur von Muskelgewebe verbunden. Bei DMD überwiegen dabei die degenerativen Vorgänge und das Muskelgewebe wird langsam ersetzt durch Fett- und Bindegewebe (87,90,92).

Einige Dystrophin-Isoformen finden sich auch im Gehirn; ein dortiger Mangel ist verantwortlich für die mentale Retardierung bei etwa einem Drittel aller Fälle (27,47,113–115). Zudem sind einige Dystrophin-Mutationen mit einem isolierten kardialen Phänotyp zu beobachten (43,49,82).

Schätzungsweise 10% der weiblichen Mutationsträger zeigen einige Erkrankungszeichen, die teilweise ausschließlich kognitive und/oder kardiale Funktionen betreffen können. Die Erkrankung ist bei den betroffenen Mädchen meist leichter als bei den Jungen ausgeprägt (75,116–118). Der Anteil der Mädchen an der Population der DMD Patienten ist insgesamt nur sehr gering (101,102). Da die Nonsense Mutationen wiederum nur einen kleinen Anteil der gesamten Mutationstypen darstellen, bezieht sich die folgende Darstellung ausschließlich auf männliche Patienten.

### **Natürlicher Verlauf**

Die betroffenen Kinder können zu Beginn eine leichte Verzögerung motorischer Entwicklungsschritte zeigen und sind aufgrund der Muskelschwäche meist nicht fähig zu rennen oder zu hüpfen. So zeigt sich bei Kindern unter 1,5 Jahren am häufigsten eine Verzögerung der Grobmotorik, bei Kindern zwischen 1,5 und 3 Jahren treten Schwierigkeiten beim Laufen und Rennen auf, zwischen 3 und 5 Jahren zeigt sich Muskelschwäche und ab 5 Jahren manifestieren sich eingeschränkte motorische Aktivitäten im Vergleich zu Gleichaltrigen sowie Muskelschwäche. Die ersten Symptome werden durchschnittlich in einem Lebensalter von 2,5 Jahren festgestellt, die definitive Diagnose erfolgt durchschnittlich im Alter zwischen 4 und 5 Jahren (16,32,119–121).

Ein klassisches Symptom von DMD ist das Gowers‘ Zeichen: beim Aufstehen vom Boden müssen sich die Kinder mit den Händen am Oberschenkel abstützen (Abbildung 3) (122).



Abbildung 3: Gowers' Zeichen.(Muskeldystrophie-Netzwerk e.V.), ([122](#))

Unbehandelt verschlechtert sich die Muskelfunktion und die Jungen benötigen aufgrund des teilweisen Verlusts der Gehfähigkeit bereits vor dem Teenageralter einen Rollstuhl. Die meisten Patienten sind spätestens im Alter von 16 Jahren vollständig auf einen Rollstuhl angewiesen ([36](#)). Auch die Muskelkraft der Arme lässt nach, so dass die Patienten frühzeitig vollständig pflegebedürftig sind. Zusätzlich können sich kognitive Störungen bemerkbar machen. Respiratorische, orthopädische und kardiale Komplikationen tauchen auf und unbehandelt sterben die Kinder durchschnittlich mit ca. 19 Jahren ([16,32,39,45,46,49,50](#)). Als Behandlungsoptionen kommen symptomatische Maßnahmen zur Verbesserung der Muskelfunktion (Physiotherapie), medikamentöse Maßnahmen – insbesondere die Gabe von Kortikosteroiden und Medikamente zur Behandlung der Kardiomyopathie -, chirurgische Interventionen zur Behandlung der Skoliose bzw. Stabilisierung der Wirbelsäule sowie respiratorische Maßnahmen in Form der künstlichen Beatmung in Betracht ([37,40,41,44–47,49,51,123–131](#)). Jedoch bedürfen die zahlreichen unerwünschten Wirkungen einer Kortikosteroid-Therapie (unter anderem Immunsuppression, Glukoseintoleranz, erhöhter Blutdruck, Knochendemineralisation, verringerte Größe und Gewichtszunahme, Katarakt, Verhaltensänderungen, Cushing Syndrom) einem intensiven Monitoring mit entsprechenden



Interventionen (14–16). Kortikosteroide werden in den bekannten Leitlinien als Standardmedikation zur Behandlung der DMD empfohlen, da es Hinweise gibt, dass sowohl die motorische Funktionalität verbessert wird als auch weitere Komplikationen verzögert werden (14,32,47–49,128,130,132–139).

Auch orthopädische und chirurgische Interventionen werden regelmäßig durchgeführt (46,129,140,141). Während für Kortikosteroide Hinweise vorliegen, die ambulante Phase der Gehfähigkeit der Patienten um ca. 2-3 Jahre zu verlängern (32,36,37,47,128,132,138,142–152) und die Skoliose vermeidet bzw. verzögert (41,46,130,131,153), hat insbesondere die künstliche Beatmung der DMD Patienten auch einen erheblichen lebensverlängernden Effekt (39,45,46,50,51,154).

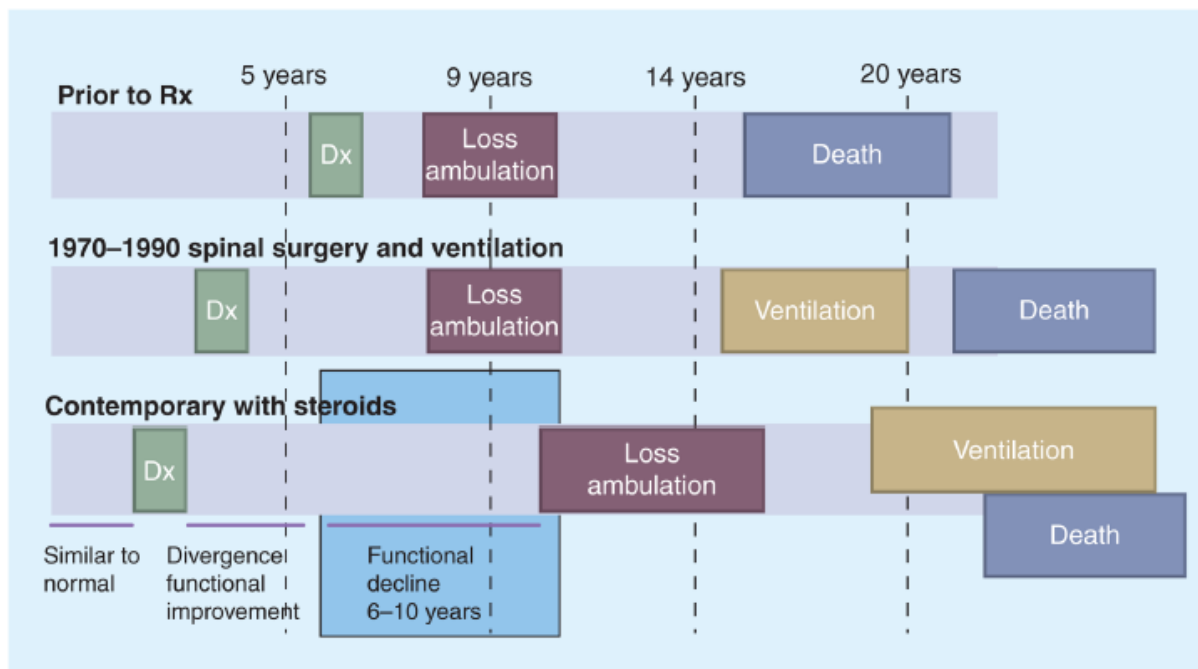


Abbildung 4: Natürlicher Verlauf der Duchenne Muskeldystrophie, (34,35)

Die Lebensqualität der DMD Patienten ist durch den Verlust an körperlicher Belastbarkeit und Funktionalität erheblich gegenüber gleichaltrigen Jungen reduziert. Eine Studie von Landfeldt et al. 2014 zeigt, dass die Lebensqualität – gemessen mit dem Health Utility Index für deutsche DMD Patienten nur bei 0,45 (95% CI: 0,41-0,51) liegt, der Verlust an Lebensqualität gegenüber der gesunden Bevölkerung wird mit 0,48 (0,46-0,51) angegeben (155,156). Die Lebensqualität sinkt mit zunehmendem Verlust der Gehfähigkeit stark ab (Abbildung 5). Der Verlust der Gehfähigkeit wird als schwerwiegende Symptomatik seitens der betroffenen Patienten empfunden.

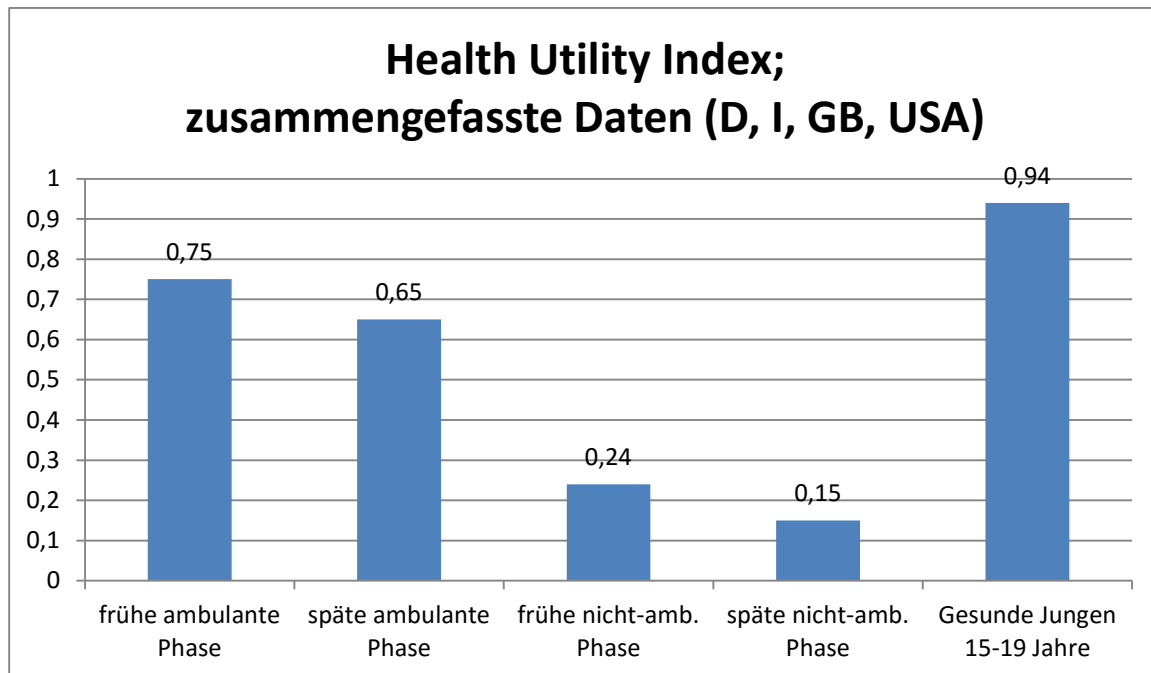


Abbildung 5: Lebensqualität von DMD Patienten, nach Landfeldt 2014 (155)

So ist insbesondere in der nicht mehr ambulanten Phase die Lebensqualität der Patienten auf einem extrem niedrigen Niveau im Vergleich zu gesunden Jugendlichen im Alter zwischen 15-19 Jahren. Die Lebensqualität als Outcome Parameter in klinischen Studien wird dementsprechend erst dann zu signifikanten Unterschieden führen, wenn die Patienten bis zum Erreichen der nicht-ambulanten Phase beobachtet werden.

Der Health Utility Index und der EQ-5D basieren in der vorgelegten Studie auf der gewichteten Bewertung des Gesundheitsstatus durch eine gesunde Population. Für die Darstellung der HRQoL als Patient Reported Outcome existieren nur wenige für die Population der DMD Patienten validierte Instrumente. Tatsächlich sind nur der PedsQL und der PARS-III in dieser Population validiert (157–159). Insgesamt erscheinen die heute zur Verfügung stehenden Instrumente unzureichend, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie abzubilden (160,161).

Wei et al. 2015 gibt in seinem Systematic Review einen Überblick über die Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von DMD Patienten (157). In den verschiedenen Studien wurden insbesondere vier Fragestellungen verfolgt:

1. Gibt es Unterschiede zwischen DMD Patienten und gesunden Jungen oder zu Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen
2. Gibt es Unterschiede zwischen Subgruppen innerhalb der DMD Population?
3. Existiert eine Korrelation zwischen klinischen Outcome Parametern und der HRQoL?

#### 4. Gibt es Unterschiede zwischen den Berichten von Kindern und deren Eltern?

Kinder mit DMD haben im Vergleich zu gesunden Kindern eine signifikant niedrigere HRQoL sowohl in einzelnen Domänen als auch im Gesamtscore. Im Vergleich zu Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen ergeben sich signifikante Unterschiede in der physischen und psychosozialen Domäne. Die Unterschiede in der physischen Domäne sind konsistent größer als im Vergleich zu den psychosozialen Scores (162,163).

Der Vergleich einzelner Patientengruppen mit DMD wird häufig anhand von unterschiedlichen Altersgruppen durchgeführt, um den Schweregrad der Krankheitsprogression abzubilden. Dies ist besonders interessant vor dem Hintergrund, dass auch bei einer Dystrophin-wiederherstellenden Therapie wie Ataluren im Prinzip unterschiedliche Schweregrade in Abhängigkeit der Wirksamkeit von Ataluren gegenüber Placebo dargestellt werden. Zudem werden in den dargestellten Studien ambulante Patienten von nicht mehr gehfähigen Patienten differenziert und Patienten, die bereits einer künstlichen Beatmung bedürfen im Verhältnis zu Patienten ohne Beatmung.

Der Vergleich von jüngeren gegenüber älteren DMD Patienten fällt nicht einheitlich aus. Einige Studien berichten höhere Werte des physischen Scores bei den jüngeren Patienten, eine Studie findet keine Unterschiede. Ambulante Patienten haben höhere Scores auf der physischen Domäne als Rollstuhl-abhängige Patienten. Kohler 2005 berichtet keine Unterschiede zwischen Patienten, die auf Beatmung angewiesen sind und Patienten ohne Beatmung (164).

Bei der psychosozialen HRQoL finden sich entweder keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten oder aber die psychosozialen Scores sind höher bei den älteren Patienten als bei den jüngeren (159,162). Simon et al. 2011 berichten, dass der life satisfaction score sich für alle Altersgruppen über einen Zeitraum von 9 Monaten verbesserte (165). Auf der ‚My Neuromuscular Disease‘ Domäne des PedsQL haben ambulante Kinder signifikant höhere Scores als Kinder im Rollstuhl (158). Die anderen Domänen zeigten keine Unterschiede.

Insgesamt scheinen die physischen Domänen bei Kindern, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden, schlechtere Werte zu liefern. Diese Beziehung wird nicht in den psychosozialen Domänen bestätigt. Aus den vorliegenden Studien kann kein Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und HRQoL abgeleitet werden.

Ebenfalls kann derzeit mit den bestehenden Instrumenten kein Zusammenhang zwischen klinischen Endpunkten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet werden. Während einige Studien (meist Berichte der Eltern) auf einen Zusammenhang zwischen funktionalen Endpunkten bzw. 6MWT und dem PODCI hinweisen, und in einigen Studien die physische Domäne mit funktionalen Endpunkten assoziiert ist, lassen sich keine Zusammenhänge zwischen klinischen Endpunkten und der psychosozialen Domäne oder dem Gesamtscore der jeweiligen Instrumente zeigen (157,161,166,167).

Im Allgemeinen wird die HRQoL von den Eltern schlechter beurteilt als von den betroffenen Kindern selbst. Die Konkordanz zwischen der Perzeption der Kinder und der Wahrnehmung der Eltern ist nur moderat bis schwach ausgeprägt.

Die existierenden Studien zur HRQoL zeigen, dass die Lebensqualität der DMD Patienten signifikant unterhalb der Lebensqualität gesunder Jungen liegt. Es sind allenfalls Zusammenhänge zwischen der physischen Domäne und klinischen Endpunkten messbar. HRQoL als ganzheitliches Konzept lässt sich mit den getesteten Instrumenten bislang nicht in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung darstellen. Folglich steht auch in klinischen Studien nicht zu erwarten, dass Unterschiede in der Gehfähigkeit der Patienten als Ausdruck des Schweregrades der Erkrankung zu signifikanten Änderungen in der HRQoL führen. Obwohl sich die Mobilität der DMD Patienten mit Verlust der Gehfähigkeit stark verändert und sich dies auch in der physischen Domäne der Lebensqualitätsinstrumente widerspiegelt, lässt sich daraus kein signifikanter Effekt auf die HRQoL insgesamt ableiten.

Aufgrund der wenigen Lebensqualitätsstudien bei DMD und der Unsicherheit der Instrumente steht nicht zu erwarten, dass sich in einer klinischen Studie trotz signifikanter Wirksamkeit Effekte in der HRQoL in 48 Wochen zeigen.

Dennoch gibt es objektive Kriterien, denn bereits in jungen Jahren haben Kinder mit DMD eine messbar verringerte Fähigkeit zu körperlichen Aktivitäten. Kinder zwischen ~3 und 12 Jahren sind nicht in der Lage, mit Gleichaltrigen gesunden Kindern Schritt zu halten. Sie haben Probleme beim Gehen, Hüpfen, Laufen, Treppensteigen und Fallen häufig. Jungen mit DMD haben kaum die Möglichkeit, für ihr Alter normale körperliche Aktivitäten mitzumachen: herumlaufen und Spiele mit Freunden spielen, Fußball spielen oder Fahrrad fahren. Mit fortschreitender Erkrankung, zeigen Sie zunehmend Schwierigkeiten beim Gehen und sind schließlich nur in der Lage sich in Innenräumen mit gelegentlicher Verwendung des Rollstuhls fortzubewegen. Häufige Stürze und deren Folgen können zu einer dauerhaften Abhängigkeit vom Rollstuhl führen (168,169). Die dauerhafte Abhängigkeit vom Gebrauch eines Rollstuhls ist ein wichtiger Meilenstein im Leben der Jungen und ist mit einer großen Einschränkung in der Lebensqualität verbunden (155). Die Fähigkeit zu gehen hat offensichtlich Auswirkungen auf die Mobilität und die Fähigkeit, die täglichen Aufgaben wie Waschen und Anziehen durchzuführen, eine Toilette zu benutzen. Die Kinder verlieren ihre Unabhängigkeit und sind zunehmend sozial isoliert.

Bei nicht gehfähigen Jungen und Jugendlichen entwickelt sich ein allmählicher Verlust der Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten, sowie der Rumpf- und Hals-Funktionen, so dass die zunehmende Pflegebedürftigkeit die Lebensqualität der Patienten, ihre Betreuer und Familien beeinflusst (27,155). Jungen können auch an einer Krümmung der Wirbelsäule (Skoliose) leiden, die Operationen und Physiotherapie notwendig macht.

Die Last der Betreuung für Eltern von Jungen mit DMD ist beträchtlich (170). Eltern von Kindern mit DMD berichten eine hohe Belastung durch die Betreuung ab einem frühen Alter, wobei der größte Einschnitt mit dem Verlust der Gehfähigkeit eintritt (171,172). Zusätzlich zu

den körperlichen Einschränkungen kämpfen einige Familien mit den Verhaltensproblemen der Kinder, die häufig bei DMD-Patienten gesehen werden (27).

## Stadieneinteilung

Fünf Schlüsselstadien werden üblicherweise benutzt, um die Symptomentwicklung zu beschreiben und die geeignete Behandlung für die Patienten zu definieren (Tabelle 3-2). Die Erkrankung hat dabei für die DMD Patienten einen deterministischen Verlauf, der bezogen auf das Anwendungsgebiet von Ataluren, durch den Verlust der Gehfähigkeit geprägt ist.

Die Patienten mit DMD durchschreiten verschiedene Krankheitsstadien, die mit Gangauffälligkeiten beginnen, die i.A. in einem Alter von 3-5 Jahren diagnostiziert werden. Der sukzessive Verlust der Gehfähigkeit wird zu Anfang durch das Wachstum der Patienten teilweise kompensiert, wobei die Gehfähigkeit bereits gegenüber gesunden Kindern reduziert ist (173,174). Der vollständige Verlust der Gehfähigkeit tritt spätestens zwischen 14 und 16 Jahren ein (36,175). Daten aus Deutschland zeigen, dass die zunehmende Behinderung durch den Verlust der Gehfähigkeit in einem Alter von 10,9 Jahren deutlich wird (120).

Nach dem Verlust der Gehfähigkeit sind die Patienten noch eine Zeit lang fähig, den eigenen Rollstuhl selbst zu bewegen und Aktivitäten des alltäglichen Lebens durchzuführen, ehe der Muskelschwund zu einer nahezu vollständigen Pflegebedürftigkeit und Behinderung mit künstlicher Beatmung führt.

Tabelle 3-2: Typische Phasen der DMD und assoziierte Zeichen und Symptome (modifiziert nach (127))

Präsymptomatische Phase	Frühe gehfähige Phase	Späte gehfähige Phase	Frühe nicht-gehfähige Phase	Späte nicht-gehfähige Phase
Eventuell Diagnosestellung, wenn zufällig ein erhöhter CK-Wert festgestellt wird oder eine familiäre Belastung bekannt ist. Eventuell Entwicklungsverzögerung, aber keine Gangauffälligkeiten	Gowers' Zeichen Watschelgang Eventuell Zehenspitzenangang Treppensteigen möglich	Zunehmend schwerfälliger Gang Verlust der Fähigkeit, Treppen zu steigen und vom Boden aufzustehen	Eventuell noch eine Zeitlang fähig, den eigenen Rollstuhl anzutreiben Aufrechte Haltung Eventuell Auftreten einer Skoliose	Zunehmende Funktionseinschränkung der oberen Extremitäten und der Körperhaltung

In der präsymptomatischen Phase wird DMD meist noch nicht diagnostiziert, es sei denn, die erbliche Belastung ist bekannt oder ein erhöhter CK-Wert wird zufällig festgestellt. In manchen Regionen – wie beispielsweise in Wales - existieren Screening Programme, die allerdings

aufgrund der bislang fehlenden Therapieoptionen kritisch betrachtet worden sind (54–56,77,176). Symptome wie eine verzögerte Sprachentwicklung oder eine verzögerte motorische Entwicklung sind meist zu diskret, um erkannt zu werden (113). Während der frühen gehfähigen Phase zeigen die Kinder klassische Symptome wie das Gowers' Zeichen, den Zehenspitzenengang oder Watschelgang. Beim Treppensteigen wird typischerweise der zweite Fuß nachgezogen (177–179). Probleme im Lernen und Verhalten können auftreten. Während dieser Phase wird häufig die Diagnose gestellt. In der späten gehfähigen Phase wird das Laufen zunehmend schwieriger, Probleme beim Aufstehen und Treppensteigen verstärken sich. In der frühen nicht-gehfähigen Phase sind die Jungen aufgrund des Verlustes der Gehfähigkeit schließlich auf einen Rollstuhl angewiesen. Der Rollstuhl kann zunächst noch eigenständig fortbewegt werden und die Sitzhaltung ist stabil. In der letzten, der späten nicht-gehfähigen Phase, wird es für die Kinder zunehmend schwieriger, die Funktion der Arme und eine gute Körperhaltung zu erhalten. Das Auftreten von Komplikationen wird wahrscheinlicher (44,122).

### Goemans N et al. Neuromuscul Disord 2013<sup>2</sup> (All patients receiving corticosteroids)

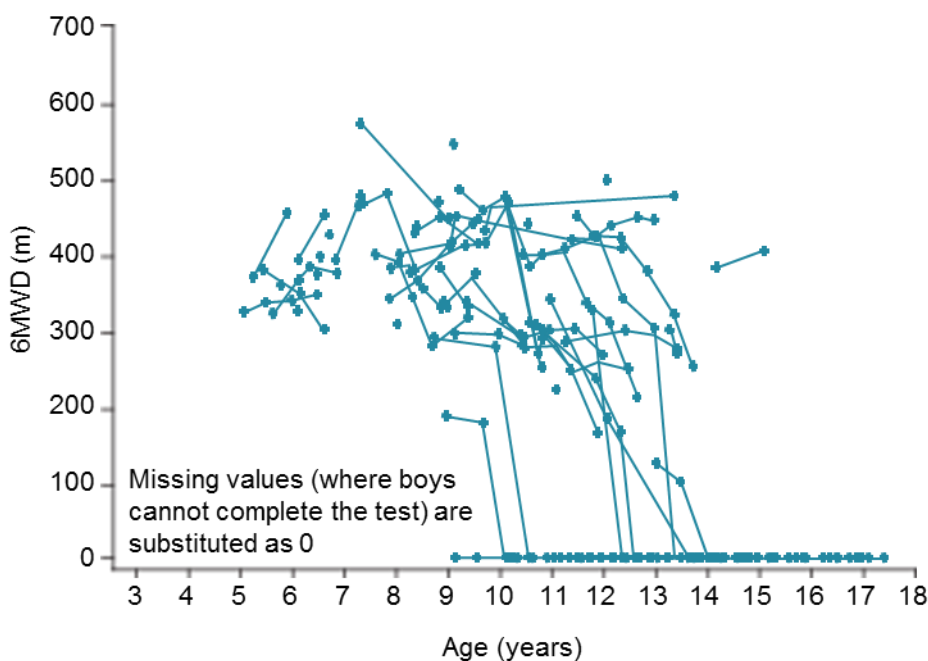


Abbildung 6: 6-Minuten Gehstrecke bei Patienten mit DMD in Abhängigkeit vom Alter (174)

Der typische Verlauf der DMD zeigt, dass Patienten bis ca. 7 Jahre eine weitgehend stabile Gehfähigkeit aufweisen, die dann innerhalb kurzer Zeit rapide abnimmt, so dass die betroffenen Patienten zwischen 8 und 16 Jahren vollständig auf einen Rollstuhl angewiesen sind, wobei das mittlere Alter zwischen 10 und 12 Jahren liegt (32,34). Die Gehfähigkeit, gemessen als 6-Minuten-Gehtest, ist dabei bei den DMD Patienten gegenüber gesunden Jungen erheblich reduziert (173). Typischer Weise sind DMD Patienten kleiner als gesunde Jungen gleichen

Alters. Gerade auch unter der Therapie mit Kortikosteroiden werden die Kinder übergewichtig, so dass der BMI oberhalb der Norm für gesunde Kinder liegt (14,32,33,44,136).

### **Kardiale und respiratorische Manifestationen**

Eine kardiale Beteiligung bei DMD ist häufig, der Beginn liegt üblicherweise bei einem Alter über 10 Jahren (180). Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit zu und im Alter über 18 Jahren sind schließlich fast alle Jungen betroffen (27,44,181). In rund 10-20% der Fälle sind kardiale Dysfunktionen die Todesursache bei DMD (43,181). Dieser Anteil steigt in den letzten Jahren, da respiratorische und kardiologische Behandlungsmöglichkeiten zu einer Verlängerung der Lebenserwartung und einer Veränderung der Todesursachen von DMD Patienten geführt haben (49,182,183). Das Erkennen einer Kardiomyopathie bei Patienten mit DMD ist deshalb wichtig und erfordert eine aktive kardiologische Untersuchung und Behandlung. Dabei fehlen bei einer Kardiomyopathie häufig Symptome und es gibt nur wenige körperliche Zeichen. Leichte Änderungen wie eine Sinustachykardie können erste Anzeichen einer kardialen Beteiligung sein. Deshalb ist die Durchführung einer Echokardiographie notwendig, um kardiale Dysfunktionen beurteilen zu können. Ein frühzeitiges Erkennen führt möglicherweise zu einer geeigneten Behandlung und so zu einer Reduktion der Morbidität (43). Die frühzeitige Behandlung kardialer Dysfunktionen mit Kortikosteroiden kann ebenfalls positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben (14,44,49,136).

Die Teenagerzeit bei Patienten mit DMD ist gekennzeichnet durch eine abnehmende respiratorische Reserve und Hypoventilationen im Schlaf. Die damit verbundenen Symptome können morgendliche Benommenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fatigue, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche in der Schule, Gedeihstörungen, verminderte Fähigkeit zum Abhusten oder respiratorisches Versagen bei kleineren respiratorischen Infekten sein (47,127,184). Die Forcierte Vitalkapazität (FVC) ist dabei ein Prädiktor für die Entwicklung einer Hyperkapnie und das Überleben (185). Regelmäßiges Monitoring hinsichtlich nächtlicher Hypoventilationen und der FVC erlauben den rechtzeitigen Beginn einer nicht-invasiven Beatmung (NIV)(186). In den letzten Jahren konnte durch die nicht-invasive Überdruckbeatmung und andere supportive und palliative Maßnahmen das Überleben der Patienten bis ins Erwachsenenalter erreicht werden (39,51,125,164,185,187,188). Zum Behandlungsteam sollte ein Arzt und Therapeut mit besonderen Kenntnissen in nicht-invasiver Beatmung und assoziierter Schnittstellen sowie in Techniken zur Vergrößerung des Lungenvolumens und manuell und mechanisch unterstütztem Abhusten gehören. Insbesondere mit Verlust der Gehfähigkeit entsteht der wesentliche Bedarf für die pulmonale Behandlung (126,127,189).

### **Überblick Behandlungsmöglichkeiten**

Bislang gab es keine kurative Therapie für DMD, jedoch konnten Fortschritte in der Behandlung während der letzten beiden Jahrzehnte den Verlauf der Erkrankung verändern, so dass nun die meisten Patienten mit DMD bis ins junge Erwachsenenalter überleben können. Die Komplikationen im Zusammenhang mit dieser Multisystemerkrankung erfordern eine multidisziplinäre Betreuung für eine optimale Überwachung und Behandlung (184,190,191).

Dazu gehören unter anderem (127)

- Psychologische Betreuung
- Orthopädische, physikalische und rehabilitative Maßnahmen
- Chirurgische Interventionen
- Kardiale und respiratorische Betreuung
- Ernährungs-, Schluck-, Sprech- und Sprachtherapie
- Schmerzmanagement
- Kortikosteroid-Management
- Behandlung mit Ataluren für Patienten mit nmDMD.

Aktuell waren Kortikosteroide die einzige medikamentöse Option, die den Verlust der Muskelkraft und -funktion verlangsamt und dadurch das Risiko für Skoliose reduziert und die Funktion der Lunge stabilisiert haben (14,37,40,44,47,184). Belege für eine Verlängerung der Gehfähigkeit unter Gabe von Kortikosteroiden aus randomisiert kontrollierten Studien fehlen bislang, so dass die vorliegenden Ergebnisse ein gewisses Verzerrungspotenzial aufweisen (47). Retrospektive Studien und Beobachtungsstudien zeigen, dass die Gehfähigkeit zwischen um ca. 2-4 Jahren verlängert werden kann (120,128,131,132,135,137–139,150,151,192). Als Wirkmechanismus werden anti-inflammatorische und immunsuppressive Prozesse, die Stabilisierung der Zellmembranen, eine verbesserte Regeneration und die Modulation der Genexpression angesehen (132,136).

Kortikosteroide haben allerdings keine Zulassung zur Behandlung der DMD und können insofern in der deutschen Nutzenbewertung nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden (18). Zudem wurden in der Studie PTC020 alle Patienten entsprechend der Einschlusskriterien mit Kortikosteroiden behandelt (10,29). Das Ziel einer Kortikosteroid-Therapie beim gehfähigen Kind ist der Erhalt der Gehfähigkeit und die Verminderung späterer respiratorischer, kardialer und orthopädischer Komplikationen (14,16,31,47,49,124,128,130,132,147,151,193). Bei einer langfristigen Behandlung mit Kortikosteroiden treten jedoch häufig signifikante Nebenwirkungen auf und begrenzen deren Einsatzmöglichkeiten. Es besteht daher ein hoher Bedarf an einer Medikation, die auf die grundlegende Pathophysiologie der DMD abzielt, den Verlust der Muskelfunktion verzögert oder verhindert und die Belastung durch die Langzeit-Kortikosteroid-Therapie umgeht



(22,31,71,82). Der Erhalt der Gehfähigkeit ist assoziiert mit einem verzögerten Beginn und geringeren Schwere der Skoliosen, der respiratorischen Funktion und des Überlebens, so dass insgesamt positive Effekte auf die Krankheitsprogression zu erwarten sind (32,38,46,50,51,137).

## Diagnostik

Der Verdacht auf die Diagnose DMD sollte unabhängig von der Familienanamnese bei Beobachtung von Muskelfunktionsstörungen (z.B. verzögerte Laufentwicklung, häufige Stürze, Schwierigkeiten beim Rennen und Treppensteigen), einem erhöhten Kreatinkinase-Wert (CK) im Blut oder der Erhöhung der Enzyme Aspartataminotransferase (GOT) oder der Alaninaminotransferase (GPT) erhoben werden. Auch wenn die meisten betroffenen Kinder im Alter von ca. 4-5 Jahren diagnostiziert werden, kann die Diagnose aufgrund einer Verzögerung wichtiger Entwicklungsschritte, wie selbständiges Gehen, deutlich früher in Erwägung gezogen werden (119). Die Umsetzung eines Neugeborenen-Screenings, das in manchen Ländern bzw. Regionen existiert, wird möglicher Weise dann attraktiver, wenn neue Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Bei positiver Familienanamnese sollte niederschwellig ein CK-Test angestrebt werden (16,54,55).

Ein wichtiger Bestandteil für die Bestätigung der Diagnose DMD ist die Testung auf DMD-Mutationen anhand einer Blutprobe. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung liefern klinische Informationen, die wichtig sind für die genetische Beratung, pränatale Diagnose und Überlegungen für zukünftige mutationsspezifische Therapien. Das übliche Verfahren um Dystrophin-Mutationen zu identifizieren, sind Multiplex-PCR, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, Single-Condition Amplification/Internal Primer und Multiplex Amplifiable Probe Hybridisation (16,194,195).

Falls eine oder mehrere dieser Techniken die Identifizierung und vollständige Charakterisierung der Dystrophin-Mutation ermöglicht, ist keine weitere Testung notwendig. Falls die Untersuchung auf Deletionen oder Duplikationen negativ ist, sollte die Dystrophin-Gen-Sequenzierung durchgeführt werden, um Punktmutationen oder kleine Deletionen/Insertionen zu identifizieren (194,195). Eine vollständige Charakterisierung der Mutation ist notwendig, um Patienten zu identifizieren, die für eine mutationsspezifische Therapie in Frage kommen (16). Dies gilt insbesondere für die Identifizierung der Patienten mit einer Nonsense Mutation, die die Zielpopulation für Ataluren darstellt. Der Einheitliche Bewertungsmaßstab für die Abrechnung ambulanter ärztlicher Leistungen enthält entsprechende Ziffern (11370 – 11372), die den Gentest zur Identifizierung von Nonsense Mutationen erlauben (196).

Eine Muskelbiopsie kann je nach klinischer Situation, Verfügbarkeit genetischer Testverfahren und der Möglichkeiten in der Klinik, in der der Patient vorstellig wird, sinnvoll sein. Biopsien werden jedoch zunehmend weniger in der Diagnostik eingesetzt (197). Die Biopsie kann je nach Bedarf als offene Biopsie oder Nadelbiopsie durchgeführt werden. Die Untersuchung

liefert Informationen über die Menge und molekulare Größe des Dystrophins, falls dies vorhanden ist. Eine genetische Testung im Anschluss an eine positive Biopsie ist obligatorisch, umgekehrt ist eine Muskelbiopsie nach bestätigter genetischer Diagnostik nicht notwendig. Falls die genetische Testung negativ war und keine Mutation identifiziert wurde, die CK-Werte jedoch erhöht sind und klinische Erkrankungszeichen erkennbar sind, ist der nächste diagnostische Schritt die Muskelbiopsie. Das Gleiche ist der Fall bei positiver Familienanamnese und vermuteter Diagnose, jedoch ohne Kenntnis der Mutation in der Familie (siehe auch Abbildung 7). Elektromyographie und Nervenleitungs-Untersuchungen spielen in der heutigen Diagnostik der DMD keine Rolle mehr (16).

Zur Diagnostik gehören außerdem eine anamnestische Erhebung und eine körperliche Untersuchung mit Fokus auf das muskuloskeletale System und zugehöriger funktionaler Störungen, welche durch einen DMD-erfahrenen neuromuskulären Spezialisten erfolgen sollte (16).

Ist die Diagnose DMD gesichert, sollte der Patient in ein spezialisiertes multidisziplinäres Zentrum überwiesen werden (16,44,127,182,198).

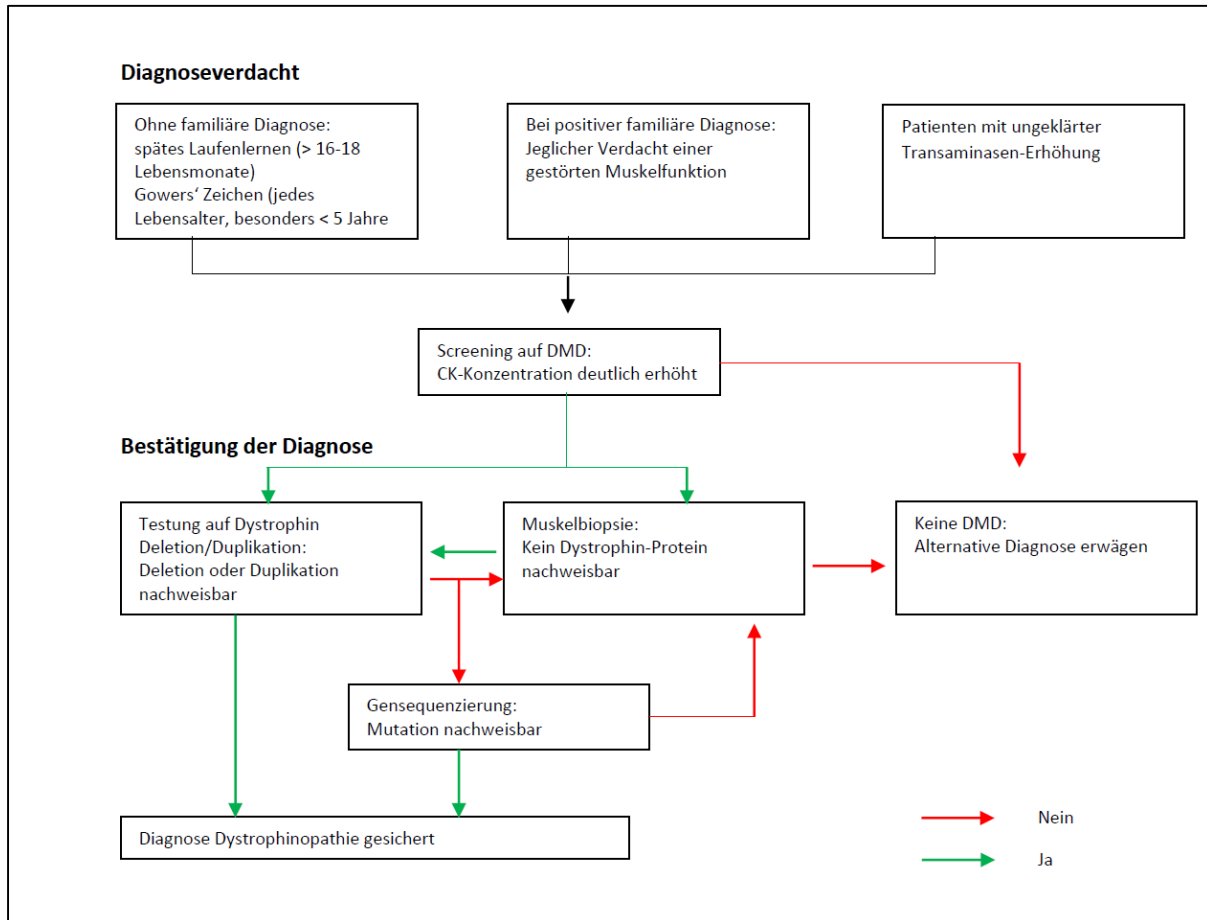


Abbildung 7: DMD-Diagnostik: vom Verdacht zur Bestätigung der Diagnose (modifiziert nach (16))

## Körperliche Ausdauer und Gehfähigkeit

Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit sind eine Hauptmanifestation der Erkrankung im frühen jugendlichen Alter mit großem Einfluss auf den Patienten und dessen Familie. Eine längere Gehfähigkeit ist assoziiert mit einem milderem Krankheitsverlauf und dem späteren Eintreten von Komplikationen (32,38). Klinisch relevante Endpunkte sollten Änderungen im Krankheitsstatus beschreiben. Dazu werden verschiedene Endpunkte diskutiert und vorgeschlagen, gerade auch vor dem Hintergrund, dass zur Durchführung klinischer Studien valide und verlässliche Endpunkte verfügbar sein sollten (34,35,166,199–202). Für die DMD werden unterschiedliche Endpunkte hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, der motorischen Funktion und der Muskelkraft diskutiert, wobei neben der Sensitivität der Parameter auch die klinische Relevanz von Veränderungen der Parameter im Mittelpunkt der Diskussion steht (18,27). Unterdessen hat sich der 6-Minuten Gehtest als ein zentraler primärer Outcome Parameter zur Messung der Ausdauer und körperlichen Funktionalität bei gehfähigen Patienten mit DMD herauskristallisiert, der idealer Weise durch sekundäre Endpunkte zur

Muskelfunktion ergänzt werden sollte (27). Für die nicht mehr ambulante Phase werden aktuell Module entwickelt, die die Funktion der oberen Extremitäten messen (203–205).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass der 6MWT Therapieeffekte nicht in allen Krankheitsphasen aufgrund der Heterogenität der DMD Population gleich gut erfassen kann, was eine Herausforderung für das Design klinischer Studien darstellt. Aus diesem Grund empfehlen sowohl die EMA als auch die FDA explizit die Berücksichtigung von a priori definierten Subgruppen (27,206). Natural history studies haben gezeigt, dass der Verlust der Gehfähigkeit in Abhängigkeit von der Ausgangsgehstrecke und dem Alter unterschiedlich verläuft (133,207), wobei das Alter weniger gut differenziert (12,38). Patienten mit einer hohen Ausgangsgehstrecke werden innerhalb eines Jahres kaum an Gehstrecke verlieren, da in jüngeren Jahren degenerative Prozesse durch das Muskelwachstum kompensiert werden und ein Verlust an Gehstrecke nicht proportional einem Verlust an Muskelzellen entspricht. Bei diesen Patienten können weitgehend stabile Verläufe der 6-Minuten-Gehstrecke innerhalb eines Jahres erwartet werden (133). Patienten mit Gehstrecken unterhalb von 300 m Baseline zeigen hingegen einen teilweise drastischen Verlust der Gehfähigkeit auch innerhalb eines Jahres, wobei der Verlust der Gehfähigkeit für diese Patienten nicht kontinuierlich sondern häufig spontan und drastisch verläuft (133,201,207). Dies hängt offensichtlich mit dem Anteil der geschädigten Muskelfasern zusammen. Patienten, bei denen bereits zu einem hohen Anteil Muskelzellen in den unteren Extremitäten durch Fett- und fibrotisches Gewebe ersetzt worden sind, erleiden einen rasch verlaufenden Verlust der Gehfähigkeit (87).

Die Aussagekraft und Sensitivität des 6MWT wird daher am besten in homogenen Populationen zwischen 300 m und 400 m Gehstrecke bzw. ober- und unterhalb von 350m Gehstrecke zu beobachten sein.

Es gibt Hinweise aus der Studie PTC007, dass eine Verbesserung der Gehfähigkeit insbesondere in den jüngeren Jahrgängen (5-6 Jahre) erreicht werden kann, wohingegen ab 7 Jahren bei hoher Ausgangsgehstrecke nur geringe Unterschiede und Effekte innerhalb eines Jahres im 6MWT erkennbar sind (12). Für Patienten mit relativ niedrigen Ausgangsgehstrecken zeigen sich Hinweise darauf, dass innerhalb eines Jahres weniger Patienten rollstuhlpflichtig werden. Die Effekte sind aufgrund der geringen Patientenzahl in den Studien PTC007 und PTC020 nicht signifikant.

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wurde ursprünglich zur ganzheitlichen Beurteilung der kardialen, respiratorischen, zirkulatorischen und muskulären Kapazität entwickelt (208). In jüngerer Zeit wurde der 6MWT benutzt, um die funktionale Fähigkeit bei neuromuskulären Erkrankungen zu untersuchen. Der 6MWT diente als Basis für die Zulassung verschiedener Medikamente bei seltenen Erkrankungen, bei denen das Muskel- und Skelettsystem sowie die Ausdauer und Funktionalität betroffen sind (209–213).

Der 6MWT wird nicht zuletzt als primärer Endpunkt in klinischen Studien mit gehfähigen DMD Patienten gewählt, um eine globale Beurteilung der funktionalen Mobilität, Ausdauer und Gehfähigkeit vornehmen zu können. Die Verwendung des 6MWT als primärer Endpunkt bedeutet gleichzeitig, dass nicht-gehfähige Patienten nicht in die gleiche Studie aufgenommen

werden können. Der Verlust der Gehfähigkeit stellt eine schwerwiegende Symptomatik für die betroffenen DMD Patienten dar. Die DMD führt unausweichlich zum Verlust der Gehfähigkeit und somit zu einer schweren Behinderung, die mit kardialen und pulmonalen Komplikationen bis zum Versterben einhergeht. Der Schweregrad der Behinderung macht sich fest an den verbleibenden funktionalen Fähigkeiten, wobei die Gehfähigkeit Ausdruck der schwerwiegenden Symptomatik im Sinne der Arzneimittelnutzenverordnung ist. Im Laufe der Erkrankung verlieren alle Patienten die Fähigkeit selbständig zu gehen, so dass eine Verlangsamung der Krankheitsprogression in Bezug auf die Gehfähigkeit gleichbedeutend mit der Vermeidung oder Verzögerung von Behinderung ist (26,28). Dies kommt auch in anderen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose zum Ausdruck, in denen der Verlust der Gehfähigkeit als schwerwiegende Symptomatik betrachtet wird, wobei hier andere Messinstrumente, wie die Expanded Disability Status Scale (EDSS), etabliert sind (214).

Die klinische Relevanz des 6MWT wurde in internationalen klinischen Multicenterstudien und Longitudinalstudien zum klinischen Verlauf bei ambulanten DMD-Patienten belegt (166,201,207). Der 6MWT hat die höchste Test-Retest Reliabilität verglichen mit anderen klinischen Endpunkten und zeigt eine starke Korrelation mit anderen funktionalen Endpunkten, einschließlich der in den PTC Studien abgebildeten ‚timed function tests‘ (35,166,202).

Longitudinale Daten zum 6MWT bei DMD zeigen, dass eine klinische Relevanz des 6MWT in einer Spanne zwischen 20-30 m liegt. Ein Rückgang der Gehstrecke innerhalb eines Jahres korreliert mit einer niedrigeren Lebensqualität (166,202). Der Verlust um 30 m Gehstrecke kann als Prognosefaktor für ein zunehmendes Risiko des Verlustes der Gehfähigkeit über die nächsten 2 Jahre angesehen werden (35,207).

In der PTC007 Studie zeigt sich im Placebo-Arm ein progressiver Verlust der Gehfähigkeit der Patienten über einen Zeitraum von 48 Wochen (13). In die Studie eingeschlossen waren sowohl Kinder mit als auch ohne begleitende Kortikosteroid-Therapie (201). Auch andere Studien, die den natürlichen Verlauf bei Patienten mit DMD untersuchten, zeigen eine progressive Abnahme der Gehfähigkeit mit zunehmendem Alter (36,133,174,175,207). Gesunde Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren erreichen beim 6MWT Gehstrecken von ca. 480-650 m, während Duchenne Patienten durchschnittlich nur 350 m innerhalb von 6 Minuten schaffen (12,173,174).

Die 57 DMD-Patienten ab 5 Jahren zeigten in der PTC007 Studie einen durchschnittlichen Ausgangswert für die 6MWD (6-minute walk distance) von ca. 350 m. Nach 48 Wochen wurde ein durchschnittlicher Abfall der 6MWD in der Population um 44,1 m deutlich. In der Studie PTC020 zeigt sich ein ähnlicher Verlauf der 6MWD in der Placebo Population über 48 Wochen (Abbildung 8).

Der natürliche Verlauf der DMD lässt erwarten, dass die Änderungen im 6MWT für verschiedene Subgruppen unterschiedlich verlaufen. Im frühen Krankheitsstadium bleiben die körperliche Belastbarkeit und Mobilität weitgehend konstant, später zeigt sich ein rapider Verlust an Ausdauer und Funktion. Ausgehend vom Baseline-Wert der Patienten steigt das Risiko eines zunehmenden Verlustes der Gehfähigkeit rapide an (24).

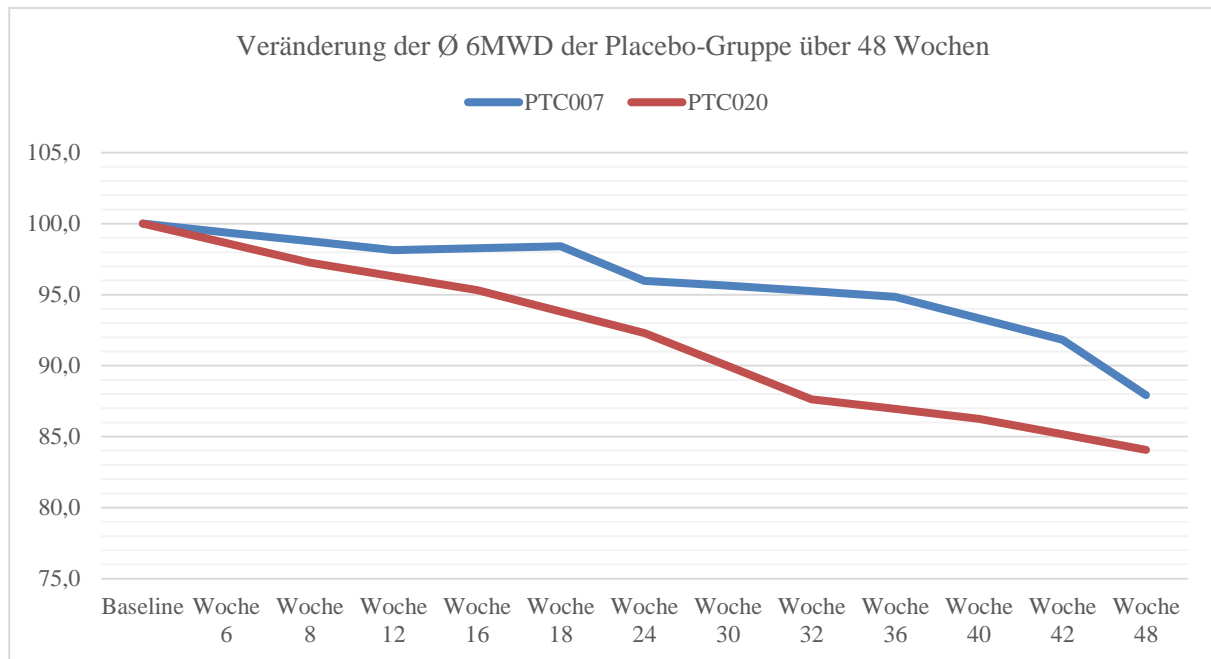


Abbildung 8: Durchschnittliche Veränderung der 6MWD in Prozentpunkten für die Placebo Patienten der Studien PTC007 und PTC020

kITT Population der Studie PTC007; aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeitpunkte in beiden Studien wurde der Verlauf gemittelt, wenn Werte fehlen

Mit den Ergebnissen der Studie PTC020 lässt sich der natürliche Krankheitsverlauf der DMD auch basierend auf früheren Studien besser verstehen. Die Studien zeigen durchgängig, dass zu Beginn der Erkrankung (Baseline Werte >400 Meter) die Gehstrecke über einen Zeitraum von 48 Wochen weitgehend stabil bleibt, während diejenigen mit niedrigen Baseline Werten (< 300 Meter) einen rasch fortschreitenden Verlust der Gehfähigkeit selbst innerhalb von 48 Wochen erleiden. Dies führt zu der Überlegung, dass das Instrument des 6MWT am zuverlässigsten die Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Behandlung der DMD in der Gruppe der Patienten mit Baseline Werten zwischen 300 – 400 Meter abbilden kann.

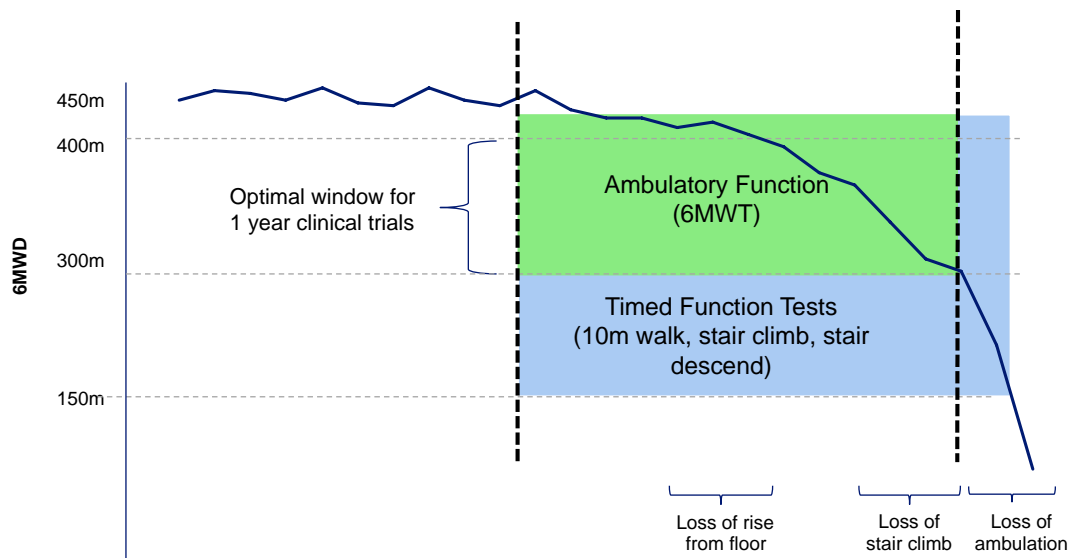


Abbildung 9: Progressiver Funktionsverlust zeigt Komplexität der Durchführung klinischer Studien in DMD (215).

Während in einem Fenster zwischen 300 – 400 m der 6MWT als geeignetes Instrument zur Messung der Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung der DMD erscheint, sind außerhalb dieses Fensters ‚timed function tests‘ sensitiver. Generell ist die Messung von Unterschieden ab einer Gehstrecke oberhalb von 400 m schwierig, solange keine Verbesserung der Gehfähigkeit erwartet wird. Patienten mit Baseline Werten > 400 m zeigen eine eher stabile Population über 1 Jahr mit wenig Chancen, Unterschiede in der Wirksamkeit von Ataluren zu zeigen. Patienten < 300 m haben ein erhöhtes Risiko ihre Gehfähigkeit zu verlieren, weil bei diesen Patienten bereits viele Muskelzellen degeneriert und durch Fettgewebe ersetzt worden sind.

Dies kann anhand von Daten der Magnetresonanz-Spektroskopie gezeigt werden:

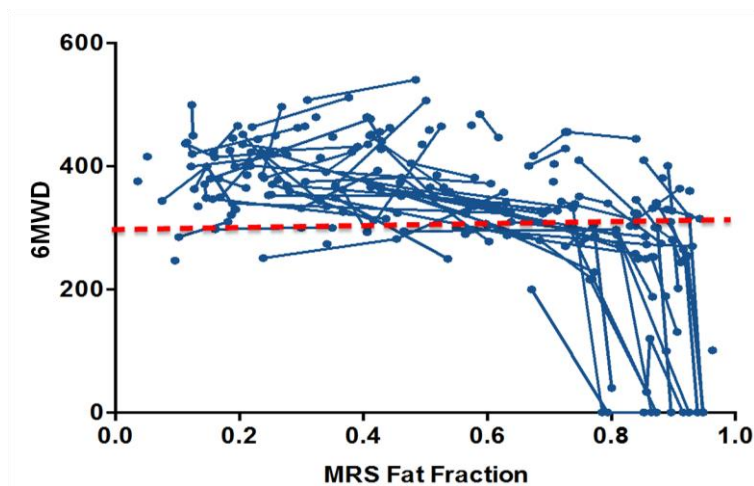


Abbildung 10: 6MWD als Funktion des Muskel-Fett-Anteils (87)

Ab einer Grenze von ca. 80% MRS Fettanteil ist eine erhebliche Einschränkung der Gehfähigkeit mit einem deutlich erhöhten Risiko des Gehverlustes festzustellen.

Die Gehfähigkeit zu Studienbeginn stellt demnach einen wichtigen Einflussfaktor dar, der den Verlust der Gehfähigkeit im 6MWT bei DMD Patienten über einen Zeitraum von 1 Jahr Beobachtungsdauer bestimmt (12,24,201).

Basierend auf diesen Daten zum natürlichen Verlauf wird es anhand der Dimensionen Alter und Baseline-Gehstrecke nachvollziehbar, dass DMD-Patienten mit einem Alter <7 Jahren aufgrund des Wachstums und der Muskelreifung im Allgemeinen einen Anstieg der Gehstrecke im 6MWT über 48 Wochen zeigen, während Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq 350$  m in der 6MWD über 48 Wochen stabil bleiben. Patienten mit einem Ausgangswert von <350 m, die älter als 7 Jahre sind, haben in der 6MWD eher mit einem erheblichen Abfall der Gehfähigkeit zu rechnen.



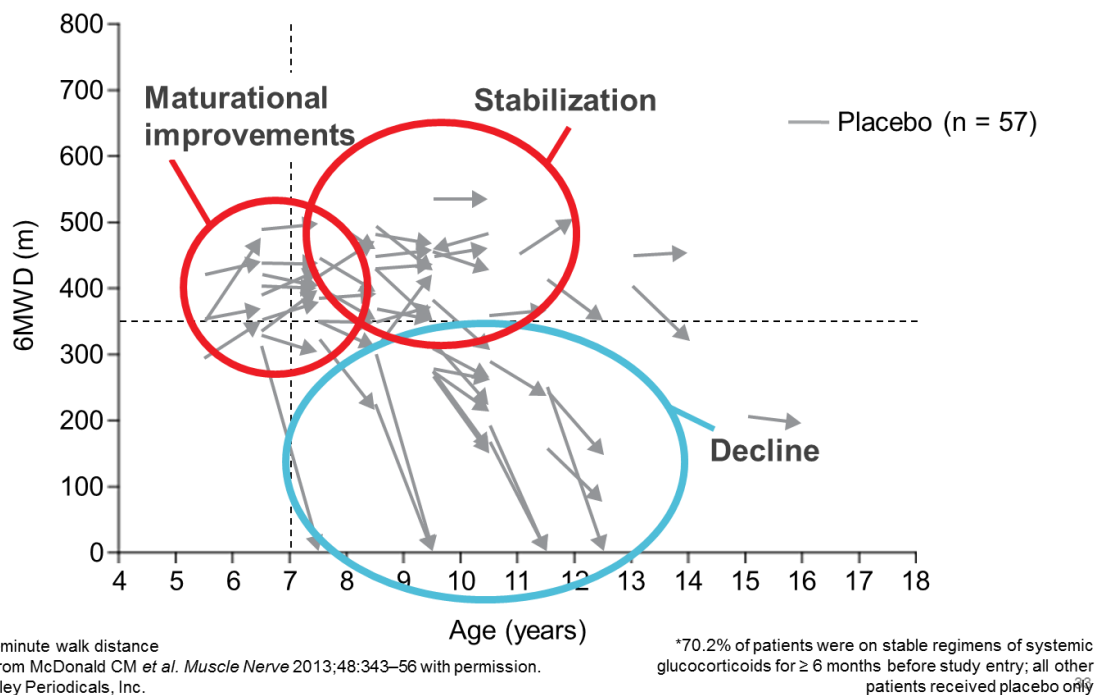


Abbildung 11: Natürlicher Verlauf der 6MWD des Placebo-Arm in der Studie PTC007 über 48 Wochen (201)

Daten einer italienischen Studie zeigen vergleichbare Ergebnisse (133,207). 96 DMD-Patienten im Alter von 4-17 Jahren wurden über einen Zeitraum von 36 Monaten beobachtet. Der 6MWT zeigte im Durchschnitt einen Abfall von -15,8 (SD 77.3) m nach 12 Monaten, -58.9 (SD 125.7) m nach 24 Monaten und -104.22 (SD 146.2) m nach 36 Monaten. Der progressive Verlauf war statistisch signifikant ( $p$  für zeitlichen Trend = 0.001). Die Änderungen unterschieden sich signifikant zwischen zwei Altersgruppen: Kinder unter 7 Jahren blieben durchschnittlich stabil mit einem leichten Anstieg der Gehstrecke während des ersten und auch während des zweiten Jahres. Kinder über 7 Jahre zeigten einen Abfall von etwa 30 m während des ersten Jahres, 100 m nach zwei Jahren und 150 m nach drei Jahren. Die Analyse der Daten zeigte, dass eine 6MWD von mindestens 330 m signifikant das Risiko für einen Gehverlust innerhalb von 2 Jahren reduzieren konnte. Follow-up-Daten nach 3 Jahren konnten bestätigen, dass ein Ausgangswert für die 6MWD von <350 m ein signifikanter Vorhersagewert für den Abfall in der 6MWD über die Zeit ist (133,207).

Insgesamt erscheint der 6MWT dennoch als geeigneter primärer Endpunkt für klinische Studien zu therapeutischen Wirkstoffen, die auf die Stabilisierung der Gehfähigkeit bei DMD-Patienten abzielen. Patienten mit einer Nonsense Mutation unterscheiden sich hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs nicht von DMD-Patienten mit anderen Mutationstypen (38,99,112). Berücksichtigt man, dass der Verlust der Gehstrecke im 6MWT eine solch wichtige Rolle im Krankheitsprozess bei DMD spielt, ist die Stabilisierung der Gehstrecke im 6MWT durch eine Behandlung mit einem patientenrelevanten therapeutischen Nutzen verbunden. Allerdings steht zu erwarten, dass sich die Effekte der Veränderung des 6MWT in statistisch abgrenzbaren

Subgruppen besser zeigen lassen als in der Gesamtpopulation (s. Modul 4). In engem Zusammenhang mit der 6-Minuten Gehstrecke steht die Zeit bis zu einer Verschlechterung um 10% in der 6MWD. Hier zeigt sich ein signifikantes Ergebnis, das als Patienten relevanter Endpunkt vom G-BA gewertet worden ist.

Zur Messung der funktionalen Kapazität bei gehfähigen Patienten existieren ergänzend zum 6MWT weitere funktionale Tests, so genannte Timed Function Tests (TFT), bei denen bestimmte funktionelle Tätigkeiten möglichst schnell ausgeführt werden sollen. Dazu zählt z.B. vier Treppen hinauf oder hinab zu steigen, das Aufstehen aus der Rückenlage oder 10 m möglichst schnell zu gehen. Diese Tests sind einfach anzuwenden und reproduzierbar, sie sind prädiktiv in Bezug auf klinische bedeutsame Meilensteine der Krankheitsprogression, und sie zeigen eine verlässliche Response auf Intervention mit Kortikosteroiden. Für die TFTs wurden ebenfalls MCIDs publiziert (216). TFTs werden als Maß angesehen, inwieweit DMD Patienten in der Lage sind, wichtige Alltagstätigkeiten zu verrichten. Die genaue Beschreibung und Analyse der sekundären Endpunkte findet sich in Modul 4.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Duchenne Muskel-Dystrophie ist eine schwerwiegende, progressive und seltene genetische Erkrankung von Kindern und Jugendlichen, die im Allgemeinen im Alter von ca. 2-3 Jahren erstmalig durch Gangauffälligkeiten symptomatisch wird und meist mit etwa 4-5 Jahren diagnostiziert wird. Ein systematisches Screening auf DMD wird bislang aufgrund der fehlenden therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten nicht durchgeführt (54–56). Derzeit existiert keine kurative Therapie zur Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie (16,22,23,27,47,217). Ataluren ist die einzige zugelassene kausale Therapie zur Behandlung der nmDMD (24,66). Die Erkrankung ist charakterisiert durch einen zunehmenden Muskelschwund zunächst der unteren Extremitäten, dem daraus resultierenden Verlust der Gehfähigkeit und die Angewiesenheit auf einen Rollstuhl, der bei vielen Patienten bereits im Alter von 10 Jahren mindestens zur Unterstützung erforderlich wird. Daten des MDSTARnet aus vier amerikanischen Staaten zeigen, dass 29% der Patienten im Alter zwischen 5-9 Jahren bereits einen Rollstuhl benutzen, in der Altersspanne 10-14 Jahren sind es 82% der Patienten und in der Gruppe zwischen 15-24 Jahren 90% (218). Da von der Erkrankung ebenfalls die

glatte Muskulatur betroffen ist, treten als Komplikationen der DMD gastrointestinale Probleme auf, Skoliosen, progressive Atemwegsprobleme und kardiale Probleme. Die Behandlung mit Kortikosteroiden ist mit Vorteilen für die Patienten verbunden, allerdings sind auch erhebliche Nebenwirkungen zu verzeichnen. Ein Großteil der Patienten entwickelt bis zum 18 Lebensjahr eine Kardiomyopathie (44,181,219). Durch die Fortschritte der künstlichen Beatmung von DMD Patienten, sind kardiale Insuffizienzen unterdessen meist die Haupttodesursache der Patienten (43,46). Aufgrund der zunehmenden Muskelschwäche führt die DMD letztlich zu einem frühzeitigen Versterben der Patienten zwischen 20 und 30 Jahren. Die Lebenserwartung der Patienten hat sich in den vergangenen Jahrzehnten durch die Möglichkeiten stabilisierender Operationen an der Wirbelsäule und insbesondere der künstlichen Beatmung der Patienten erhöht (32,51).

Dennoch führt die DMD bislang immer zu körperlicher Behinderung mit einer fast vollständigen Angewiesenheit auf fremde Hilfe und pflegerische Maßnahmen ab dem 14-15 Lebensjahr (16,35,36). Die Beatmungstherapie stellt eine lebensverlängernde Maßnahme dar, ohne den Grad der Behinderung positiv beeinflussen zu können (220–222).

Der therapeutische Bedarf der Erkrankung zeigt sich in allen Lebensphasen, da die Duchenne Muskeldystrophie als genetische Erkrankung bereits frühzeitig physische und zerebrale Symptome zeigt, die sich progressiv entwickeln (114,115,127,223–227). Ca. 1/3 bis 50% der Patienten weisen zerebrale Einschränkungen auf, wobei deren Prognose schlechter zu sein scheint als Patienten mit vorwiegend physischen Problemen (113). Daten der PTC007 Studie haben gezeigt, dass bereits in jüngeren Altersgruppen (5-6 Jahre) Trends einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Behandlung mit Ataluren erkennbar sind, die eine möglichst frühzeitige Behandlung der nmDMD Patienten nahelegen (12,88).

Die medizinischen Maßnahmen zur Behandlung der DMD konzentrieren sich, da eine kausale Therapie vor der Zulassung von Ataluren für Patienten mit nmDMD nicht verfügbar war, umfassend und multifokal auf die Linderung der Symptome sowie ein Verzögern der Krankheitsprogression. Dazu zählen medikamentöse Maßnahmen, die insbesondere die Gabe von Kortikosteroiden (Prednison und Deflazacort) vorsehen. In Deutschland werden seit der Zulassung von Ataluren zudem nahezu alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Ataluren behandelt. Kortikosteroide gelten trotz fehlender Zulassung als therapeutische Standardtherapie, da in unterschiedlichen randomisierten und nicht randomisierten Studien gezeigt werden konnte, dass die Progression zumindest um bis zu 2 Jahren verzögert werden konnte (14,47,128,132,138,150,228). Neben den positiven Auswirkungen auf die Kraftentwicklung und die Verlängerung der Gehfähigkeit werden Kortikosteroiden positive Effekte in Bezug auf die Vermeidung der Skoliose und der kardio-respiratorischen Komplikationen zugeschrieben (40,44). Dies wird durch verschiedene Natural History Studies und Empfehlungen untermauert (41,46,49–51,130,137,153,184). Die Behandlung von DMD Patienten mit Kortikosteroiden führt zu typischen Nebenwirkungen, die sich häufig in einer verringerten Größe der Patienten bei gleichzeitigem Gewichtszuwachs, dem Cushing Syndrom, ophthalmologischen Problemen und geringerer Knochendichte zeigen (14–16,229). DMD Patienten weisen unter Kortikosteroid-Therapie allgemein eine veränderte Anthropometrie und

höheren Body Mass Index als Jungen vergleichbaren Alters auf, wobei offenbar das zusätzliche Gewicht durch die verringerte Größe ausgeglichen wird (32,37,130–132,147,151). Die Therapie mit Kortikosteroiden wird unter Abwägung der Nebenwirkungen in internationalen Leitlinien empfohlen, da eine Progression der Erkrankung verzögert werden kann (14,16,47,184). Die Umsetzung der Leitlinien kann allerdings nicht immer vorausgesetzt werden (198)

Zum Management der kardiologischen Komplikationen werden entsprechende Herzmedikamente wie ACE-Hemmer oder  $\beta$ -Blocker eingesetzt, bei den pulmonalen Komplikationen kommen Beatmungsgeräte zum Einsatz, um die Atmung zu unterstützen und zu erleichtern. Gastrointestinale Probleme, die im Verlauf der Erkrankung auftreten können, werden medikamentös mit Arzneimitteln behandelt, um beispielsweise Reflux oder Obstipation zu therapieren. Mit der Erkrankung gehen häufig Schluckbeschwerden und Sprachprobleme einher, die ebenfalls einer Behandlung bedürfen (127). In ca. einem Drittel der Fälle leiden die Patienten zudem an einer verminderten Intelligenz (113,224,230,231).

Zusätzlich sind Maßnahmen zur Stabilisierung und zum Erhalt von Ausdauer und Kraft erforderlich, die sich in physiotherapeutischen und ergotherapeutischen Heilmitteln, der Unterstützung durch Hilfsmittel zur Stabilisierung sowie rehabilitativen Maßnahmen ausdrücken. Hinzu kommen häufig orthopädische Interventionen, die insbesondere auf eine Stabilisierung der Wirbelsäule ausgerichtet sind. Aber auch Bänder- und Sehnenoperationen kommen häufig bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie vor (127,131,153). Eine psychosoziale Betreuung der Patienten wird allgemein empfohlen.

Die Maßnahmen der Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie orientieren sich am Krankheitsverlauf. So wird insbesondere die präsymptomatische Phase von der ambulanten Phase (Gehfähigkeit) und der nicht-ambulanten Phase unterschieden. Mit zunehmender Krankheitsprogression stehen medikamentöse und orthopädische Maßnahmen im Vordergrund. In der späteren Phase nach Verlust der Gehfähigkeit treten zunehmend pulmonale und kardiale Probleme auf, die einer Behandlung bedürfen, ehe palliative Maßnahmen bestimmend werden (16,44,127,184,230).

Aus den vielfältigen immunsuppressiven, entzündungshemmenden und gentherapeutischen Forschungsansätzen zur Behandlung der DMD und der nmDMD hat sich bislang einzig die Therapie mit Ataluren als wirksam und sicher erwiesen (22–24,71,217).

Aufgrund der Zulassung von Ataluren für ausschließlich gehfähige nmDMD Patienten ab 5 Jahren konzentriert sich die Nutzenbewertung auf Endpunkte, die die körperliche Funktionsfähigkeit, insbesondere in Bezug auf die Gehfähigkeit abbilden. Dennoch stellt der Wirkmechanismus von Ataluren ein bekanntes Prinzip dar, das grundsätzlich bei allen genetischen Erkrankungen in unterschiedlichen Erkrankungsphasen zum Tragen kommt, die auf Nonsense Mutationen beruhen (64,68,73). So konnte auch für andere genetische Erkrankungen infolge von Nonsense Mutationen der zumindest in vivo und in vitro der Beleg der Wirksamkeit gezeigt werden. In der Indikation der zystischen Fibrose läuft aktuell eine Phase 3 Studie, in der Indikation Mucopolysaccharidose läuft eine Phase 1 Studie mit Ataluren.

DMD Patienten, die keine Nonsense-Mutation aufweisen, sollen kein Ataluren erhalten (80). Eine Nonsense-Mutation der DNA führt zu einem frühzeitigen Stop-Codon in der messenger RNA. Dieses frühzeitige Stop-Codon in der mRNA verursacht Erkrankungen, indem es den Translationsprozess beendet, bevor ein Protein voller Länge generiert ist. Ataluren ermöglicht ein ribosomales Durchlesen der mRNA, die ein derartiges Stop-Codon enthält, so dass ein Protein in voller Länge erzeugt wird (5,24,64).

Ein ähnlicher Wirkmechanismus ist bereits von der Gruppe der Aminoglykoside, bspw. Gentamicin, bekannt (67–69,232). Diese wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit untersucht, das Durchlesen eines frühzeitigen Stop-Codons zu fördern, die Studienergebnisse bei Patienten mit DMD sind jedoch hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit kontrovers (22,23,69,217,232). Eine Therapie mit Aminoglykosiden ist mit erheblichen Risiken verbunden, so kann sie zu Nierenschädigung und irreversiblen Hörverlust führen (233). Die Entwicklung eines sicheren, oral anwendbaren Wirkstoffs, der das Durchlesen eines Stop-Codons ermöglicht, stellt für Patienten mit nmDMD eine innovative Behandlungsalternative bei diesem spezifischen Mutationstypus dar, die bislang mit progressiver Behinderung und letalem Verlauf verbunden ist. Es gibt gute Gründe, dass eine Verlängerung der ambulanten Phase der Patienten mit einer besseren Prognose der Patienten verbunden ist (38,49,128,134).

Ein Behandlungsbedarf besteht daher grundsätzlich für alle Patienten mit nmDMD im zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Verlängerung der körperlichen Funktionsfähigkeit, insbesondere der Gehfähigkeit wird dabei für den Beleg der Wirksamkeit von Ataluren herangezogen, wobei die Verzögerung der Progression bezogen auf die Gehfähigkeit gleichzeitig mit der Erwartung verbunden ist, dass auch die langfristige Krankheitsentwicklung positiv beeinflusst wird, da bislang beobachtet worden ist, dass die Progression sequentiell erfolgt. Die oberen Extremitäten, die Rumpf-, Atem- und Herzmuskulatur sind typischer Weise erst nach Verlust der Gehfähigkeit von einer Retardierung betroffen (16,32,35). Gleichzeitig wirkt Ataluren in allen Muskelzellen, so dass eine Behandlung der nmDMD Patienten während der ambulanten Phase die Dystrophinsynthese in allen betroffenen Muskeln bereitstellt (64,72,73).

Die nmDMD Population stellt nur einen kleinen Prozentsatz der betroffenen Patienten mit DMD dar. Nach Angaben des deutschen TREAT-NMD Registers wird davon ausgegangen, dass ca. 10% der DMD Patienten einen Gendefekt aufweisen, der auf eine Nonsense Mutation zurückzuführen ist (65). Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen den verschiedenen Mutationstypen konnten bislang nicht belegt werden (99,112).

Der Krankheitsverlauf der DMD und nmDMD wurde in jüngster Zeit im Rahmen von „Natural History Studies“ näher beleuchtet. Auch der Placebo-Arm der PTC007 wurde als Beispiel für den natürlichen Verlauf der Erkrankung innerhalb von 48 Wochen verwendet (201). Bereits die Studie PTC007 hat überzeugende Belege für die Wirksamkeit von Ataluren geliefert, die zu der europäischen Zulassung geführt haben (24). In dieser Population konnten Unterschiede in der Gehstrecke für die Gesamtpopulation von 31,7 m innerhalb eines Jahres gezeigt werden, in der Subgruppe der Patienten unterhalb einer Baseline Gehstrecke von 350 m betrug der Unterschied ca. 62 m gegenüber Placebo (12). Andere retrospektive und Beobachtungs-Studien

haben zum Teil längere Laufzeiten (36,133,175,201,207). Aus diesen Studien ergibt sich ein Zusammenhang zwischen der Ausgangsgehstrecke und dem Alter der Patienten in Bezug auf das Risiko des Verlustes der Gehfähigkeit. Kinder unterhalb von 7 Jahren haben nur ein geringes Risiko ihre Gehfähigkeit innerhalb der nächsten Jahre zu verlieren, sofern die Ausgangsgehstrecke oberhalb von 330 Meter liegt. Unterhalb eines Wertes von 330m nimmt das Risiko überproportional zu (207), so dass mit einem rapiden Verlust der Gehfähigkeit innerhalb weniger Jahre zu rechnen ist, der zu einem plötzlichen Verlust der Gehfähigkeit führt, wenn die Muskelmasse stark degeneriert ist (87). Bei jüngeren Kindern wird der Muskelverlust offensichtlich durch das Wachstum vielfach kompensiert, obwohl die Jungen insgesamt eine deutlich reduzierte Leistungsfähigkeit gegenüber gesunden Jungen vergleichbaren Alters haben (173,174). Dennoch bleibt festzustellen, dass alle betroffenen Jungen alle Krankheitsphasen durchleben. Da der Krankheitsverlauf individuell heterogen verläuft, kann der vollständige Verlust der Gehfähigkeit zu unterschiedlichem Alter - meist bis spätestens 16 Jahre – eintreten. Die Verlängerung der Gehfähigkeit ist mit einer Verzögerung der Krankheitsprogression assoziiert, so dass der Nutzen einer frühzeitigen Behandlung, die auf die Verlängerung der Gehfähigkeit ausgerichtet ist, die Prognose der Kinder verbessert (32,38,88,234).

Eine Verlängerung der Gehfähigkeit ist für die nmDMD Patienten mit einem bedeutenden zusätzlichen Nutzen verbunden, der sich auf Basis der Meta-Analyse der Studien PTC007 und PTC020 modellieren lässt. Die Extrapolation der Daten der kombinierten Studien führt je nach angenommenem Modell zu einer Verlängerung der Gehfähigkeit zwischen ca. 2 und 12 Jahren (215,235,236). Während die lineare Extrapolation der Daten basierend auf der Gruppe der Patienten mit 300-400 m Ausgangsgehstrecke die Gehfähigkeit um 12 Jahre gegenüber Placebo verlängert, führt ein nicht lineares Modell zu einer verlängerten Gehfähigkeit der Patienten um 7 Jahre. Wird heute der Verlust der Gehfähigkeit unter Kortikosteroid-Behandlung mit ca. 12-14 Jahren angegeben (229), so würde unter konservativen Annahmen eine Behandlung mit Ataluren einen Verlust der Gehfähigkeit erst mit ca. 20 Jahren erwarten lassen (215). Die Verlängerung der Gehfähigkeit stellt ein bedeutendes Therapieziel dar, da die Fähigkeit selbständig zu gehen mit einer deutlich besseren Lebensqualität einhergeht. Die Abhängigkeit von einem Rollstuhl reduziert die Lebensqualität erheblich (155,161), wobei die betroffenen Kinder und deren Eltern hier eine differenzierte Sichtweise einnehmen können (157).

Eine längere Gehfähigkeit hat zudem einen prognostischen Wert für die Krankheitsprogression in Bezug auf die Entwicklung der Skoliose und dem Alter, ab dem künstliche Beatmung notwendig wird (38,41,45,51,130,137). Je später die Gehfähigkeit verloren geht, desto später entwickeln sich andere typische Symptome der Progression (32,46,131). Die Effekte der Gehfähigkeit in Bezug auf die Entwicklung der Kardiomyopathie lassen ebenfalls einen Zusammenhang erkennen (46,49,219).

Die Behandlung mit Ataluren stellt insofern einen großen Fortschritt in der Therapie der nmDMD dar (22,23,217), da mit Ataluren die erste zugelassene „disease modifying“ Therapie zur Behandlung der nmDMD mit nachweisbaren Patienten relevanten Effekten und geringen Nebenwirkungen zur Verfügung steht. Die klinischen Studien PTC007 und PTC020 belegen die Wirksamkeit von Ataluren, indem insbesondere die Stabilisierung der Gehfähigkeit

gemessen mit dem 6MWT und damit der Ausdauer und der körperlichen Leistungsfähigkeit in der ambulanten Phase für die Patienten gegenüber Placebo nachgewiesen werden konnten. In die gleiche Richtung weisen die sekundären Endpunkte (TFTs), die ebenfalls signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo zeigen. Auch die Zeit bis zu einer 10%-igen Verschlechterung in der 6MWD zeigt einen signifikanten Effekt in beiden Studien. Diese Effekte sind additiv zu einer Behandlung mit Kortikosteroiden. Der Behandlungsbedarf erstreckt sich prinzipiell auf alle von der Erkrankung betroffenen Patienten, wobei die Zulassung von Ataluren die Gruppe der gehfähigen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren umfasst. Zudem muss anhand eines Gentests eine nmDMD diagnostiziert sein, da Ataluren aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus nur in dieser Patientengruppe wirksam ist.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Duchenne Muskeldystrophie ist eine erbliche und als Nonsense Mutation sehr seltene Erkrankung des Muskelgewebes, die den gesamten Körper betrifft und einen progredienten Verlauf hat, der zu einem fortschreitenden Muskelabbau führt. Der verantwortliche Gendefekt liegt auf dem X-Chromosom, so dass die Erkrankung fast ausschließlich bei Jungen symptomatisch wird (101,118).

Die Lebenserwartung der Patienten liegt bei durchschnittlich 25,3 Jahren, für Deutschland wird die mediane Lebenserwartung mit 24 Jahren angegeben (39,45,50,51). Selten werden einzelne Patienten mit DMD bis zu 40 Jahre alt. Die Lebenserwartung der Patienten ist in den vergangenen Dekaden aufgrund neuer Behandlungsschemata mit dem Einsatz von Kortikosteroiden, chirurgischen Interventionen und künstlicher Beatmung angestiegen (32,39,46,49,51,130). Die Lebenserwartung der Patienten mit der phänotypisch zu unterscheidenden Becker Muskeldystrophie (BMD) ist im Allgemeinen höher, da der Krankheitsverlauf milder ist; sie kann im Einzelfall um die 60 Jahre betragen (76,82,237,238). Es gibt keine Hinweise, dass sich Patienten mit nmDMD von DMD Patienten im Phänotyp unterscheiden (38,99,112).

Wie in allen sehr seltenen Erkrankungen ist auch die Prävalenz der DMD in Folge einer Nonsense Mutation mit Unsicherheit behaftet. Die Prävalenz ist eine Funktion der männlichen

Lebendgeburten und insofern sowohl der Inzidenz der DMD als auch der Häufigkeit der Nonsense Mutationen. Aufgrund des hohen Anteils spontaner Mutationen im Dystrophin-Gen finden sich bei DMD kaum regionale oder ethnische Konzentrationen. In Deutschland ist die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der DMD insgesamt schlecht, so dass für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz auf internationale Untersuchungen zurückgegriffen werden muss. Es gibt aber internationale Untersuchungen, die Informationen zu Prävalenz und Inzidenz bereitstellen (57,58,239). Ein Versuch aus dem Jahr 2013, genaue Angaben zur Prävalenz und Inzidenz im Rahmen einer Studie der Patientenorganisation „action benni & co e.V.“ in Kooperation mit einer Krankenkasse zu erheben, ist aufgrund der mangelnden Beteiligung der angeschriebenen Labors und Neuropädiatrischen Zentren gescheitert (239). Da für DMD und BMD kein eigener ICD Schlüssel existiert, lassen sich auch aus den amtlichen Statistiken keine exakten Informationen zur Prävalenz ableiten (240). Allerdings besteht seit April 2008 das TREAT-NMD Patientenregister (241) für Deutschland, Österreich und die Schweiz, in dem mit Stand April 2016 877 DMD Patienten registriert waren, von denen in 740 Fällen ein humangenetischer Nachweis vorlag (84,38%) (242).

Die vom Friedrich-Bauer Institut für dieses Dossier zur Verfügung gestellten aktuellen Daten des Patientenregisters mit den hier zugrunde gelegten Auswertungen beziehen sich auf die Zahl lebender, genetisch gesicherter Patienten mit DMD aus den drei Ländern, so dass auch Angaben zur Häufigkeit der Nonsense Mutationen gemacht werden können. Von den 740 Patienten im Register mit einer humangenetischen Bestätigung im Jahr 2016 weisen 87 Patienten (11,76%) eine Nonsense Mutation auf (242). International beträgt der Anteil der Nonsense Mutationen an den Duchenne Muskeldystrophien basierend auf einer Auswertung der weltweiten TREAT-NMD Register 10,15% (726 von 7.149 erfassten DMD Patienten) (65). Damit sind die registrierten DMD Patienten mit Nonsense Mutationen von 2015 auf 2016 im deutschen Register relativ betrachtet leicht angestiegen (105). Je nach Annahme über die Prävalenz repräsentiert das TREAT-NMD Register etwa 30% aller DMD Patienten in Deutschland, wobei davon auszugehen ist, dass ältere Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium unterrepräsentiert sind.

Der Zusammenhang zwischen Inzidenz und Prävalenz (Punktprävalenz) ergibt sich aus der Dauer der Erkrankung. Dabei ist die Annahme über die Lebenserwartung von DMD Patienten entscheidend für die Schätzung der Prävalenz. Die Lebenserwartung der DMD Patienten wurde in den vergangenen Jahrzehnten durch die medizinische Versorgung systematisch verbessert. Dabei spielen sowohl die medikamentöse Behandlung, orthopädische Maßnahmen als auch die künstliche Beatmung eine entscheidende Rolle (46,49,51). Während früher von einer Lebenserwartung von unter 20 Jahren ausgegangen wurde, liegt die Lebenserwartung der DMD Patienten heute bei ca. 30 Jahren (32,39,48,50,51,128,187,188,243).

Die Altersverteilung der Patienten im deutsch-österreichisch-schweizerischen TREAT-NMD Register lässt sich für insgesamt 637 genetisch bestätigte DMD Patienten für das 2014 veranschaulichen (Abbildung 12):



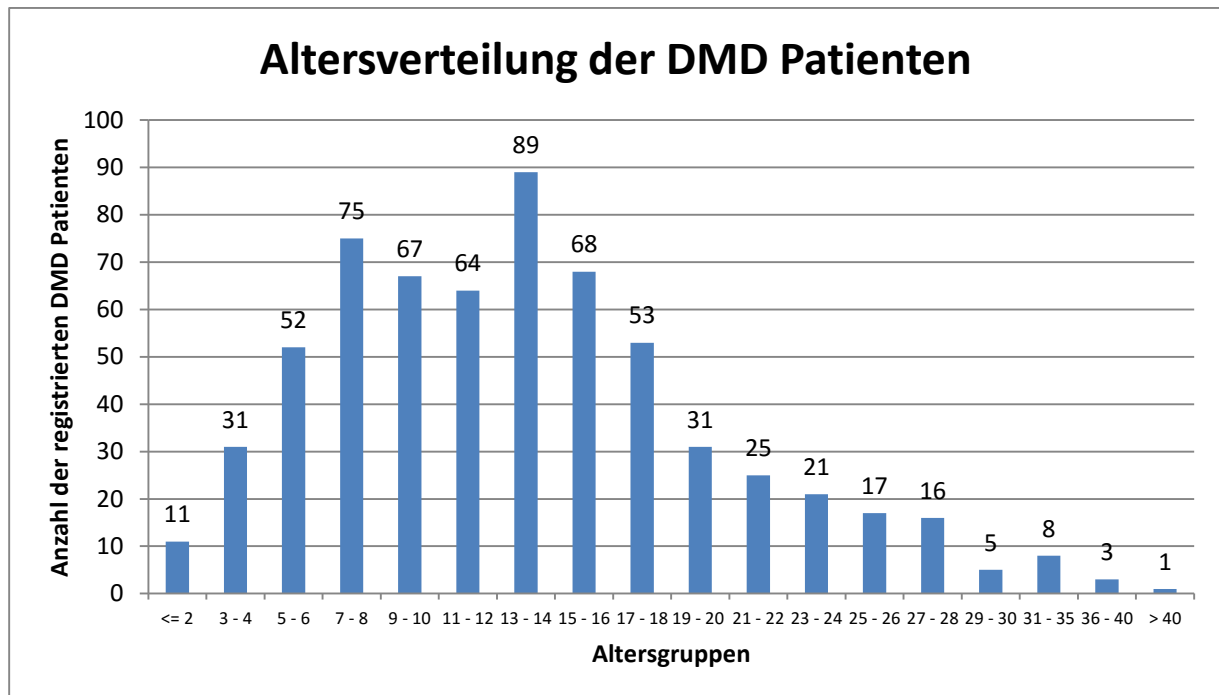


Abbildung 12: Altersverteilung der DMD Patienten in D, A, CH, 2014 (100)

Hier zeigt sich, dass ca. 85% der Patienten im Register im Alter zwischen 5 und 24 Jahren sind, 6,5% sind jünger als 5 Jahre und nur ca. 8%  $\geq$  25 Jahre. Da die Diagnose häufig erst mit 3-4 Jahren gestellt werden kann, da erst zu diesem Zeitpunkt Symptome sichtbar werden, sind die Altersgruppen ab fünf Jahren deutlich stärker besetzt. Die Prävalenz im TREAT-NMD Register nimmt ab einer Altersgrenze von ca. 15 Jahren stark ab, obwohl die mediane Lebenserwartung heute bei ca. 30 Jahren angenommen werden kann.

Die Zahlen korrespondieren mit der Altersverteilung aus dem dänischen DMD-Register. Hier zeigt sich eine vergleichbare Altersverteilung der DMD Patienten als durchschnittliche Prävalenz der Jahre 1991-2002, wie in der Abbildung 13 dargestellt. Der Zeitraum ab 1991 wurde gewählt, da erst ab diesem Zeitpunkt gendiagnostische Methoden zur differenzierten Diagnostik der Patienten zur Verfügung standen (61). Die Altersverteilung des dänischen Registers zwischen 1991 und 2002 bestätigt die relativ kurze Lebenserwartung der Patienten mit DMD, wobei eine zunehmende Mortalität ab ca. 20 Jahren zu beobachten ist. Durchschnittlich 64,3% aller DMD-Patienten befinden sich in einem Alter zwischen 5 und 19 Jahren nach Angaben des dänischen Registers (73,5% nach dem deutschen Patientenregister) (61). Eine älter werdende DMD Population wird aber international beobachtet, und ist auch in Dänemark erkennbar (220,244).

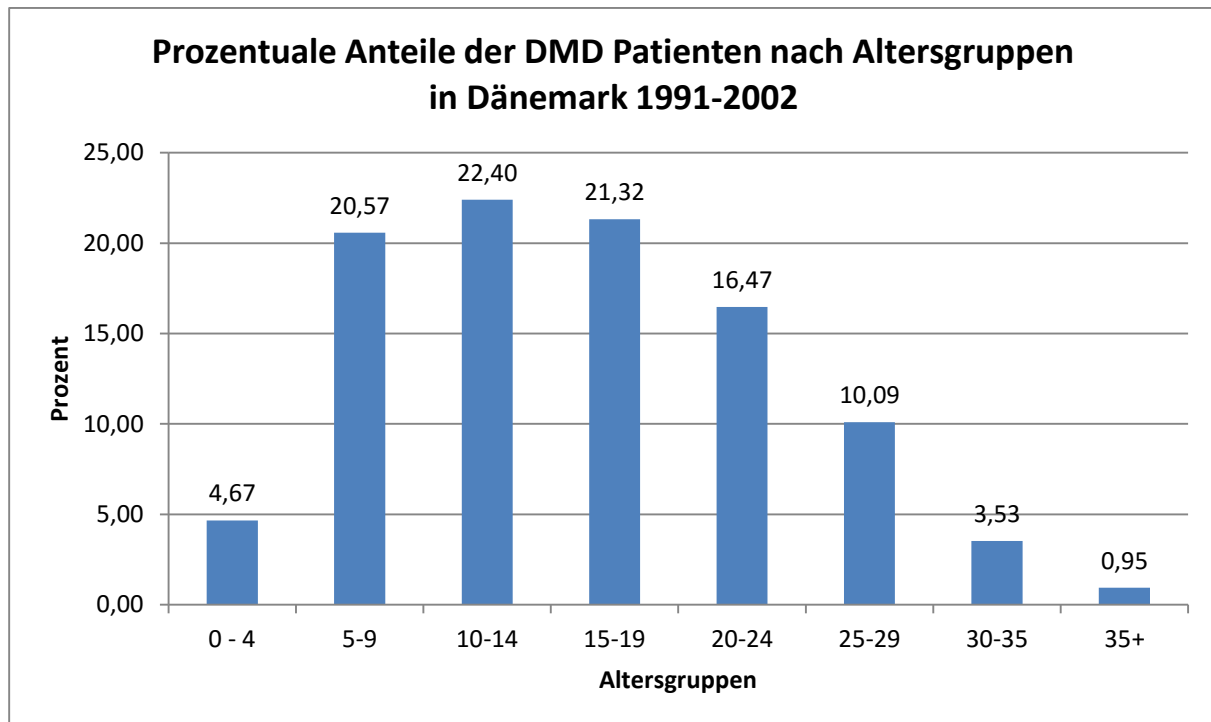


Abbildung 13: Prozentuale Anteile der DMD Patienten nach Altersgruppen in Dänemark 1991-2002, eigene Berechnungen basierend auf Jeppesen 2003 (61)

In der Literatur wird als Geburtenprävalenz bei männlichen Geburten häufig eine Studie von Emery 1991 zitiert, die einen Wert von 1/3.500 (2,9/10.000) Patienten für DMD angibt (53,237). Bushby 2010 kommt zu einer Geburtenprävalenz zwischen 1/3.600 – 1/6.000 männlichen Lebendgeburten für DMD und BMD (16). Diese Angaben sind ähnlich zu Schätzungen aus der MDSTARnet Datenbank, die von einer durchschnittlichen Geburtenprävalenz von 1/5.836 in vier amerikanischen Staaten ausgeht (218,245).

Der Systematic Review von Mah 2014 bietet einen Überblick über epidemiologische Informationen aus weltweiten populationsbasierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz der DMD und BMD, die hier meta-analytisch zusammengefasst worden sind. Als gepoolte Prävalenz für DMD und BMD ergibt sich 4,78 (95% CI 1,94 – 11,81) sowie 1,53 (95% CI 0,26 – 8,94) pro 100.000 männlichen Einwohnern, wobei eine große Heterogenität zwischen den Studien vorliegt, so dass die Ergebnisse insgesamt unsicher sind. Eine weitere systematische Übersicht von Theadom 2014, mit etwas anderen Ein- und Ausschlusskriterien, kommt zu vergleichbaren Ergebnissen (57,58) Auch in dem Review von Theadom zeigt sich eine große Heterogenität zwischen den Studien.

### Inzidenz der DMD

Daten zur Inzidenz der DMD speziell in Deutschland liegen nicht vor. Es gibt einige internationale Studien, die die Inzidenz der DMD untersucht haben. Basierend auf dem

Neugeborenen-Screening in Wales konnte Moat 2013 für diese Region eine Inzidenz von 1/5.136 DMD Patienten zeigen (56). In einer kanadischen Studie für Nova Scotia wurde eine relativ konstante Inzidenz von 1/4.700 über die Jahre beobachtet (52). Jeppesen 2003 beobachtet eine kumulierte Inzidenzrate von 19/100.000 (1/5.263) im dänischen DMD Register (61).

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2014 liegt die Inzidenz der DMD zwischen 10,71 und 27,778 pro 100.000 Einwohner, dies entspricht einer Spannweite zwischen 1/3.600 – 1/9.337 (57).

Tabelle 3-3: Internationale Inzidenz der DMD

Quelle	Region	Inzidenz	Inzidenz in D (männl. Geburten 2014 366.835)	Anteil nmDMD (10,15%)
Moat 2013 (56)	Wales (UK)	1 / 5136	71	7
Emery 1991 (53)	World survey	1 / 3500	105	11
Dooley 2010 (52)	Canada (Nova Scotia)	1 / 4700	78	8
Jeppesen 2003 (61)	Dänemark	1 / 5362	68	7
Bushby 1991 (237)	Nord England	1 / 5.618	65	7
Greenberg 1988 (246)	Kanada	1 / 3.600	102	10
Siciliano 1999 (247)	Italien	1 / 9.337	39	4
Talkop 2003 (248)	Estland	1 / 5.653	65	7

Mit der zur Verfügung stehenden Literatur hat es den Anschein, als bestünde eine relativ große Spannweite hinsichtlich der Inzidenz der DMD in den verschiedenen Regionen. Tatsächlich zeigen aber verschiedene Studien und Reviews, dass die Inzidenz der DMD – wohl auch aufgrund einer großen Zahl spontaner Mutation sehr stabil ist und im Durchschnitt auf ca. 1/5.000 geschätzt werden kann (54).

Als Grundlage zur Berechnung der Inzidenz wird auf die Auswertung der bekannten weltweiten Neugeborenen-Screening Programme zurückgegriffen, die in einigen Regionen systematisch und über längere Zeiträume durchgeführt worden sind, wobei von einer hohen Spezifität und Sensitivität ausgegangen werden kann. Diese unterstützen die Erkenntnis, dass eine mittlere Inzidenz der DMD von ca. 1/5.100 angenommen werden muss (55). Zu dem gleichen Ergebnis kommt ein 21-jähriges Screening Programm in Wales, das ebenfalls eine Inzidenz von 1/5.136 Kindern mit DMD zeigt. Hier wurden die Screening-Ergebnisse mit den tatsächlichen Inzidenzen korrigiert (56). Aufgrund dieser neueren Erkenntnisse wird gefolgert, die Annahmen zur Inzidenz der DMD nach unten zu korrigieren, da sich aus unterschiedlichen Quellen ergibt, dass die Inzidenz eher bei 1/5.000 liegt als bei 1/3.500 (54). Zu Berechnung der Inzidenz wird eine Meta-Analyse durchgeführt, die als Quellen Mendell 2012 ergänzt um Hauser 1993 und Moat 2013 beinhaltet. Die Angaben korrespondieren mit der kanadischen Untersuchung von Dooley 2010, der einen Durchschnittswert von 1/4.700 ermittelt.

Tabelle 3-4: Inzidenz aus Neugeborenen Screening Programmen (55,56,176)

Autor	Jahr	Land	Beobachtungen	DMD Fälle	Inzidenz
Drummond 1979	1979	Neu Seeland	10.000	2	1/5.000
Skinner 1982	1982	Edinburgh, UK	2.336	0	0
Scheuerbrandt 1986	1986	West Deutschland	358.000	78	1/4.589
Greenberg 1988	1988	Manitoba, Canada	54.000	10	1/5.400
Plauchu 1989	1989	Lyon, Frankreich	37.312	7	1/5.330, früherer Bericht (1/5.929)
Naylor 1991	1991	Western Pennsylvania	49.000	10	1/4.900
Bradley 1993	1993	Wales, UK	34.219	9	1/3.802
Drousiotou 1998	1998	Zypern	30.014	5	1/6.002
Eyskens 2006	2006	Antwerpen Belgien	281.214	51	1/5.500
Mendell 2012	2012	USA	37.649	6	1/6.291
Hauser 1993	1968-1983	Österreich	302.643	68	1/4.451
Moat 2013	2013	Wales, UK	343.170	56	1/5.136

Die Tabelle wurde ergänzt um die Studien von Hauser 1993 und Moat 2013, die von Mendell 2012 nicht berücksichtigt worden sind.

Die meta-analytische Auswertung der Daten aus den Screening Programmen kommt zu einer Inzidenz von 1/5.044 DMD Patienten (Tabelle 3-6). Dies scheint angesichts anderer Erhebungen zur Inzidenz einen realistischen Wert widerzuspiegeln (52,61,248), da die Auswertung der Inzidenzen der Studien aus Emery 1991, Mah 2014 und der Neugeborenen Screening Programme zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt. Die Auswertung der Meta-Analyse aller Einzelstudien (inkl. der Studien aus Emery 1991) kommt zu einer Inzidenz von 1/4.831 (data on file).

Insgesamt kann daher heute von einer Inzidenz der DMD ausgegangen werden, die etwa bei 1/5.000 bezogen auf die männlichen Geburten liegt (54).

### Nonsense Mutationen

Die Zulassung von Ataluren stellt auf die Population der nmDMD Patienten ab, die Punktmutationen aufweisen, die zu einem vorzeitigen Stop-Codon führen, das die Produktion eines funktionsfähigen Dystrophin Proteins verhindert. Der Wirkmechanismus von Translarna zielt exakt auf diese Population an Patienten mit Gendefekten ab, die eine Nonsense Mutation

aufweisen. Der prozentuale Anteil der Punktmutationen bei Patienten mit DMD/BMD an allen DMD Patienten wird international auf zwischen 7 – 13% geschätzt ([48,65,94,97,101,104](#)). Eine Analyse der französischen Datenbank zur Bestimmung von Genmutationen des Dystrophin Gens kommt auf einen Anteil von 8,8% Nonsense Mutationen ([102](#)). Hingegen weist das deutsch-österreichisch-schweizerische Register TREAT-NMD aktuell einen Anteil von 11,76% Nonsense Mutationen in der Population der DMD Patienten aus ([242](#)). Obwohl auch bei den Nonsense Mutationen leicht unterschiedliche prozentuale Anteile in der Literatur bzw. in verschiedenen Registern und Studien festzustellen sind, stimmen die Angaben aus dem deutschen Register für 740 Patienten recht gut mit internationalen Erkenntnissen überein.

### Gefähige Patienten

Zur Gefähigkeit der Patienten mit DMD als Voraussetzung der Verordnungsfähigkeit von Translarna liegen beispielsweise Daten aus der CINRG DMD-NHS Studie von McDonalds 2013 vor ([36,175](#)). Hier wurden 340 DMD Patienten im Alter zwischen 2 und 28 Jahren eingeschlossen, um die Auswirkungen einer Kortikosteroid-Therapie auf die Gefähigkeit der Patienten zu untersuchen. Diese Natural History Study zeigt zum einen, dass sich die prognostizierten positiven Effekte einer Kortikosteroid-Therapie bei DMD in der dargestellten Patientenpopulation nachweisen lassen. Zum anderen können aus dieser Studie Informationen zur Gefähigkeit in Abhängigkeit vom Alter abgeleitet werden ([105](#)). Der Anteil der Patienten entsprechend der oben dargestellten Altersgruppen, die als gefähig klassifiziert werden können, stellt sich gemäß dieser Studie wie folgt dar:

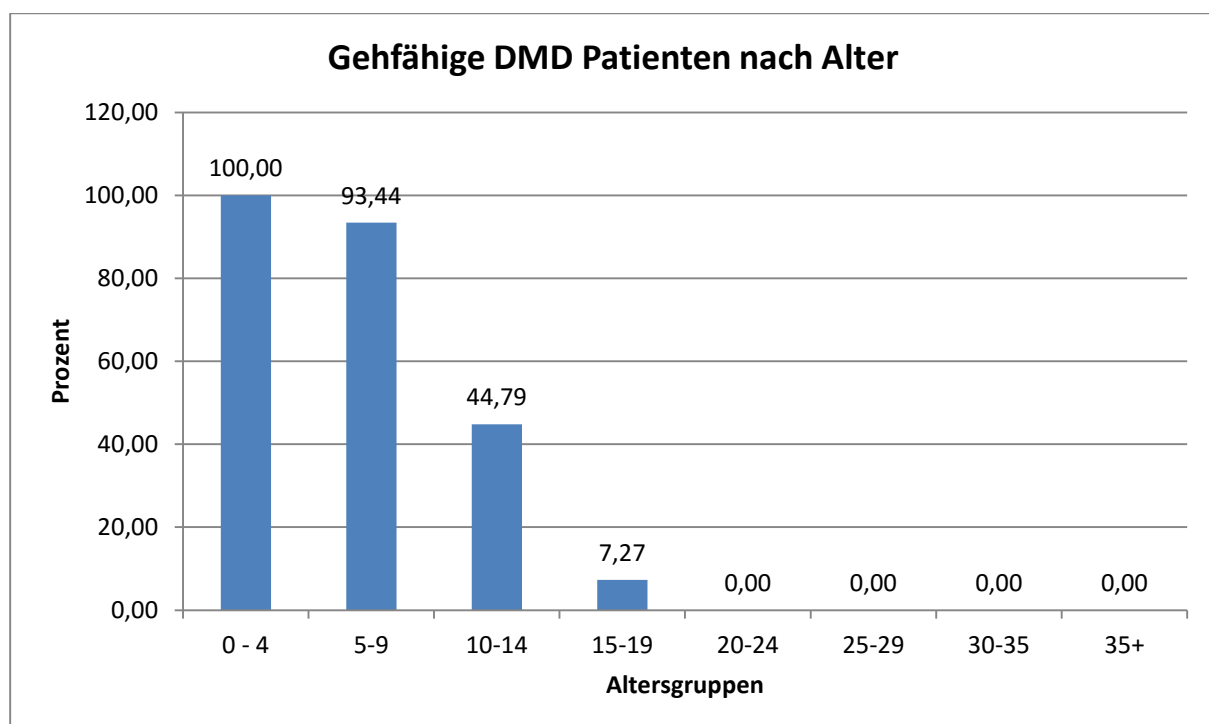


Abbildung 14: Gefähige Patienten nach Altersgruppen ([36](#))

Die CINRG DMD-NHS bestätigt die Annahme, dass die Patienten mit DMD einen zunehmenden Verlust der Gehfähigkeit in frühem junglichem Alter erleiden. In der Altersgruppe zwischen 5 und 9 Jahren sind noch mehr als 93% der Patienten gehfähig, in der Altersgruppe zwischen 10 und 14 Jahren nur noch knapp 45%, während in der Gruppe zwischen 15 und 19 Jahren nur noch 7,3% als gehfähig beschrieben werden. Ab der Altersgruppe von 20 Jahren gibt es keine Patienten mehr in dieser Studie, die noch gehfähig sind. Die Gehfähigkeit wurde gemessen mit der Skala nach Vignos (249). Insgesamt beträgt der Anteil der gehfähigen Patienten dieser Studie 30,8%, wobei die Einschlusskriterien explizit auf eine junge Population an den behandelnden Zentren ausgerichtet waren.

Die Gehfähigkeit der Patienten hängt von der Schwere der Erkrankung, mit einer hohen interindividuellen Heterogenität, und der Therapie der Patienten ab (38). Es wird heute allerdings davon ausgegangen, dass die Dauer der Gehfähigkeit der DMD Patienten durch die Behandlung mit Kortikosteroiden positiv beeinflusst wird. So zeigen verschiedene Studien, dass die Gehfähigkeit – bzw. die Zeit bis zum Verlust der Gehfähigkeit – unter einer Behandlung mit Kortikosteroiden um mehrere Jahre verlängert wird (37,128,132,138). Bei den Kortikosteroid-Studien handelt es sich meist um retrospektive Beobachtungsstudien mit der einer Evidenz der Klasse IV, so dass die Ergebnisse eine gewisse Unsicherheit aufweisen. Es liegen nur wenige randomisiert kontrollierte Studien zur Gabe von Kortikosteroiden bei DMD vor, die jedoch nur kurze Zeiträume abdecken, so dass daraus keine definitiven Aussagen zur Verlängerung der Gehfähigkeit abgeleitet werden können (47). Allgemeiner Standard zur Initiierung der Kortikosteroid-Therapie ist der Zeitpunkt, zu dem die Entwicklung der Patienten nicht mehr fortschreitet, meist mit 6 – 7 Jahren. Dennoch gibt es nach wie vor einen Anteil DMD Patienten, die keine Kortikosteroid-Therapie erhalten. So zeigt beispielsweise eine Umfrage unter den Patienten, die im TREAT-NMD Register erfasst sind, dass Patienten in Deutschland mit durchschnittlich 3,8 Jahren diagnostiziert werden und 63% der Patienten im Register zu einem Zeitpunkt mit Kortikosteroiden behandelt worden sind (120). Diese Zahl variiert in Europa zwischen 29% in Tschechien und 75% in Großbritannien. Dies entspricht auch den internationalen Erfahrungen aus systematisch beobachteten Populationen (MDSTARnet, CINRG), in denen die Quote ebenfalls bei ca. 62% liegt, wobei in den letzten Jahren ein Anstieg des Anteils der Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, zu verzeichnen ist (36,120,197,250).

Die Schätzung der Prävalenz gehfähiger nmDMD Patienten ab 5 Jahren hängt damit ebenfalls von der Quote derjenigen Patienten ab, die Kortikosteroide verwenden, und den Annahmen, um wie viele Jahre die Gehfähigkeit durch Kortikosteroide verlängert wird. Patienten ohne Kortikosteroid-Behandlung verlieren ihre Gehfähigkeit im Durchschnitt zwischen 9 und 10 Jahren, während die Gehfähigkeit unter Behandlung mit Kortikosteroiden länger ist.

Die Aussagen aus verschiedenen retrospektiven Beobachtungsstudien zur Verlängerung der Gehfähigkeit variieren zwischen den verschiedenen Studien. Dies hängt zum einen damit zusammen, dass die Gehfähigkeit teilweise unterschiedlich definiert worden ist. In einigen Studien wurde der Verlust der Gehfähigkeit so definiert, dass eine vollständige Abhängigkeit

vom Rollstuhl Voraussetzung war (132), in anderen Studien wurden der Verlust der Gehfähigkeit bereits konstatiert, wenn kein selbständiges Gehen mehr möglich war (192). Die folgende Tabelle Tabelle 3-5 vermittelt einen Überblick der verschiedenen Studien zur Dauer der Gehfähigkeit, respektive „loss of ambulation“:

Tabelle 3-5: Verlängerung der Gehfähigkeit unter Kortikosteroid-Therapie

Autor	Studientyp	Gehfähigkeit - Kortikoide	Gehfähigkeit ohne Kortikoide
Kirschner 2013 (120)	-	10,65 (SD 2,52)	10,05 (SD 2,16)
Bach 2010 (128)	Retrospektive (117 ut, 17 t)	10,8 +/- 1,3	9,7 +/- 1,3
Kim 2015 (138)	Retrospektive (162 ut, 71 sht; 78 lt)	12,3 (SD 1,766) 9,5 (SD 1,685)	10,3 (SD 1,273)
King 2007 (131)	Retrospektive (68 ut, 75 t)	12,52 +/- 3,02	9,21 +/- 1,48
Bello 2015 (132)	Retrospektiv (63 ut, 277 t)	13,0	10,0
Pradhan 2006 (251)	Open controlled (23 ut, 44 t)	169 +/- 9 months	132 +/- 8 months
Biggar 2001 (146)	Retrospektiv (24 ut, 30 t)	12,3 +/- 2,7	9,8 +/- 1,8
Schara 2001 (143)	Retrospektive (13 ut, 13 t adjusted)	13	9,3
Balaban 2005 (151)	Retrospektive (19 ut; 12 t DFZ; 12 t Pred)	DFZ CI 10,94-12,89 Pred CI 10,61-12,38	CI 8,93-9,92
Angelini 1994 (135)	RCT (11 ut, 17 t DFZ vs Placebo)	11,8	10,5
Houde 2008 (192)	Retrospektive (42 ut; 37 t)	11,5 +/- 1,9	9,6 +/- 1,4
Wang 2014 (150)	Online registry data survey (1057 Duchenne Connect)	13	<10
Ricotti 2013 (229)	Retrospektive (360 patients with intermittened and daily steroid therapy)	12 intermittend 14,5 daily	
Lebel 2013 (130)	Non randomized comparative study (24 ut, 30 t)	12,3 (range 9-15)	9,8 (range 8-13)
Biggar 2006 (147)	Retrospektive (34 ut, 40 t)	40 / 40 patients at 10 years (100%); 17 / 31 patients at 12 years (82%); 13 / 17 patients at 15 years (76%); 2 / 6 patients at 18 years (33%)	9,8 +/- 1,8

Legende: ut – untreated, t – treated, RCT – randomized controlled trial, sht - short term treated, lt – long term treated, DFZ – Deflazacort.

### Modell zur Bestimmung der Prävalenz der nmDMD Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet

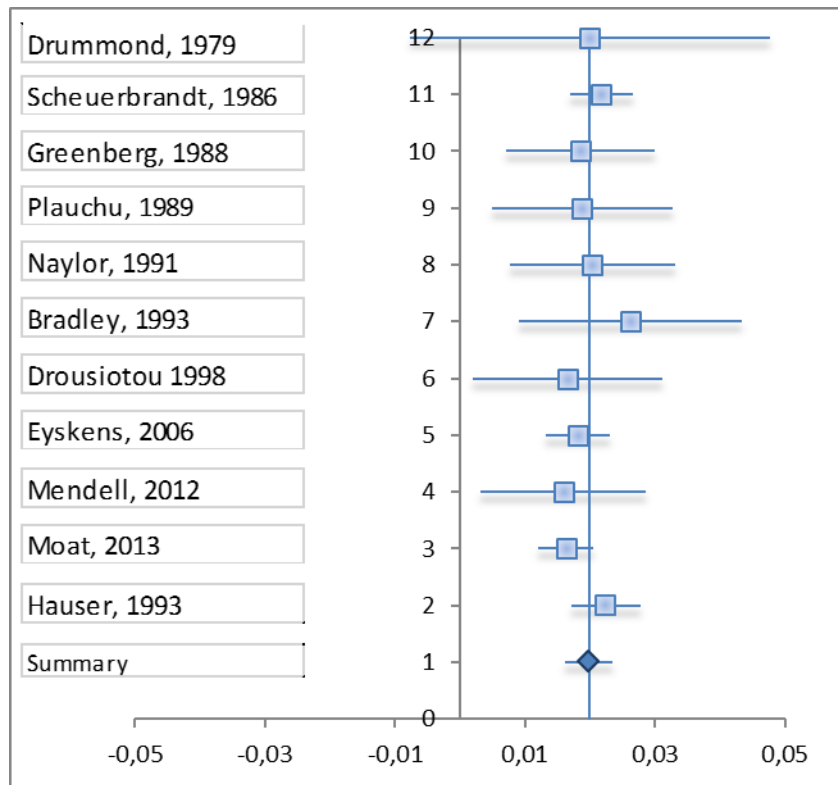
Aus den veröffentlichten Quellen lässt sich die Prävalenz der gehfähigen nmDMD Patienten im Alter ab 5 Jahren nur unzureichend ermitteln, da in den Prävalenzschätzungen jeweils ein hoher, aber unbestimmter Anteil nicht ambulanter DMD Patienten enthalten ist. Aus diesem Grund wird im Folgenden die Prävalenz der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet aus der Inzidenz, dem Anteil der Nonsense Mutationen und der Dauer der Gehfähigkeit ab fünf Jahren geschätzt. Hinsichtlich der Dauer der Gehfähigkeit wird zwischen Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Behandlung unterschieden. Entsprechend der meta-analytischen Auswertung der Neugeborenen Screening Programme wird von einer Inzidenz von 1/5.044 DMD Fällen unter den männlichen Geburten ausgegangen (Tabelle 3-6 und Abbildung 15).

Tabelle 3-6: Meta-Analyse der Neugeborenen Screening Programme nach Mendell 2012 ergänzt um Hauser 1993 und Moat 2013 (55,56,176).

Modell	Studie	Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-value	p-value
	Drummond 1979	0,0002	0,00005002	0,00079932	-12,043643	0
	Scheuerbrandt 1986	0,00021788	0,00017452	0,00027201	-74,455656	0
	Greenberg 1988	0,00018519	0,00009964	0,00034414	-27,173999	0
	Plauchu 1989	0,00018761	0,00008944	0,00039347	-22,700989	0
	Naylor 1991	0,00020408	0,00010981	0,00037925	-26,866456	0
	Bradley 1993	0,00026301	0,00013685	0,00050541	-24,725894	0
	Drousiotou 1998	0,00016659	0,00006934	0,000400171	-19,451757	0
	Eyskens 2006	0,00018136	0,00013783	0,00023862	-61,516857	0
	Mendell 2012	0,00015937	0,00007160	0,00035468	-21,416981	0
	Hauser 1993	0,00022469	0,00017716	0,00028496	-69,265148	0
	Moat 2013	0,00016318	0,00012559	0,00021204	-65,25267	0
Fixed		0,00019827	0,00017713	0,00022194	-148,145415	0
Random		0,00019827	0,00017713	0,00022194	-148,145415	0

Q-value: 5,521, df (Q): 10, P-value: 0,854, I-squared: 0,0 Tau Squared: 0,0, Standard Error: 0,0182, Variance: 0,0, Tau: 0,0. Die Studie von Skinner 1982 (Tabelle 3-4) wurde ausgeschlossen, da hier keine DMD Patienten entdeckt worden sind.





Forest plot erstellt mit: <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

Abbildung 15: Forest Plot der Meta-Analyse der Neugeborenen Screening Programme

Der Anteil der Nonsense Mutationen wird mit 11,76% (10,15%) entsprechend dem deutschen Treat NMD Register angesetzt, zusätzlich wird im Modell die Zahl der Nonsense Mutationen entsprechend der internationalen Registerauswertung von Bladen 2015 mit 10,15% dargestellt.

Für die Dauer der Gehfähigkeit der nmDMD Patienten mit und ohne Kortikosteroide werden die Studien von Angelini 1994, Bach 2010, Biggar 2001, de Silva 1987, Kim 2015, King 2007 und Yilmaz 2004 herangezogen, die jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen zur Verfügung stellen. Aus diesen Informationen wird eine Normalverteilung berechnet, die den Verlust der Gehfähigkeit zwischen 6-16 Jahren abbildet, so dass je nach Alter der Kinder unterschiedliche Anteile an Kindern resultieren, die in einem bestimmten Alter noch gehfähig sind. Diese Vorgehensweise reflektiert, dass die Jungen im Alter zwischen 6 und 16 Jahren ihre Gehfähigkeit verlieren.

Tabelle 3-7: Durchschnittliches Alter bei Verlust der Gehfähigkeit mit / ohne Kortikosteroid-Therapie der DMD Patienten

Studie	Steroid Therapie		Non-Steroid Therapie	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
King 2007 (131)	12,50	3,02	9,21	1,48
Yilmaz 2004 (137)	10,00	1,50	8,60	2,60
Bach 2010 (128)	10,80	1,30	9,70	1,30
Angelini 1994 (135)	11,80	1,20	10,40	1,30
Kim 2015 (138)	12,30	1,77	10,30	1,27
Biggar 2001 (146)	12,30	2,70	9,80	1,80
de Silva 1987 (139)	12,20	2,00	9,90	1,41
<b>Mittelwert</b>	<b>11,70</b>	<b>1,93</b>	<b>9,70</b>	<b>1,59</b>

Insgesamt erleiden Duchenne Patienten einen progressiven Verlust der Gehfähigkeit ab einem Alter von etwa 7 Jahren. Der teilweise Verlust der Gehfähigkeit tritt in etwa in einem Alter von 9,4 (SD 2,4) Jahren auf, die vollständige Abhängigkeit von einem Rollstuhl bestand mit 14,6 (SD 4,0) Jahren (39), in einer Befragung von CARE-NMD wurde für Deutschland ein Alter von 10,9 Jahren erhoben (120). Altersangaben zum Verlust der Gehfähigkeit liegen in den meisten Studien bei ca. 9,5 Jahren, sofern keine Kortikosteroide eingesetzt werden, und können bis zu 14 Jahren variieren, wenn Kortikosteroide verwendet werden (Tabelle 3-5). Die ambulante Phase der Behandlung der Patienten mit Translarna liegt also zwischen 5 und 16 Jahren.

Ataluren wurde bereits im Dezember 2014 in den deutschen Markt eingeführt. Die Erfahrungen aus dem Markt weisen darauf hin, dass die Prävalenz, die der G-BA in seinem Beschluss vom 21. Mai 2015 angegeben hat, 82 – 110 Patienten, eine Überschätzung der nmDMD Prävalenz gehfähiger Patienten ab 5 Jahren mit bestätigter Diagnose darstellt. Die Marktzahlen von Insight Health zeigen, dass bis Ende Februar des Jahres 2016 insgesamt 37 GKV-Patienten behandelt worden sind (252). Bei einer schwerwiegenden, zu Behinderung führenden und tödlich verlaufenden Erkrankung kann erwartet werden, dass der Großteil der Patienten die neue Behandlungsoption in Anspruch nimmt. Die Marktzahlen stellen zwar noch keinen Beleg für die tatsächliche Prävalenz der gehfähigen nmDMD Patienten ab 5 Jahren dar, lassen aber Zweifel aufkommen, ob die ursprüngliche Schätzung des G-BA tatsächlich der Realität entspricht.

Das vorgestellte Modell zielt darauf ab, die Prävalenz der nmDMD im zugelassenen Anwendungsgebiet zu bestimmen, so dass nur gehfähige Patienten ab 5 Jahren betrachtet werden. Die Lebenserwartung der DMD Patienten wird bewusst ausgeblendet, da die nicht mehr ambulante Phase für die hier betrachtete Zielpopulation aufgrund der Zulassung nicht relevant ist.

Aufgrund der Unsicherheit, die mit den in der Literatur veröffentlichten Angaben zur weltweiten Prävalenz gegeben ist, wird hier die Inzidenz als Grundlage für die Berechnung der Anzahl der nmDMD Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet herangezogen (52,54–56).

Ausgehend von der Inzidenz der Erkrankung lässt sich bei gegebenem Anteil an Nonsense Mutationen die Zahl der Patienten pro Geburtsjahrgang bestimmen. Durchschnittlich werden DMD Patienten im Alter zwischen 4-5 Jahren diagnostiziert (32,119). Die Behandlung mit Ataluren ist gleichzeitig ab einem Alter von 5 Jahren zugelassen. Daraus ergibt sich, dass die nmDMD Patienten, die im Jahr 2011 geboren worden sind, im Jahr 2016 mit Ataluren innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes behandelt werden können. Die Inzidenz des Jahres 2011 kann also als Basis für die Zahl der Patienten im Alter von 5 Jahren im Jahr 2016 verwendet werden. Dementsprechend wird die Inzidenz des Jahres 2010 herangezogen, um die nmDMD Patienten zu bestimmen, die in 2016 sechs Jahre alt sind. Diese Vorgehensweise wird fortgesetzt bis zu einem Alter von 16 Jahren, ab dem die Kinder und Jugendlichen nicht mehr gehen können.

Geburtsjahr										
2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Anzahl männliche Geburten / Jahr										
Inzidenz DMD = 1/5.044										
Inzidenz nmDMD = 11,76%										
63% Patienten mit Kortikosteroidtherapie und ø Verlust der Gehfähigkeit mit 11,6 Jahren (Verlust der Gehfähigkeit normalverteilt zw. 6-16 Jahren)						37% Patienten ohne Kortikosteroidtherapie und ø Verlust der Gehfähigkeit mit 9,7 Jahren				
Prävalenz 2016 = $\Sigma$ Gehfähige Patienten 2001 - 2011										

Abbildung 16: Prävalenzberechnung 2016 aus der Inzidenz der nmDMD der Jahre 2001-2011 und der Gehfähigkeit der Patienten je nach Kortikosteroid-Therapie

Für die Modelle zur Berechnung der Prävalenz wird zunächst die Inzidenz der DMD aus der Meta-Analyse der Neugeborenen Screening Programme mit 1/5.044 herangezogen. Die Inzidenz liegt zwischen den langfristigen Erhebungen zur Inzidenz von 1/4.700 – 1/5.136 aus den Studien von Moat 2013 und Dooley 2010. Der Anteil der Nonsense Mutationen wird einerseits mit 10,15% aus der Studie von Bladen 2015, andererseits mit 11,76 aus dem deutschen TREAT-NMD Register angegeben. Für die Kortikosteroid-Verwendung wird eine Quote von 63% angesetzt (120,253). Hinsichtlich der Dauer der Gehfähigkeit wird der Mittelwert der Studien von Angelini 1994, Bach 2010, de Silva 1987, Kim 2015, King 2007

und Yilmaz 2004 verwendet. Dabei handelt es sich um eine konservative Herangehensweise, da einzelne Studien zum Teil von größeren Effekten der Kortikosteroid-Therapie ausgehen (132,150). Ein Unterschied von 2 Jahren entspricht der Schätzung von Manzur 2008. Die Auswahl der Studien resultiert daraus, dass in den Studien neben dem Mittelwert Angaben zur Standardabweichung veröffentlicht worden sind. Die Standardabweichung wird verwendet, um eine Normalverteilung zwischen 6 und 16 Jahren zu schätzen innerhalb derer der Verlust der Gehfähigkeit der nmDMD Patienten auftritt. Dadurch, dass die Dauer der Gehfähigkeit zwischen Patienten mit und ohne Kortikosteroide variiert, ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der nmDMD Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet. Das Modell besteht daher aus den folgenden Komponenten und Annahmen:

Tabelle 3-8: Modellkomponenten zur Bestimmung der Prävalenz der nmDMD

Nummer	Einflussfaktor	Zahl	Quelle
1	Inzidenz DMD	1/5.044	Meta-Analyse der Inzidenzen aus Neugeborenen Screening Programmen
2	Anteil nmDMD	10,15% 11,76%	Bladen 2015 Friedrich-Bauer-Institut 2016
3	Anteil Kortikoide	63%	Kirschner 2013
4	Gehfähigkeit mit Kortikosteroid-Therapie	11,7 (SD 1,93)	s. Tabelle 3-7
5	Gehfähigkeit ohne Kortikosteroid-Therapie	9,7 (SD 1,59)	s. Tabelle 3-7

Aus diesen Informationen resultieren die nachfolgenden Inzidenzen unter der Annahme, dass der Anteil der nmDMD Patienten an allen DMD Patienten 11,76% beträgt.

Tabelle 3-9: Berechnungswerte für die Prävalenz der nmDMD in Deutschland (267)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Anzahl männl. Geburten (in 100 Tsd)	393	378	369	363	362	352	346	352	350	341	347	340
DMD	77	74	72	71	70	68	67	69	68	66	68	66
nmDMD	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
# gehf. KS 2016	0	0	0	1	2	3	4	4	5	5	5	5
# gehf. Ohne KS 2016	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	3	3
Gesamt	0	0	0	1	2	3	5	6	7	8	8	8

Da Ataluren ausschließlich zur Behandlung gehfähiger nmDMD Patienten zugelassen ist, werden alle Geburtsjahrgänge herangezogen, aus denen es im Jahr 2016 noch gehfähige Patienten gibt, wobei angenommen wird, dass ab einem Alter von 17 Jahren keine Patienten mehr gehfähig sind (36,175). Insgesamt ergibt sich unter den vorgestellten Annahmen eine Prävalenz von 48 nmDMD Patienten, von den 34 mit Kortikosteroiden behandelt werden und 14 keine entsprechende Behandlung haben. Setzt man den Anteil der Nonsense Mutationen mit 10,15% entsprechend der Publikation von Bladen 2015 an, so resultiert eine Gesamtzahl von 39 nmDMD Patienten in Deutschland.

Die Berechnung der Prävalenz der nmDMD Patienten basierend auf der Inzidenz für ambulante Patienten im Alter zwischen 5 und 16 Jahren führt zu Patientenzahlen zwischen minimal 39 und 48 Patienten in Deutschland. Diese Angaben entsprechen den Erfahrungen aus dem Markt und korrespondieren mit den Patientenzahlen, die nach einjähriger Markteinführung von Translarna in unabhängigen Arzneimitteldatenbanken erhoben werden können (252).

Damit liegt die Zahl der im zugelassenen Anwendungsgebiet behandelbaren Patienten deutlich unterhalb der Angaben des G-BA vom 21.5.2015, der noch von einer Patientenzahl zwischen 82 – 110 Patienten ausgegangen ist.

## Prävalenz

Die männliche Bevölkerung in Deutschland betrug im Jahr 2014 39.835.457 Einwohner (254). Die Prävalenz entsprechend den Werten von Mah 2014 (4,78/100.000) führt daher zu einer Schätzung der Zahl der DMD Patienten von 1.904. Der Anteil der nmDMD Patienten beträgt nach Bladen 2015 10,15% und entsprechend des TREAT-NMD Registers 11,76%, respektive 193 bzw. 224 nmDMD Patienten.

Entscheidend für die Beurteilung der Prävalenz im zugelassenen Anwendungsgebiet ist der Anteil der gehfähigen Patienten, die älter als 5 Jahre sind. Das IQWiG nimmt hier einen Anteil von 51,67% anhand der Daten von McDonald 2013 an. Die Registerdaten weisen einen Prozentsatz von 57,75% aus (105). Beide Quellen sind nicht repräsentativ für die DMD Population, da unklar ist, ob die älteren, nicht mehr gehfähigen Patienten entsprechend ihrer Prävalenz im Register bzw. in der Studie rekrutiert worden sind. Jeppesen 2003 zeigt anhand des dänischen Registers, dass die Prävalenz der DMD Patienten aufgrund der besseren Versorgung der Patienten systematisch gestiegen ist, wohingegen die Inzidenz in Dänemark konstant blieb (61). Aktuelle Daten zur Prävalenz der DMD unter Berücksichtigung der potenziellen Veränderung des Anteils der nicht ambulanten Patienten liegen nicht vor, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Lebenserwartung der DMD Patienten in letzten Jahrzehnten gestiegen ist, mit der Konsequenz, dass der Anteil der nicht ambulanten Patienten relativ betrachtet angestiegen ist (51). Aus diesen Gründen erscheint es angemessen, den Anteil der gehfähigen Patienten basierend auf der Inzidenz zu schätzen. Annahmen zum Gebrauch von Kortikosteroiden und einer daraus resultierenden längeren Gehfähigkeit können die Schätzung beeinflussen, da unter einer Kortikosteroid-Therapie die ambulante Phase um bis zu 4 Jahre verlängert wird (37,120,128,132,138,150). Bei einer längeren Gehfähigkeit steigt die Prävalenz der Patienten im Anwendungsgebiet von Ataluren.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Prävalenz der nmDMD im zugelassenen Anwendungsgebiet wird in den kommenden Jahren durch mehrere Faktoren beeinflusst. Zum einen kann sich die Bevölkerungszahl verändern. Gerade in den Jahren 2015 und 2016 kann mit einer verstärkten Zuwanderung gerechnet werden, so dass die Einwohnerzahl insgesamt steigt. Dies wird in der Bevölkerungsschätzung des Statistischen Bundesamtes reflektiert (255). Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der DMD weitgehend konstant bleibt, wie Zahlen aus Kanada und Dänemark belegen (52,61).

Effekte auf die Prävalenz der nmDMD Patienten sind durch die geänderten Versorgungsbedingungen zu erwarten. Zum einen kann der Anteil der Patienten mit Kortikosteroid-Therapie steigen, zum anderen werden im Jahr 2016 ca. 37 Patienten bereits mit Ataluren behandelt. Die Behandlung mit Ataluren könnte zu einer Verlängerung der Gehfähigkeit und damit zu einer höheren Prävalenz führen. Ein Modell zur Extrapolation der Ergebnisse der Studien PTC007 und PTC020 geht davon aus, dass die Gehfähigkeit der mit Ataluren behandelten Patienten zwischen 7 und 12 Jahren verlängert werden kann (215,235). Dies hätte einen großen Einfluss auf die Entwicklung der Prävalenz der nmDMD Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Im Folgenden wird die 5 Jahresprävalenz entsprechend dem oben vorgestellten Modell berechnet, wobei eine Inzidenz von 1/5.044, der Anteil der nmDMD Patienten an allen DMD Patienten mit 11,76%, der Anteil Kortikosteroide mit 72,3% (250) und die Dauer der Gehfähigkeit für Patienten mit Kortikosteroiden 11,7 Jahre und ohne Kortikosteroide 9,7 Jahre entsprechend der Tabelle 3-7 angenommen wird. Das bedeutet, die Inzidenz wird ebenso wie der Anteil der Nonsense Mutationen konstant angenommen, während der Anteil der Patienten mit Kortikosteroiden um ca. 10% steigt. Damit wird im internationalen Vergleich eine relative hohe Rate an Nonsense Mutationen verwendet. Der Anteil der Kortikosteroide wird höher angesetzt, da sich in den vergangenen Jahren ein Trend zum Einsatz dieser Präparate abzeichnet, der auch in den klinischen Studien reflektiert wird.

Zusätzlich wird der Effekt der Behandlung mit Ataluren konservativ geschätzt, indem eine Verlängerung der Gehfähigkeit für alle mit Ataluren behandelten Patienten von 1 Jahr unterstellt wird. In der Konsequenz verlängert sich die Gehfähigkeit der Patienten unter Ataluren von 9,7 auf 10,7 Jahre für nicht mit Kortikosteroiden behandelte Patienten und von 11,7 auf 12,7 Jahre für behandelte Patienten.

Tabelle 3-10: Prävalenz in den nächsten 5 Jahren (268)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Männliche Geburten	373.071	374.110	375.149	375.149	373.071	372.032
Inzidenz	1/5.044	1/5.044	1/5.044	1/5.044	1/5.044	1/5.044
nmDMD	11,76%	11,76%	11,76%	11,76%	11,76%	11,76%
Anteil Kortikoide	72,3%	72,3%	72,3%	72,3%	72,3%	72,3%
Prävalenz	49	50	50	50	51	53
Hypothetischer Effekt Ataluren (+1 Jahr)	58	59	59	59	61	61

(Männliche Geburten basiert auf den Daten des Statistisches Bundesamtes (Bevölkerungsvorausschätzung, Tabelle 12421-0002 mit moderater Zuwanderung) (256). Die jährlichen Steigerungsraten der Zahl der männlichen Kinder < 1 Jahr wurden auf die Geburtenzahl des Jahres 2014 angewendet; als Wert für die Inzidenz wurde 1/5.044 entsprechend Tabelle 3-6 gewählt; der Anteil nmDMD Patienten wurde mit 11,76% gemäß dem Treat NMD Register festgelegt; der Anteil Kortikosteroide wurde auf 72,3% nach Fox 2015 festgelegt; die Verteilung der Kortikosteroid-Therapie entspricht Tabelle 3-7)

Die Tabelle 3-10 zeigt, dass mit einem moderaten Rückgang der Anzahl der männlichen Geburten in den nächsten 5 Jahren zu rechnen ist. Die Prävalenz der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet bleibt nahezu stabil bzw. steigt leicht auf 53 Patienten im Jahr 2021, da der Anteil der Kortikosteroid-Nutzer als etwas höher angenommen worden ist. Wird der Effekt von Ataluren mit einer längeren Gehfähigkeit von 1 Jahr für beide Patientengruppen angenommen, bei gleicher Standardabweichung von 1,3 so hat dieses unmittelbare

Auswirkungen auf die Prävalenz, da nunmehr ca. 10 Patienten zusätzlich von der Therapie profitieren, die ursprünglich ihre Gehfähigkeit verloren hätten.

Nimmt man einen nmDMD Anteil von 10,15% gemäß Bladen 2015 an, so beträgt die Prävalenz jeweils nur noch 44 Patienten in den Jahren 2016 – 2021.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Translarna (ataluren)	48 (39 bei 10,15% nmDMD Anteil)	42 (34 bei 10,15% nmDMD Anteil)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Basierend auf den dargestellten Annahmen zur Inzidenz geht der pU von einer Patientenzahl von maximal 48 Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet aus. Je nach Annahme zur Inzidenz, der Dauer der Gehfähigkeit in Abhängigkeit von der Therapie mit Kortikosteroiden



und den Annahmen zur Prävalenz der nmDMD können die Werte variieren. Bei einem niedrigeren – internationalen Schätzungen folgenden – Anteil an nmDMD Patienten sinkt die Prävalenz auf 39 Patienten. Den hier dargestellten Zahlen unterliegt die Annahme, dass die Inzidenz der DMD 1/5.044 beträgt (52,54–56). Es wird davon ausgegangen, dass 63% der Patienten mit Kortikosteroiden versorgt werden (120,250,253). Gleichzeitig wird unterstellt, dass nmDMD Patienten mit Kortikoidtherapie eine um 2 Jahre längere Gehfähigkeit aufweisen als Patienten ohne diese Therapie (37,120,128,132,138,150). Der Prozentanteil nmDMD Patienten an allen DMD Patienten wird zwischen 10,15% und 11,76% angenommen (65,242). Der Anteil der GKV Versicherten an den Einwohnern in Deutschland beträgt 87% (257). Insofern kann von 42 nmDMD Patienten zwischen 5 und 16 Jahren in der GKV ausgegangen werden. Der untere Wert liegt bei 39 nmDMD Patienten für die GKV im zugelassenen Anwendungsgebiet, wobei die Zahlen von Insight Health 2016 aktuell 37 GKV Patienten in der Zielpopulation zeigen (252).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Translarna (ataluren)	Nonsense Mutation Duchenne Muskeldystrophie gehfähiger Patienten ab 5 Jahre	Beträchtlich	42

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Alle Patienten mit einer Nonsense Mutation auf dem Dystrophin Gen mit bestätigter Diagnose, die älter als 5 Jahre und gehfähig sind, entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Basis der Studien PTC007 und PTC020 und einem Evidenzlevel Ia als beträchtlich klassifiziert. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn

eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Die Bewertung für das Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Meta-Analyse zu dem Endpunkt „Zeit bis zu einer dauerhaften 10%-igen Verschlechterung im 6MWT“, bei dem sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ataluren gegenüber Placebo gezeigt hat ( $p=0,021$ ; HR 0.67, CI: 0.48-0.94). Die Einstufung für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt sich aus der Lage des Konfidenzintervalls ( $<0.95$ ) und der Akzeptanz dieses Patienten-relevanten Endpunktes in der ersten Nutzenbewertung durch den G-BA vom 21.5.2015.

Bezogen auf den Endpunkt 6MWT ergibt sich für die Subgruppe der Patienten zwischen 300 – 400 m ein beträchtlicher Zusatznutzen. Der in der Meta-Analyse sehr homogene Therapieeffekt von 45,33 m [95% KI: 20.16; 70.49;  $p=0.00042$ ] im 6MWT stellt eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV dar, insbesondere eine Abschwächung der Verschlechterung schwerwiegender Symptome. Eine Verschlechterung der 6MWD um 30 Meter ist prognostisch für die Progression der Erkrankung und für den zukünftigen Verlust der Gehfähigkeit (24). Der Gesamtschätzer ist dabei noch unter einem Signifikanzniveau von 0.1% signifikant, und ist in dieser Größenordnung in Bezug auf das Signifikanzniveau mit einem dramatischen Effekt vergleichbar. Der Therapieeffekt im 6MWT ist daher als beträchtlicher Zusatznutzen zu quantifizieren.

Aus der Meta-Analyse ergibt sich ein geringer Zusatznutzen für die Endpunkte Zeit um 4-Treppenstufen hinauf zu gehen, Zeit um 4 Treppenstufen hinab zu gehen. Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (17). Die Bewertung des geringen Zusatznutzens für die sekundären Endpunkte basiert auf dem Effektmaß Hedges' g.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien PTC007 und PTC020 zeigen homogene signifikante Ergebnisse für 5 Endpunkte (6MWT, 10%-ige Verschlechterung im 6MWT, 4-Treppenstufen-Steigttest, 4 Treppenstufen abwärts gehen Test, 10 m rennen/laufen). Gleichzeitig können die Effekte auf statistisch heterogene Subgruppen zurückgeführt werden. Das Effektmaß Hedges' g zeigt für die Subgruppe der Patienten mit einer Baseline Gehstrecke von 300 - 400m einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit Placebo (4 Treppensteigttest, 4 Treppen abwärts gehen Test). Die Timed function tests werden also entsprechend der IQWiG Methodik als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung angesehen (s. Modul 4).

Die 6 Minuten Baseline Gehstrecke stellt einen Effektmofikator für den Outcome im 6MWT und die anderen Endpunktparameter dar (s. Modul 4). Die Baseline-Gehstrecke ist in diesem Zusammenhang nicht als Effektmofikator für die Wirksamkeit von Ataluren zu verstehen, sondern zeigt die Assaysensitivität des Messinstruments (bzw. der Messinstrumente), die bei Patienten in einem Fenster zwischen 300 m und 400 m BL 6MWD am sensitivsten sind. Die Subgruppe der Patienten zwischen 300 m und 400 m war in der Studie PTC020 präspezifiziert. Die Meta-Analyse der beiden Studien PTC007 und PTC020 zeigt homogene signifikante Effekte für den primären Endpunkt 6MWT, sowie die sekundären TFT - Endpunkte (10 Meter laufen/gehen, 4 Treppensteigttest und 4 Treppen abwärts Gehen) über die gesamte Studienpopulation, so dass die Wirksamkeit von Ataluren insgesamt belegt wird.

Auf Basis der Subgruppenanalysen lässt sich festzustellen, dass der Effekt von Ataluren in der Gruppe der Patienten mit Baseline Werten unter 300m im Vergleich zu Placebo weniger gut gezeigt werden kann, da offensichtlich die Muskeldegeneration bei diesen Patienten bereits so weit fortgeschritten ist, dass der Verlust der Gehfähigkeit nicht mehr signifikant unterschiedlich gezeigt werden kann (87). Trotzdem zeigen die signifikante 10%-ige Verschlechterung im 6MWT und das relative Risiko der Patienten innerhalb der Studiendauer die Gehfähigkeit komplett zu verlieren (Trend zugunsten von Ataluren) die Wirksamkeit von Ataluren in der gesamten Studienpopulation.

Dystrophin sorgt in den Muskelzellen für einen Schutz bei Belastung und vermeidet daher die Degeneration der Zellen. Mit Ataluren wird in den Zellen Dystrophin synthetisiert, so dass der Prozess der Degeneration verlangsamt abläuft. Dieser Effekt lässt sich mit Hilfe der etablierten Endpunkte im Rahmen einer einjährigen Studie am besten in der Patientengruppe zeigen, die im Laufe der Krankheitsprogression einen kontinuierlichen Verlust der Gehstrecke über einen Zeitraum vom 1 Jahr aufweist. Da alle Patienten mit nmDMD diese Krankheitsphase durchlaufen, sollten die Patienten frühzeitig behandelt werden, um die Muskulatur frühzeitig zu schützen. In der Progressionsphase kann die Wirksamkeit von Ataluren mit signifikanten und patientenrelevanten Unterschieden von mehr als 45m belegt werden. Die Patienten profitieren daher von einer Verlängerung der Gehfähigkeit gegenüber einer Behandlung mit Placebo, selbst innerhalb eines kurzen Zeitraums von nur einem Jahr.

Humbertclaude 2012 hat gezeigt, dass der Krankheitsverlauf interindividuell unterschiedlich ist. Je früher die Gehfähigkeit verloren geht, desto eher treten orthopädische, respiratorische und kardiale Komplikationen auf. Eine Verlängerung der Gehfähigkeit und ein Erhalt der Muskulatur hat daher positive Effekte auf die Progression insgesamt (32), zumal Ataluren nicht nur in den ‚großen Muskeln‘ sondern auch in der glatten Muskulatur exprimiert wird (64,72). Da die Krankheitsverläufe sich sehr heterogen darstellen und ein Zusammenhang mit dem Mutationstyp nicht nachweisbar ist, sollte die Behandlung mit Ataluren so früh wie möglich erfolgen (88).

Diese Empfehlung gilt nicht nur für Ataluren sondern auch für die Behandlung mit Kortikosteroiden. Während bei der Behandlung mit Kortikosteroiden eine Abwägung gegenüber den mit hoher Wahrscheinlichkeit auftretenden Nebenwirkungen vorgenommen werden muss, zeichnet sich Ataluren durch sein günstiges Nebenwirkungsprofil aus. In den

vorliegenden Studien konnten keine Unterschiede zwischen Ataluren und Placebo bei den Nebenwirkungen festgestellt werden.

Aus diesen Gründen erscheint es sinnvoll, dass alle Patienten, die für eine Behandlung mit Ataluren in Frage kommen, mit diesem Wirkstoff behandelt werden. Tatsächlich zeichnet sich im Markt ab, dass für nahezu alle Patienten im zugelassen Anwendungsgebiet Ataluren als Therapie gewählt wurde.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer systematischen Recherche und Synopse der Evidenz in Kombination mit einer Handrecherche. Die systematische Recherche hat keine expliziten deutschen Daten zur Prävalenz oder Inzidenz ergeben, so dass auf internationale Erhebungen, insbesondere die Angaben aus internationalen Neugeborenen Screening Programmen (Mendell 2012, Moat 2013, Hauser 1993) zurückgegriffen wurde, um die Schätzung der Inzidenz vorzunehmen. Diese Daten werden gestützt durch die Übersichtsarbeiten von Emery 1991, Mah 2014, Theadom 2014 und Mendell 2012 sowie die Studien von Dooley 2010 und Jeppesen 2003.

Des Weiteren wurden veröffentlichte Unterlagen der EMA, des Statistischen Bundesamtes und des GKV-Spitzenverbands verwendet. Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs mit dem

Gemeinsamen Bundesausschuss sowie die Datenauswertungen aus Modul 4 sind in die Darstellungen und Berechnungen eingeflossen.

Daten zur DMD Population in Deutschland wurden vom Friedrich-Baur-Institut aus dem TREAT-NMD Register zur Verfügung gestellt.

Für die Berechnung der Prävalenz wurde ein Inzidenzmodell verwendet, welches auf die Phase der Gehfähigkeit der Patienten mit nmDMD abstellt und die Effekte der Behandlung mit Kortikosteroiden einbezieht. Sensitivitätsanalysen wurden vorgenommen, um eine Spannweite der Prävalenz zu bestimmen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ataluren - Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]. [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/149/>
3. EMA-COMP. Public summary of opinion on orphan designation 3-[5-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzoic acid for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [Internet]. 2005 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005403.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005403.pdf)
4. EMA-COMP. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Translarna (ataluren) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2014/08/WC500171811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/08/WC500171811.pdf)
5. EMA-CHMP. Translarna (ataluren), Assessment report for initial marketing authorisation application, EMA/369266/2014 [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002720/WC500171816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf)
6. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 1999;

7. BMJV. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - [Internet]. 2016 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf)
8. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. 2015 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO\\_2014-06-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf)
9. 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 [Internet]. 2015 [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=c22ef96cc076ab2264484e256b670dc3&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\\_search\\_list.selected=a42cb85969b03945&fts\\_search\\_list.destHistoryId=82344](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=c22ef96cc076ab2264484e256b670dc3&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=a42cb85969b03945&fts_search_list.destHistoryId=82344)
10. PTC Therapeutics. Phase 3 Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2013 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826487?term=ataluren&rank=3>
11. Wong B, Barth JA. ATALUREN (PTC124). Phase 2b efficacy and safety study of ptc124 in subjects with nonsense-mutation-mediated Duchenne and Becker muscular dystrophy. Sponsor: PTC Therapeutics, South Plainfield, USA, Clinical Study Report PTC124-GD-007-DMD, 26 February 2011 (revised 31 Aug 2012). 26. Februar 2011;
12. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, u. a. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. Juli 2014;n/a-n/a.
13. PTC Therapeutics. Phase 2b Study of PTC124 in Duchenne/Becker Muscular Dystrophy (DMD/BMD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2008 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00592553?term=ataluren&rank=10>
14. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2. Februar 2016;86(5):465–72.
15. Moxley RT, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, u. a. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 11. Januar 2005;64(1):13–20.
16. 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 2010;9(1):77–93.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM- NutzenV) [Internet]. 2010 [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>

18. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-086. 30. Oktober 2014;
19. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur [Internet]. 2004 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605>
20. European Commission. Commission implementing decision of 31.7.2014 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for „Translarna - ataluren“, an orphan medicinal product for human use [Internet]. 2014 [zitiert 11. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140731129187/dec\\_129187\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140731129187/dec_129187_en.pdf)
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ataluren [Internet]. 2015 [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-726/2015-02-27\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ataluren.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-726/2015-02-27_Nutzenbewertung-G-BA_Ataluren.pdf)
22. Davies K, Perkins. Recent advances in Duchenne muscular dystrophy. Degener Neurol Neuromuscul Dis [Internet]. Oktober 2012 [zitiert 19. November 2014]; Verfügbar unter: <http://www.dovepress.com/recent-advances-in-duchenne-muscular-dystrophy-peer-reviewed-article-DNND#>
23. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S 'ichi, u. a. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. Mol Ther J Am Soc Gene Ther. Mai 2011;19(5):830–40.
24. Haas M, Vlcek V, Balabanov P, Salmonson T, Bakchine S, Markey G, u. a. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. Neuromuscul Disord NMD. Januar 2015;25(1):5–13.
25. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, u. a. Six-minute walk test in children and adolescents. J Pediatr. April 2007;150(4):395–9, 399-2.
26. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) [Internet]. 2012 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/versmedv/gesamt.pdf>
27. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy - WC500199239.pdf [Internet]. 2015 [zitiert 25. April 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/12/WC500199239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199239.pdf)

28. G-BA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Umsetzung der Regelungen in § 62 für schwerwiegend chronisch Erkrankte [Internet]. 2008 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-278/Chr-RL\\_2008-06-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-278/Chr-RL_2008-06-19.pdf)
29. PTC Therapeutics. Clinical Study Report PTC124-GD-020-DMD. ATALUREN (PTC124) PTC124-GD-020-DMD A PHASE 3 EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ATALUREN IN PATIENTS WITH NONSENSE MUTATION DYSTROPHINOPATHY. 2015.
30. Boemmm-media. Durchschnittliche Größe Kindern - Durchschnittliche.de [Internet]. 2016 [zitiert 25. April 2016]. Verfügbar unter: <http://durchschnittliche.de/koerper-mittelwerte/91-durchschnittliche-groesse-kindern>
31. Beytía M de los A, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis.* Mai 2012;31(1):4–8.
32. van den Bergen J et al. Forty-Five Years of Duchenne Muscular Dystrophy in The Netherlands - IOS Press [Internet]. 2015 [zitiert 12. Mai 2016]. Verfügbar unter: <http://content.iospress.com/articles/journal-of-neuromuscular-diseases/jnd140005>
33. 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 EJPJ Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* Januar 2014;18(1):38–44.
34. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig.* September 2011;1(9):1217–35.
35. Lynn S, Aartsma-Rus A, Bushby K, Furlong P, Goemans N, De Luca A, u. a. Measuring clinical effectiveness of medicinal products for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* Januar 2015;25(1):96–105.
36. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, u. a. 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.* Juli 2013;48(1):32–54.
37. Moxley RT, Pandya S, Ciafaloni E, Fox DJ, Campbell K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. *J Child Neurol.* September 2010;25(9):1116–29.
38. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, Bérard C, Boespflug-Tanguy O, Bommelaer C, u. a. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol EJPJ Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* März 2012;16(2):149–60.
39. Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* März 2009;80(3):320–5.
40. Sanzarello I, Merlini L, Traina F, Rosa MA, Faldini C. Corticosteroid Treatment Impact on Spinal Deformity in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int Sch Res Not.* 2014:1–9.



41. Kinali M, Main M, Eliahoo J, Messina S, Knight RK, Lehovsky J, u. a. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* Mai 2007;11(3):160–6.
42. 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.
43. Gulati S, Saxena A, Kumar V, Kalra V. Duchenne muscular dystrophy: prevalence and patterns of cardiac involvement. *Indian J Pediatr.* Mai 2005;72(5):389–93.
44. Wagner KR, Lechtzin N, Judge DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta.* Februar 2007;1772(2):229–37.
45. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord NMD.* Dezember 2002;12(10):926–9.
46. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, u. a. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord NMD.* Juni 2007;17(6):470–5.
47. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* November 2008;93(11):986–90.
48. Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'Ambrosio P, Scutifero M, u. a. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis.* Oktober 2012;31(2):121–5.
49. Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M, u. a. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 5. März 2013;61(9):948–54.
50. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis.* Oktober 2012;31(2):117–20.
51. Kieny P, Chollet S, Delalande P, Le Fort M, Magot A, Pereon Y, u. a. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann Phys Rehabil Med.* September 2013;56(6):443–54.
52. Dooley J, Gordon KE, Dodds L, MacSween J. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study. *Clin Pediatr (Phila).* Februar 2010;49(2):177–9.
53. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord NMD.* 1991;1(1):19–29.
54. Ellis JA, Vroom E, Muntoni F. 195th ENMC International Workshop: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December, 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD.* August 2013;23(8):682–9.

55. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, u. a. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* März 2012;71(3):304–13.
56. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet EJHG.* Oktober 2013;21(10):1049–53.
57. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* Juni 2014;24(6):482–91.
58. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, u. a. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2014;43(3–4):259–68.
59. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain J Neurol.* November 2009;132(Pt 11):3175–86.
60. Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Mai 2014; Verfügbar unter:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
61. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord NMD.* Dezember 2003;13(10):804–12.
62. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev.* April 2002;82(2):291–329.
63. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen G-JB, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* August 2006;34(2):135–44.
64. Peltz SW, Morsy M, Welch EM, Jacobson A. Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression. *Annu Rev Med.* 2013;64:407–25.
65. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, u. a. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat.* April 2015;36(4):395–402.
66. Ryan NJ. Ataluren: first global approval. *Drugs.* September 2014;74(14):1709–14.
67. Rowe SM, Clancy JP. Pharmaceuticals targeting nonsense mutations in genetic diseases: progress in development. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2009;23(3):165–74.
68. Karijolic J, Yu Y-T. Therapeutic suppression of premature termination codons: mechanisms and clinical considerations (review). *Int J Mol Med.* August 2014;34(2):355–62.
69. Keeling KM, Wang D, Conard SE, Bedwell DM. Suppression of premature termination codons as a therapeutic approach. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* September 2012;47(5):444–63.

70. Wagner KR, Hamed S, Hadley DW, Gropman AL, Burstein AH, Escolar DM, u. a. Gentamicin treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy due to nonsense mutations. *Ann Neurol.* Juni 2001;49(6):706–11.
71. Nelson SF, Crosbie RH, Miceli MC, Spencer MJ. Emerging genetic therapies to treat Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol.* Oktober 2009;22(5):532–8.
72. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweeney HL, u. a. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013;8(12).
73. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, u. a. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature.* 3. Mai 2007;447(7140):87–91.
74. Nagel-Wolfrum K, Möller F, Penner I, Wolfrum U. Translational read-through as an alternative approach for ocular gene therapy of retinal dystrophies caused by in-frame nonsense mutations. *Vis Neurosci.* September 2014;31(4–5):309–16.
75. Bushby KM, Goodship JA, Nicholson LV, Johnson MA, Haggerty ID, Gardner-Medwin D. Variability in clinical, genetic and protein abnormalities in manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* Januar 1993;3(1):57–64.
76. Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, Soltanzadeh P, Howard MT, Sampson JB, u. a. Nonsense mutation-associated Becker muscular dystrophy: interplay between exon definition and splicing regulatory elements within the DMD gene. *Hum Mutat.* März 2011;32(3):299–308.
77. UK National Screening Committee. Newborn Screening for Duchenne Muscular Dystrophy. Oktober 2011; Verfügbar unter: [http://www.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php?doc=196](http://www.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=196).
78. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.* 24. Dezember 1987;51(6):919–28.
79. Anthony K, Cirak S, Torelli S, Tasca G, Feng L, Arechavala-Gomez V, u. a. Dystrophin quantification and clinical correlations in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials. *Brain J Neurol.* Dezember 2011;134(Pt 12):3547–59.
80. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
81. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell.* 31. Juli 1987;50(3):509–17.
82. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* Dezember 2003;2(12):731–40.
83. Allikian MJ, McNally EM. Processing and assembly of the dystrophin glycoprotein complex. *Traffic Cph Den.* März 2007;8(3):177–83.
84. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, u. a. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* Oktober 1995;74(5 Suppl):S70-92.

85. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, Feng L, Torelli S, Anthony K, u. a. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet*. 13. August 2011;378(9791):595–605.
86. Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15. April 1993;90(8):3710–4.
87. Sweeney HL. Developing Skeletal Muscle MRI/MRS as a biomarker for DMD therapeutic development - Imaging DMD Project [Internet]. 2014 [zitiert 25. April 2016]. Verfügbar unter: [http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/Session\\_8\\_-\\_Sweeney\\_b.pdf?docID=15384](http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/Session_8_-_Sweeney_b.pdf?docID=15384)
88. Merlini L, Sabatelli P. Improving clinical trial design for Duchenne muscular dystrophy. *BMC Neurol*. 2015;15:153.
89. Fischmann A, Hafner P, Gloor M, Schmid M, Klein A, Pohlman U, u. a. Quantitative MRI and loss of free ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol*. April 2013;260(4):969–74.
90. Forbes SC, Willcocks RJ, Triplett WT, Rooney WD, Lott DJ, Wang D-J, u. a. Magnetic resonance imaging and spectroscopy assessment of lower extremity skeletal muscles in boys with Duchenne muscular dystrophy: a multicenter cross sectional study. *PloS One*. 2014;9(9):e106435.
91. Kim HK, Serai S, Lindquist D, Merrow AC, Horn PS, Kim DH, u. a. Quantitative Skeletal Muscle MRI: Part 2, MR Spectroscopy and T2 Relaxation Time Mapping- Comparison Between Boys With Duchenne Muscular Dystrophy and Healthy Boys. *AJR Am J Roentgenol*. August 2015;205(2):W216-223.
92. Kole R, Leppert BJ. Targeting mRNA splicing as a potential treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Discov Med*. Juli 2012;14(74):59–69.
93. Buzin CH, Feng J, Yan J, Scaringe W, Liu Q, den Dunnen J, u. a. Mutation rates in the dystrophin gene: a hotspot of mutation at a CpG dinucleotide. *Hum Mutat*. Februar 2005;25(2):177–88.
94. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, Aoyagi AT, Kerr L, Bromberg MB, u. a. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A*. 30. April 2005;134(3):295–8.
95. Gahn C. Die Häufigkeiten der Mutationstypen und deren Verteilung im Dystrophin-Gen, The Frequency of the Mutation Types and their Distribution in the Dystrophin Gene. 2010 [zitiert 29. Oktober 2014]; Verfügbar unter: <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/frontdoor/index/index/docId/4797>
96. Grimm T, Kress W, Meng G, Müller CR. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis*. Dezember 2012;31(3):179–83.
97. Prior TW, Bartolo C, Pearl DK, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, u. a. Spectrum of small mutations in the dystrophin coding region. *Am J Hum Genet*. Juli 1995;57(1):22–33.

98. Mah JK, Selby K, Campbell C, Nadeau A, Tarnopolsky M, McCormick A, u. a. A population-based study of dystrophin mutations in Canada. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* Mai 2011;38(3):465–74.
99. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, u. a. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol.* September 2011;258(9):1610–23.
100. PTC Therapeutics. DMD Auswertung Fridrich-Baur-Institut 2014. Interner Report. 2014;
101. Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel-Calemard L, u. a. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat.* Juni 2009;30(6):934–45.
102. UMD-DMD France. The UMD-DMD France mutations database Search [Internet]. 2014 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: [http://umd.be/DMD/W\\_DMD/search.shtml](http://umd.be/DMD/W_DMD/search.shtml)
103. Cunniff C, Andrews J, Meaney FJ, Mathews KD, Matthews D, Ciafaloni E, u. a. Mutation analysis in a population-based cohort of boys with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol.* April 2009;24(4):425–30.
104. Torella A, Trimarco A, Blanco FDV, Cuomo A, Aurino S, Piluso G, u. a. One hundred twenty-one dystrophin point mutations detected from stored DNA samples by combinatorial denaturing high-performance liquid chromatography. *J Mol Diagn JMD.* Januar 2010;12(1):65–73.
105. IQWiG. G14-13 - Ataluren - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V - 2015-02-24\_Ataluren\_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf [Internet]. 2015 [zitiert 25. April 2016]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24\\_Ataluren\\_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24_Ataluren_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf)
106. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics.* Januar 1988;2(1):90–5.
107. de Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M, u. a. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* Juli 2005;60(7):558–63.
108. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* Dezember 1996;22(6):387–95.
109. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* November 2006;130(5):1441–7.
110. Shoshani T, Augarten A, Gazit E, Bashan N, Yahav Y, Rivlin Y, u. a. Association of a nonsense mutation (W1282X), the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel, with presentation of severe disease. *Am J Hum Genet.* Januar 1992;50(1):222–8.
111. The Cystic Fibrosis Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med.* 28. Oktober 1993;329(18):1308–13.

112. Pane M, Mazzone ES, Sormani MP, Messina S, Vita GL, Fanelli L, u. a. 6 Minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. *PloS One*. 2014;9(1).
113. Mirski KT, Crawford TO. Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: implication for early diagnosis. *J Pediatr*. November 2014;165(5):1008–10.
114. Nardes F, Araújo APQC, Ribeiro MG. Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr (Rio J)*. Februar 2012;88(1):6–16.
115. Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc JINS*. September 2008;14(5):853–61.
116. Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, Bonilla E, Rowland LP. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology*. Mai 1992;42(5):967–75.
117. Richards CS, Watkins SC, Hoffman EP, Schneider NR, Milsark IW, Katz KS, u. a. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. April 1990;46(4):672–81.
118. Imbornoni L, Price ET, Andrews J, Meaney FJ, Ciafaloni E, Cunniff C. Diagnostic and clinical characteristics of early-manifesting females with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Am J Med Genet A*. November 2014;164(11):2769–74.
119. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, u. a. Delayed Diagnosis in Duchenne Muscular Dystrophy: Data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr*. September 2009;155(3):380–5.
120. Kirschner J. Results of the CARE-NMD Questionnaire [Internet]. 2013 [zitiert 10. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.parentproject.cz/press/data/1-4kirschner-care-nmd-results.pdf>
121. van Ruiten HJA, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child*. Dezember 2014;99(12):1074–7.
122. Muskeldystrophie-Netzwerk e.V. (MD-NET). DIAGNOSE UND BEHANDLUNG DER MUSKELDYSTROPHIE DUCHENNE - Ratgeber für Familien. 2012; Verfügbar unter: [http://www.md-net.org/\\_dateien/Duchenne\\_Familienratgeber\\_2012.pdf](http://www.md-net.org/_dateien/Duchenne_Familienratgeber_2012.pdf)
123. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, Boitano LJ, Carter ER, Cwik VA, u. a. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest*. Dezember 2007;132(6):1977–86.
124. Birnkrant DJ. The American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Pediatrics*. Mai 2009;123 Suppl 4:S242-244.
125. Birnkrant DJ, Bushby KMD, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, u. a. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol*. August 2010;45(8):739–48.

126. Finder JD. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society statement, „respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy“. *Pediatrics*. Mai 2009;123 Suppl 4:S239-241.
127. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, u. a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. Februar 2010;9(2):177–89.
128. Bach JR, Martinez D, Saulat B. Duchenne muscular dystrophy: the effect of glucocorticoids on ventilator use and ambulation. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr*. August 2010;89(8):620–4.
129. Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. *Clin Rehabil*. August 2000;14(4):343–59.
130. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 19. Juni 2013;95(12):1057–61.
131. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, u. a. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 8. Mai 2007;68(19):1607–13.
132. Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, Henricson EK, Duong T, Hoffman EP, u. a. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*. 22. September 2015;85(12):1048–55.
133. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D’Amico A, u. a. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PloS One*. 2014;9(10):e108205.
134. Pane M, Fanelli L, Mazzone ES, Olivieri G, D’Amico A, Messina S, u. a. Benefits of glucocorticoids in non-ambulant boys/men with Duchenne muscular dystrophy: A multicentric longitudinal study using the Performance of Upper Limb test. *Neuromuscul Disord NMD*. Oktober 2015;25(10):749–53.
135. Angelini C, Pegoraro E, Turella E, Intino MT, Pini A, Costa C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve*. April 1994;17(4):386–91.
136. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis*. Mai 2012;31(1):9–15.
137. Yilmaz O, Karaduman A, Topaloğlu H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur J Neurol*. August 2004;11(8):541–4.
138. Kim S, Campbell KA, Fox DJ, Matthews DJ, Valdez R, MD STARnet. Corticosteroid Treatments in Males With Duchenne Muscular Dystrophy: Treatment Duration and Time to Loss of Ambulation. *J Child Neurol*. September 2015;30(10):1275–80.
139. DeSilva S, Drachman DB, Mellits D, Kuncl RW. Prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. Long-term benefit. *Arch Neurol*. August 1987;44(8):818–22.

140. Forst J, Forst R. Surgical treatment of Duchenne muscular dystrophy patients in Germany: the present situation. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis.* Mai 2012;31(1):21–3.
141. Rodillo EB, Fernandez-Bermejo E, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Prevention of rapidly progressive scoliosis in Duchenne muscular dystrophy by prolongation of walking with orthoses. *J Child Neurol.* Oktober 1988;3(4):269–74.
142. Dubow JS, Meyer JS. Corticosteroids in Duchenne Muscular Dystrophy—A Deflazacort Review | Touch Neurology | Independent Insight for Medical Specialists [Internet]. [zitiert 25. April 2016]. Verfügbar unter: <http://www.touchneurology.com/articles/corticosteroids-duchenne-muscular-dystrophy-deflazacort-review>
143. Schara U, Mortier J., Mortier W. Long-Term Steroid Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy-Positive Results versus Side Effects. *J Clin Neuromuscul Dis.* Juni 2001;2(4):179–83.
144. Rao S. Question 2: Do steroids prolong ambulation and improve quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy? *Arch Dis Child.* November 2012;97(11):1000–2.
145. Beenakker EAC, Fock JM, Van Tol MJ, Maurits NM, Koopman HM, Brouwer OF, u. a. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch Neurol.* Januar 2005;62(1):128–32.
146. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr.* Januar 2001;138(1):45–50.
147. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord NMD.* April 2006;16(4):249–55.
148. Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, u. a. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol.* April 1991;48(4):383–8.
149. Wong BLY, Christopher C. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal. *J Child Neurol.* März 2002;17(3):183–90.
150. Wang RT, Silverstein Fadlon CA, Ulm JW, Jankovic I, Eskin A, Lu A, u. a. Online self-report data for duchenne muscular dystrophy confirms natural history and can be used to assess for therapeutic benefits. *PLoS Curr.* 2014;6.
151. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* November 2005;84(11):843–50.
152. Parreira SLS, Resende MBD, Zanoteli E, Carvalho MS, Marie SK, Reed UC. Comparison of motor strength and function in patients with Duchenne muscular dystrophy with or without steroid therapy. *Arq Neuropsiquiatr.* Oktober 2010;68(5):683–8.
153. Mullender M, Blom N, De Kleuver M, Fock J, Hitters W, Horemans A, u. a. A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. *Scoliosis.* 2008;3:14.



154. Villanova M, Brancalion B, Mehta AD. Duchenne muscular dystrophy: life prolongation by noninvasive ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* Juli 2014;93(7):595–9.
155. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, u. a. The burden of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 5. August 2014;83(6):529–36.
156. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, Goldsmith CH, Zhu Z, DePauw S, u. a. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care.* Februar 2002;40(2):113–28.
157. Wei Y, Speechley K, Campbell C. Health-Related Quality of Life in Children with DuchenneMuscular Dystrophy: A Review. *J Neuromuscul Dis.* 2. September 2015;2(3):313–24.
158. Davis SE, Hynan LS, Limbers CA, Andersen CM, Greene MC, Varni JW, u. a. The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromuscul Dis.* März 2010;11(3):97–109.
159. Hendriksen JGM, Poysky JT, Schrans DGM, Schouten EGW, Aldenkamp AP, Vles JSH. Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. *J Pediatr Psychol.* Februar 2009;34(1):69–78.
160. Bann CM, Abresch RT, Biesecker B, Conway KC, Heatwole C, Peay H, u. a. Measuring quality of life in muscular dystrophy. *Neurology.* 10. März 2015;84(10):1034–42.
161. Messina S, Vita GL, Sframeli M, Mondello S, Mazzone E, D’Amico A, u. a. Health-related quality of life and functional changes in DMD: A 12-month longitudinal cohort study. *Neuromuscul Disord NMD.* März 2016;26(3):189–96.
162. Uzark K, King E, Cripe L, Spicer R, Sage J, Kinnett K, u. a. Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics.* Dezember 2012;130(6):e1559-1566.
163. Bendixen RM, Senesac C, Lott DJ, Vandenborne K. Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:43.
164. Kohler M, Clarenbach CF, Böni L, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Quality of life, physical disability, and respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Oktober 2005;172(8):1032–6.
165. Simon VA, Resende MBD, Simon MAVP, Zanoteli E, Reed UC. Duchenne muscular dystrophy: quality of life among 95 patients evaluated using the Life Satisfaction Index for Adolescents. *Arq Neuropsiquiatr.* Februar 2011;69(1):19–22.
166. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, u. a. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr.* 2013;5.
167. McDonald CM, McDonald DA, Bagley A, Sienko Thomas S, Buckon CE, Henricson E, u. a. Relationship between clinical outcome measures and parent proxy reports of health-related quality of life in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol.* September 2010;25(9):1130–44.

168. McDonald DGM, Kinali M, Gallagher AC, Mercuri E, Muntoni F, Roper H, u. a. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* Oktober 2002;44(10):695–8.
169. Vestergaard P, Glerup H, Steffensen BF, Rejnmark L, Rahbek J, Mosekilde L. Fracture risk in patients with muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *J Rehabil Med.* Juli 2001;33(4):150–5.
170. Pangalila RF, van den Bos GAM, Stam HJ, van Exel NJA, Brouwer WBF, Roebroek ME. Subjective caregiver burden of parents of adults with Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil.* 2012;34(12):988–96.
171. Bray P, Bundy AC, Ryan MM, North KN, Everett A. Health-related quality of life in boys with Duchenne muscular dystrophy: agreement between parents and their sons. *J Child Neurol.* Oktober 2010;25(10):1188–94.
172. de Moura MCDS, Wutzki HC, Voos MC, Resende MBD, Reed UC, Hasue RH. Is functional dependence of Duchenne muscular dystrophy patients determinant of the quality of life and burden of their caregivers? *Arq Neuropsiquiatr.* Januar 2015;73(1):52–7.
173. Goemans N, Klingels K, van den Hauwe M, Boons S, Verstraete L, Peeters C, u. a. Six-minute walk test: reference values and prediction equation in healthy boys aged 5 to 12 years. *PloS One.* 2013;8(12).
174. Goemans N, van den Hauwe M, Wilson R, van Impe A, Klingels K, Buyse G. Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute-walk-distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids. *Neuromuscul Disord NMD.* August 2013;23(8):618–23.
175. Henricson E, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, u. a. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve.* Juli 2013;48(1):55–67.
176. Hauser E, Toifl K, Mad A, Bittner R. The incidence of Duchenne muscular dystrophy in eastern Austria. The controversy regarding CK screening. *Wien Klin Wochenschr.* 1993;105(15):433–6.
177. D'Angelo MG, Berti M, Piccinini L, Romei M, Guglieri M, Bonato S, u. a. Gait pattern in Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture.* Januar 2009;29(1):36–41.
178. Doglio L, Pavan E, Pernigotti I, Petralia P, Frigo C, Minetti C. Early signs of gait deviation in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Phys Rehabil Med.* Dezember 2011;47(4):587–94.
179. Gaudreault N, Gravel D, Nadeau S, Houde S, Gagnon D. Gait patterns comparison of children with Duchenne muscular dystrophy to those of control subjects considering the effect of gait velocity. *Gait Posture.* Juli 2010;32(3):342–7.
180. Kaspar RW, Allen HD, Montanaro F. Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Am Acad Nurse Pract.* Mai 2009;21(5):241–9.

181. Fayssoil A, Nardi O, Orlikowski D, Annane D. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. *Heart Fail Rev.* Januar 2010;15(1):103–7.
182. Rodger S, Woods KL, Bladen CL, Stringer A, Vry J, Gramsch K, u. a. Adult care for Duchenne muscular dystrophy in the UK. *J Neurol.* März 2015;262(3):629–41.
183. Stromberg A, Darin N, Kroksmark AK, Tulinius M. S.P.31 What was the age and cause of death in patients with Duchenne muscular dystrophy in Sweden during 2000–2010? *Neuromuscul Disord.* 1. Oktober 2012;22(9):880–1.
184. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health.* August 2015;51(8):759–64.
185. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest.* Februar 2007;131(2):368–75.
186. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax.* Dezember 2005;60(12):1019–24.
187. Toussaint M, Steens M, Wasteels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *Eur Respir J.* September 2006;28(3):549–55.
188. Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, u. a. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord NMD.* Januar 2011;21(1):47–51.
189. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, u. a. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. August 2004;170(4):456–65.
190. Sejerson T, Bushby K, TREAT-NMD EU Network of Excellence. Standards of care for Duchenne muscular dystrophy: brief TREAT-NMD recommendations. *Adv Exp Med Biol.* 2009;652:13–21.
191. Kinnett K, Rodger S, Vroom E, Furlong P, Aartsma-Rus A, Bushby K. Imperatives for DUCHENNE MD: a Simplified Guide to Comprehensive Care for Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS Curr.* 2015;7.
192. Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dubé J, D’Arcy S, Bérubé D, u. a. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol.* März 2008;38(3):200–6.
193. Boland BJ, Silbert PL, Groover RV, Wollan PC, Silverstein MD. Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol.* Januar 1996;14(1):7–12.
194. Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, Ferlini A, Sejersen T, Mueller CR. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord NMD.* Juni 2010;20(6):422–7.
195. Müller CR, Grimm T, Bettecken T, Dworniczak B, Steinbach P. Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik der Muskeldystrophien Duchenne und Becker [Internet]. 2001 [zitiert 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <http://www.medgenetik.de/sonderdruck/1999-503.PDF>

196. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Arztgruppen-EBM Laborarzt [Internet]. 2016 [zitiert 28. April 2016]. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Laborarzt\\_20160401\\_V00.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Laborarzt_20160401_V00.pdf)
197. Mathews KD, Cunniff C, Kantamneni JR, Ciafaloni E, Miller T, Matthews D, u. a. Muscular Dystrophy Surveillance Tracking and Research Network (MD STARnet): case definition in surveillance for childhood-onset Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol.* September 2010;25(9):1098–102.
198. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, u. a. Compliance to Care Guidelines for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2(1):63–72.
199. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, Elfring G, u. a. Percent-predicted 6-minute walk distance in duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. *PLoS Curr.* 2012;4.
200. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, u. a. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* April 2010;41(4):500–10.
201. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, u. a. 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.* September 2013;48(3):343–56.
202. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, u. a. 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.* September 2013;48(3):357–68.
203. Pane M, Mazzone ES, Fanelli L, De Sanctis R, Bianco F, Sivo S, u. a. Reliability of the Performance of Upper Limb assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* März 2014;24(3):201–6.
204. Mayhew A, Mazzone ES, Eagle M, Duong T, Ash M, Decostre V, u. a. Development of the Performance of the Upper Limb module for Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* November 2013;55(11):1038–45.
205. Janssen MMHP, Bergsma A, Geurts ACH, de Groot IJM. Patterns of decline in upper limb function of boys and men with DMD: an international survey. *J Neurol.* Juli 2014;261(7):1269–88.
206. FDA. Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry - UCM450229.pdf [Internet]. 2015 [zitiert 28. April 2016]. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM450229.pdf>
207. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, u. a. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PloS One.* 2013;8(1).
208. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Juli 2002;166(1):111–7.
209. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, u. a. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for

- Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis.* November 2014;37(6):979–90.
210. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Mengel E, Guffon N, Valayannopoulos V, u. a. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab.* 6. September 2014;
211. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, u. a. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* August 2006;8(8):465–73.
212. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, u. a. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* Mai 2004;144(5):581–8.
213. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, u. a. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 21. März 2002;346(12):896–903.
214. EMA-CHMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis rev. 2 - WC500185161.pdf [Internet]. 2015 [zitiert 11. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500185161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf)
215. Clayton et al. Extrapolation of 6-minute walking distance to predict loss of ambulation with ataluren and placebo in nonsense-mutation Duchenne muscular dystrophy. 2016.
216. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, Cnaan A, McDonald CM, Viswanathan V, u. a. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2. August 2011;77(5):444–52.
217. De Los Angeles Beytia M, VRY J, KIRSCHNER J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myol.* Mai 2012;31(1):4–8.
218. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5-24 years - four states, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 16. Oktober 2009;58(40):1119–22.
219. Spurney C, Shimizu R, Morgenroth LP, Kolski H, Gordish-Dressman H, Clemens PR, u. a. Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* August 2014;50(2):250–6.
220. Rahbek J, Werge B, Madsen A, Marquardt J, Steffensen BF, Jeppesen J. Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatr Rehabil.* März 2005;8(1):17–28.
221. Steffensen BF, Lyager S, Werge B, Rahbek J, Mattsson E. Physical capacity in non-ambulatory people with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* September 2002;44(9):623–32.
222. Dreyer PS, Steffensen BF, Pedersen BD. Living with severe physical impairment, Duchenne's muscular dystrophy and home mechanical ventilation. *Int J Qual Stud Health Well-Being.* 2010;5.

223. Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr.* Mai 2007;150(5):474–8.
224. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol.* Juli 2001;43(7):497–501.
225. Perumal AR, Rajeswaran J, Nalini A. Neuropsychological profile of duchenne muscular dystrophy. *Appl Neuropsychol Child.* 2015;4(1):49–57.
226. Martini J, Voos MC, Hukuda ME, Resende MBD de, Caromano FA. Compensatory movements during functional activities in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* Januar 2014;72(1):5–11.
227. Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, Malkus EC, Schierbecker JR, Siener CA, u. a. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscul Disord NMD.* Juli 2013;23(7):529–39.
228. Vuillerot C, Girardot F, Payan C, Fermanian J, Iwaz J, De Lattre C, u. a. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol.* Januar 2010;52(1):60–5.
229. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, u. a. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Juni 2013;84(6):698–705.
230. Hoffmann E. Dystrophinopathies. In: *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling* [Internet]. Humana Press; 2006 [zitiert 7. November 2014]. S. 331–7. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-161-5\\_60](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-161-5_60)
231. Mayhew JE, Florence JM, Mayhew TP, Henricson EK, Leshner RT, McCarter RJ, u. a. Reliable surrogate outcome measures in multicenter clinical trials of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* Januar 2007;35(1):36–42.
232. Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, Mendell JR. Aminoglycoside-induced mutation suppression (stop codon readthrough) as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Ther Adv Neurol Disord.* November 2010;3(6):379–89.
233. Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Gentamicin - Ototoxicity in children [Internet]. 2008 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/subcommittee/2/gentamicin\\_rev.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/gentamicin_rev.pdf)
234. Steffensen BF, Jeppesen J, Werlauff U, Rahbek J. P.7.2 Natural history of a steroid naive DMD cohort. *Neuromuscul Disord.* Oktober 2013;23(9–10):773–4.
235. NICE. Final evaluation determination. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene [Internet]. 2016 [zitiert 2. Mai 2016]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-DUCHENNEMUSCULARDYSTROPHY/documents/final-evaluation-determination-document>
236. NICE. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation in the dystrophin gene [ID 428] [Internet]. 2016 [zitiert 2. Mai 2016].

- Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-DUCHENNEMUSCULARDYSTROPHY/documents/committee-papers-2>
237. Bushby KM, Thambyayah M, Gardner-Medwin D. Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet*. 27. April 1991;337(8748):1022–4.
  238. TREAT-NMD. Statistiken - DMD- und SMA-Patientenregister für Deutschland und Österreich [Internet]. 2013 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: <https://www.treat-nmd.de/register/general/statistics/index.de.html>
  239. GWS. Erhebung epidemiologischer Maß- und Kennzahlen für die Duchenne Muskeldystrophie [Internet]. 2013 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.aktionbenniundco.de/images/files/studies/Abschlussbericht\\_benni\\_co-neu.pdf](http://www.aktionbenniundco.de/images/files/studies/Abschlussbericht_benni_co-neu.pdf)
  240. Friedrich-Baur-Institut. Präzisierung der Schlüsselnummern G71.0 Muskeldystrophien durch Subkategorisierung. [Internet]. 2014 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/vorschlaege/vorschlaege2014/024-muskeldystrophien-walter.pdf>
  241. Rodger S, Lochmuller H, Tassoni A, Gramsch K, König K, Bushby K, u. a. The TREAT-NMD care and trial site registry: an online registry to facilitate clinical research for neuromuscular diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 23. Oktober 2013 [zitiert 26. September 2014];8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819466/>
  242. Friedrich-Baur-Institut. Anzahl der DMD / nmDMD im deutschen Register (TREAT-NMD). 2016.
  243. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. November 1998;53(11):949–52.
  244. Rahbek J, Steffensen BF, Bushby K, de Groot IJM. 206th ENMC International Workshop: Care for a novel group of patients - adults with Duchenne muscular dystrophy Naarden, The Netherlands, 23-25 May 2014. *Neuromuscul Disord NMD*. September 2015;25(9):727–38.
  245. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, James KA, Nabukera SK, Zamba GKD, u. a. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics*. März 2015;135(3):513–21.
  246. Greenberg CR, Rohringer M, Jacobs HK, Averill N, Nylén E, van Ommen GJ, u. a. Gene studies in newborn males with Duchenne muscular dystrophy detected by neonatal screening. *Lancet*. 20. August 1988;2(8608):425–7.
  247. Siciliano G, Tessa A, Renna M, Manca ML, Mancuso M, Murri L. Epidemiology of dystrophinopathies in North-West Tuscany: a molecular genetics-based revisit. *Clin Genet*. Juli 1999;56(1):51–8.
  248. Talkop U-A, Kahre T, Napa A, Talvik I, Sööt A, Piirsoo A, u. a. A descriptive epidemiological study of Duchenne muscular dystrophy in childhood in Estonia. *Eur J Paediatr Neurol EJPJ Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2003;7(5):221–6.
  249. Vignos PJ, Spencer GE, Archibald KC. Management of progressive muscular dystrophy in childhood. *JAMA*. 13. April 1963;184:89–96.

250. Fox DJ, Kumar A, West NA, DiRienzo AG, James KA, Oleszek J, u. a. Trends with corticosteroid use in males with Duchenne muscular dystrophy born 1982-2001. *J Child Neurol.* Januar 2015;30(1):21–6.
251. Pradhan S, Ghosh D, Srivastava NK, Kumar A, Mittal B, Pandey CM, u. a. Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy with imminent loss of ambulation. *J Neurol.* Oktober 2006;253(10):1309–16.
252. Insight Health. Gewichtsanalyse Translarna auf Basis des Patient tracker. 2016.
253. Matthews DJ, James KA, Miller LA, Pandya S, Campbell KA, Cialfoni E, u. a. Use of corticosteroids in a population-based cohort of boys with duchenne and becker muscular dystrophy. *J Child Neurol.* November 2010;25(11):1319–24.
254. Statistisches Bundesamt - destatis. Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS online, Tabelle 12411-0003 [Internet]. 2016 [zitiert 12. Mai 2016]. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=E6415A712360772473A846A2FE7D696E.tomcat\\_GO\\_1\\_3?operation=begriffsRecherche&suchanweisung\\_language=de&suchanweisung=12411-0003](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=E6415A712360772473A846A2FE7D696E.tomcat_GO_1_3?operation=begriffsRecherche&suchanweisung_language=de&suchanweisung=12411-0003)
255. Statistisches Bundesamt - destatis. Staat & Gesellschaft - Bevölkerungsvorausberechnung - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [Internet]. 2015 [zitiert 12. Mai 2016]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/AltersgruppenBis2060.html>
256. Statistisches Bundesamt - destatis. Vorausberechneter Bevölkerungsstand. Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - GENESIS online, Tabelle 12421-0002 [Internet]. 2016 [zitiert 12. Mai 2016]. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=76D530FB24E2E98C89869EC5DA02E50B.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=begriffsRecherche&suchanweisung\\_language=de&suchanweisung=12421-0002](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=76D530FB24E2E98C89869EC5DA02E50B.tomcat_GO_1_1?operation=begriffsRecherche&suchanweisung_language=de&suchanweisung=12421-0002)
257. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen und Faustformeln der Gesetzlichen Krankenversicherung [Internet]. 2016 [zitiert 12. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Maerz\\_2016.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2016.pdf)
267. PTC Therapeutics. Internes Modell zur Berechnung der Prävalenz der nmDMD. 2016
268. PTC Therapeutics. Internes Modell zur Berechnung der 5-Jahres Prävalenz der nmDMD. 2016



### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z.B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Translarna (ataluren)	Gehfähige Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	kontinuierlich	365	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die nmDMD stellt eine chronische Erkrankung dar, die einer Dauertherapie bedarf. Die Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht und sollte laut Fachinformation jeden Tag in 3 Dosen eingenommen werden (80). Die erste Dosis sollte morgens, die zweite Dosis mittags und die dritte Dosis abends eingenommen werden. Die empfohlenen Dosierungsintervalle betragen 6 Stunden zwischen der morgendlichen und mittäglichen Dosis, 6 Stunden zwischen der mittäglichen und der abendlichen Dosis und 12 Stunden zwischen der abendlichen Dosis und der ersten Dosis des nächsten Tages.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht morgens, 10 mg/kg Körpergewicht mittags und 20 mg/kg Körpergewicht abends (bei einer täglichen Gesamtdosis von 40 mg/kg Körpergewicht).

Translarna ist in Beuteln mit 125mg, 250mg und 1000mg erhältlich.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Translarna (ataluren)	Gehfähige Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Behandlung erfolgt täglich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Translarna (ataluren)	Gehfähige Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	365	Durchschnittlicher Patient in der Spanne zwischen 27-31 kg/Körpergewicht: 250mg + 250mg +625mg	1.125mg * 365 Tage

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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. IQWiG und G-BA sind in der ersten Bewertung zu Ataluren von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 33,12 kg (Gewichtsband 32-35 kg) ausgegangen (9,105). Das tatsächliche Körpergewicht der Patienten mit nmDMD, die seit der Markteinführung am 1. Dezember 2014 behandelt worden sind, liegt im Durchschnitt bei 30,1 kg, der Median liegt bei 27 kg, so dass für die Berechnung der Jahrestherapiekosten ein niedrigeres Gewichtsband von 27-31 kg herangezogen werden muss. Die Gewichtsinformation lässt sich empirisch über die verordneten Packungen pro Patient ermitteln, da die Packungsgrößenkombinationen eine eindeutige Zuordnung zu den in der Fachinformation vorgegebenen Gewichtsklassen ermöglicht.

Gewichtsbereich (kg)		Anzahl der Beutel								
		Morgens			Mittags			Abends		
		Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 1000 mg	Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 1000 mg	Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Abbildung 17: Dosierungsschema gemäß Fachinformation (80) zur Ermittlung des durchschnittlichen Gewichts der behandelten Patienten in Deutschland zwischen Dezember 2014 und Februar 2016

Die Auswertung der verordneten Packungen pro Patient zwischen Dezember 2014 und Februar 2016 ergibt folgendes Bild:

Tabelle 3-16: Auswertung der Anzahl der nmDMD Patienten in Deutschland 2015 (252)

Translarna	Anzahl Patienten nach Hochrechnung	Anzahl Packungen	durchschnittliche Anzahl Packungen pro Patient
Dez 14 - Feb 16	37	1.551	42

Tabelle 3-17: Auswertung der verordneten Packungen pro Patient zur Berechnung des Gewichts (252)

Translarna	Arith. Mittel	Median	Min.	Max.	1. Qu.	3. Qu.
Gewichtsbereich (kg)	30,1	27	17	62	24,25	34,5

In der Patient INSIGHTS Datenbank werden sämtliche Patienten ermittelt, die zwischen Dezember 2014 und Februar 2016 mindestens eine Verordnung Translarna (Ataluren) erhalten haben. Das Gewicht wird über die Kombination der Wirkstärken und Packungen pro Zeitraum ermittelt. Die Patienten werden anhand Ihrer Verordnungen einem Gewichtsbereich auf Basis der Dosierungstabelle der Fachinformation zu Translarna (s. Abbildung 17) eingeteilt. Die Berechnung der statistischen Kennzahlen (arithmetisches Mittel, Median, Quartile) erfolgt auf Basis des Durchschnitts der jeweiligen einzelnen Gewichtsbereiche. Das Minimum und Maximum wurden jeweils auf Basis des unteren resp. oberen Werts des Gewichtsbereichs ermittelt. Patienten unter 5 Jahren wurden bei der Bestimmung des Gewichtsbereichs ausgeschlossen, da außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes.

Anhand der vorliegenden Zahlen für insgesamt 36 Patienten (Ausschluss eines Patienten unter 5 Jahren) im Zeitraum zwischen dem 1. Dezember 2014 und dem 29. Februar 2016 ergibt sich ein durchschnittliches Körpergewicht der nmDMD Patienten in Deutschland in dem Gewichtsbereich zwischen 27-31 kg, das einem täglichen Verbrauch von 1.125 mg entspricht (252).

Die Angaben korrespondieren exakt mit den Gewichtsangaben der Studien PTC007 und PTC020. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Studie PTC020 Patienten erst ab einem Alter von 7 Jahren eingeschlossen worden sind, die Zulassung jedoch bereits eine Behandlung ab 5 Jahren erlaubt. Das Durchschnittsgewicht in der Studie PTC020 liegt entsprechend etwas höher als in der Studie PTC007, da die beiden jüngsten Jahrgänge mit dem niedrigsten Körpergewicht entsprechend der Einschlusskriterien nicht vertreten sind. Die Population der Studie PTC007 entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet, so dass hier von einer durch die Realität bestätigten Annahme über das Körpergewicht der nmDMD Patienten ausgegangen werden muss.

Die Vorgehensweise des IQWiG und G-BA, einen gewichteten Durchschnittswert zu verwenden, der sich an den Gewichtsdaten gesunder Kinder vergleichbaren Alters orientiert, erscheint nicht adäquat, da die körperliche Entwicklung und Anthropometrie von DMD Patienten stark unterschiedlich zu gesunden Jungen verläuft. DMD Patienten sind typischer Weise kleiner als gesunde Kinder allerdings mit einem im Vergleich höheren Body Mass Index (BMI). Dieser Effekt kann durch die Behandlung mit Kortikosteroiden verstärkt werden (33,84). Mit zunehmendem Verlust der Gehfähigkeit führt die Erkrankung zu körperlichen Veränderungen, die einen höheren BMI bei den DMD Patienten im Verhältnis zu gesunden

Kindern nach sich ziehen können (163). Dem entgegengesetzt wird beobachtet, dass ältere DMD Patienten wieder an Gewicht verlieren (33). Trotz des höheren BMI liegt das Körpergewicht der Patienten mit nmDMD aufgrund der Größe unterhalb des Gewichts vergleichbarer gesunder Jungen.

In der Indikation Duchenne Muskeldystrophie gibt es wenige „natural history studies“, die zu einer Schätzung des Körpergewichts herangezogen werden können. Der Placebo-Arm der PTC007 wird für die Nonsense-Mutationen in wissenschaftlichen Publikationen als Beispiel für den natürlichen Verlauf der Erkrankung verwendet (202). Das vom IQWiG verwendete Berechnungsmodell basiert auf dem durchschnittlichen Körpergewicht gesunder Jungen in den Altersklassen 5–16 Jahre, 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 (36). Die Altersgrenze von 16 Jahren entspricht der Altersgruppe, in der noch gehfähige Patienten in der Studie von McDonald erscheinen. Aus diesem Modell resultiert ein durchschnittliches Körpergewicht von 33,12 kg anstelle von 30,5 kg aus der für die Zulassung relevanten Phase 2b Studie PTC007. Als Konsequenz ergeben sich gleichzeitig höhere Jahrestherapiekosten für die GKV.

Die Untersuchungen von West et al. (2013) und Sarrazin et al. (2014) zeigen, dass die körperliche (und vielfach auch geistige) Entwicklung von Patienten mit DMD unterschiedlich zu gesunden Kindern verläuft (33,258). 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 (112).

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.

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 Studienpopulationen (PTC007 und PTC020) liegt und auch deutlich unterhalb der Schätzung des G-BA (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Körpergewicht von männlichen DMD Patienten, Alter 5-12 (258)

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
<b>Summe:</b>		<b>133</b>	<b>1</b>	<b>26,77</b>

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

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.

Anhand der Alters-Gewichtskurven zeigten West 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 deutlich wird, dass das Gewicht der Patienten gegenüber gesunden Kindern ansteigt. Der Verlust der Gefähigkeit wird allerdings in Deutschland mit durchschnittlich 10,9 Jahren angegeben, so dass der Anstieg des Körpergewichts unmittelbar mit dem progressiven Verlust der Gefähigkeit zusammenhängt (120). Obwohl also einige wenige nmDMD Kinder oberhalb von 12 Jahren noch gefährigt 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 PTC007, die Untersuchung von West 2013 und die empirische Analyse der Verordnungsdaten zeigen, dass Patienten mit nmDMD bzw. DMD kleiner und insgesamt leichter sind als gesunde Kinder.

Daten zum Körpergewicht von Patienten mit nmDMD liegen mit den beiden Zulassungsstudien vor. Die Gewichtsangaben entsprechen den empirischen Werten aus den Abrechnungsdaten, die sich über den Patient Tracker von Insight Health validieren lassen. Diese Angaben werden insbesondere durch die Studie von West et al. 2013 bestätigt. Für gefährigte Patienten zwischen 5 und 12 Jahren errechnet sich ein durchschnittliches Körpergewicht gefährigter DMD Patienten von 26,8 kg. Unter Einbezug auch älterer Kinder zwischen 13 und 16 Jahren, die noch gefährigt sind, könnte dieser Wert leicht ansteigen, so dass ein Gewichtsband zwischen 27-31kg als repräsentativ für die nmDMD Population angenommen werden muss. Dies führt zu einem mittleren Verbrauch von 1.125 mg Ataluren pro Tag.



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

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Translarna (ataluren)	125mg / 30 Beutel: 1.666,05 € 250mg / 30 Beutel: 3.274,78 € 1000mg / 30 Beutel: 12.927,17 €	1.572,40 € 3.089,26 € 12.190,40 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben basieren auf dem Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers entsprechend der Entscheidung der Schiedsstelle vom 25. Februar 2016 (259). Der Apothekenabgabepreis und die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurde entsprechend der Arzneimittelpreisverordnung berechnet (260). Der Apothekenrabatt beträgt im Jahr 2016 gemäß § 130 SGB V 1,77 Euro (261). Der Herstellerrabatt wurde nicht abgelöst. Translarna™ wurde im April 2016 aufgrund des unverhältnismäßig niedrigen Preises der Schiedsstellenentscheidung außer Vertriebsgesetz, so dass keine Angaben aus der Lauertaxe verfügbar sind. Eine Versorgung der Patienten ist aktuell nur über Importe gemäß § 73 Abs. 1 AMG aus dem europäischen Ausland möglich.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Translarna (ataluren)	Gefähigte Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Anwendung von Ataluren setzt die Durchführung eines Gentests zur Bestimmung des Mutationstypus voraus. Das IQWiG und der G-BA sehen diese Kosten als therapeutischen Standard an, so dass keine Kosten für zusätzliche Leistungen entstehen. Entsprechend dem G-

BA Beschluss vom 21. Mai 2015 werden keine Kosten für zusätzliche GKV Leistungen angegeben (9).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
entfällt	entfällt

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Fachinformation sieht ein regelmäßiges Monitoring bestimmter diagnostischer Parameter vor, die in Modul 3 der ersten Nutzenbewertung dargestellt worden sind. Der G-BA sieht in seinem Beschluss vom 21. Mai 2015 diese Leistungen als therapeutischen Standard an, die nicht als zusätzliche Kosten beziffert werden müssen (9).

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Translarna (ataluren)	Gehfähige Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt

Basierend auf den Ergebnissen der Nutzenbewertung und des G-BA Beschlusses vom 21. Mai 2015 entfällt die Position der zusätzlich notwendigen GKV Leistungen (9).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Translarna (ataluren)	Gehfähige Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	1mg = 0,35 € 27-31kg entsprechen (1*125mg + 4*250mg / Tag) = 169.474,85 € / Jahr	7.117.943,70 € (42 Patienten) 5.762.144,90 € (34 Patienten)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Jahrestherapiekosten für die GKV berechnen sich aus dem Ergebnis der Schiedsstellenentscheidung vom 25. Februar 2016. Nach dieser Entscheidung ergibt sich ein Preis pro mg Ataluren von 0,35 Euro. Bei einem durchschnittlichen Gewicht für die Population zwischen 27–31 kg betragen die Jahrestherapiekosten 169.474,85 Euro pro Patient. Bei einer angenommenen Prävalenz von 42 GKV Patienten in Deutschland betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt 7.117.943,70 Euro. Die Prävalenz wird zwischen 34 und 42 GKV Patienten geschätzt. Nimmt man diese Werte als untere und Grenze an, so liegen die Gesamtkosten für die GKV zwischen 5,8 – 7,1 Mio. Euro pro Jahr. Die Versorgung der Patienten aus dem europäischen Ausland orientiert sich an den Preisen, zu denen Ataluren im Ausland angeboten wird.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Patienten mit einer nmDMD existiert keine Behandlungsalternative und als Orphan Arzneimittel auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Ataluren stellt die erste gentherapeutische, krankheitsmodifizierende Therapie dar, die die Erkrankung ursächlich bekämpft.

Die Zulassung von Ataluren schränkt die Patientenpopulation auf gehfähige Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit einer Nonsense Mutation im Dystrophin Gen ein. Der pU erwartet aufgrund der Schwere der Erkrankung, die in allen Fällen zu frühzeitiger Behinderung und Rollstuhlabhängigkeit führt und mit einer deutlich verminderten Lebensqualität und Lebenserwartung verbunden ist, dass sich die Mehrzahl der Patienten bzw. alle Patienten für eine Therapie mit Ataluren entscheiden. In der Studie PTC007 hat ein Patient (unter der hohen, nicht zugelassenen Dosis Ataluren) die Therapie mit Ataluren abgebrochen, in der Studie PTC020 haben 5 Patienten von 115 Patienten die Therapie abgebrochen.

Ataluren wurde im April 2016 in Deutschland außer Vertrieb gesetzt. Daher kann die Versorgung der Patienten derzeit nur über Einzelimporte aus dem europäischen Ausland sichergestellt werden, die patientenindividuell beantragt und genehmigt werden müssen. Bei einer Wiedereinführung kann davon ausgegangen werden, dass alle Patienten der Zielpopulation diese innovative therapeutische Option weiterhin nutzen werden.

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

Die Jahrestherapiekosten hängen ab von der Prävalenz, dem Durchschnittsgewicht und dem Preis des Arzneimittels. Die Prävalenz wird in den nächsten Jahren weitgehend stabil bleiben. Allerdings ist unter Therapie mit Ataluren aufgrund der krankheitsmodifizierenden Wirkung eine Verlängerung der Gehfähigkeit zu erwarten. Diese Effekte können derzeit nur modelliert werden und reichen von 2 Jahren bis zu 12 Jahren. Insofern sind Änderungen der Prävalenz aufgrund der überzeugenden Studienergebnisse nicht auszuschließen. Bereits die Verlängerung der Gehfähigkeit um nur 1 Jahr würde die Prävalenz um 10 Patienten pro Jahr bis zum Jahr 2021 steigen lassen.

Unabhängig vom Vertriebsstatus ist davon auszugehen, dass die nmDMD Patienten weiterhin Translarna™ als einzige krankheitsmodifizierende Therapie nachfragen werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer systematischen Recherche und Synopse der Evidenz in Kombination mit einer Handrecherche.

Des Weiteren wurden veröffentlichte Unterlagen der EMA, des Statistischen Bundesamtes und des GKV-Spitzenverbands verwendet. Die Ergebnisse des Beratungsgespräches mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sind in die Darstellungen und Berechnungen eingeflossen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

9. 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 [Internet]. 2015 [zitiert 22. April 2016]. Verfügbar unter: <https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=c22ef96cc0>

- 76ab2264484e256b670dc3&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\_search\_list.selected=a42cb85969b03945&fts\_search\_list.destHistoryId=82344
33. 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 EJPJ Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* Januar 2014;18(1):38–44.
36. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, u. a. 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.* Juli 2013;48(1):32–54.
80. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
84. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, u. a. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* Oktober 1995;74(5 Suppl):S70-92.
105. IQWiG. G14-13 - Ataluren - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V - 2015-02-24\_Ataluren\_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf [Internet]. 2015 [zitiert 25. April 2016]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24\\_Ataluren\\_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24_Ataluren_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf)
112. Pane M, Mazzone ES, Sormani MP, Messina S, Vita GL, Fanelli L, u. a. 6 Minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. *PLoS One.* 2014;9(1).
120. Kirschner J. Results of the CARE-NMD Questionnaire [Internet]. 2013 [zitiert 10. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.parentproject.cz/press/data/1-4kirschner-care-nmd-results.pdf>
163. Bendixen RM, Senesac C, Lott DJ, Vandenborne K. Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:43.
202. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, u. a. 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.* September 2013;48(3):357–68.
252. Insight Health. Gewichtsanalyse Translarna auf Basis des Patient tracker. 2016.
258. West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, Andrews J, Meaney FJ, Oleszek J, u. a. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr.* Dezember 2013;163(6):1759–1763.e1.
259. Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V. Schiedsspruch Translarna (Ataluren) Verfahren 130b-SSt. 16-15.
260. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. AMPPreisV - Arzneimittelpreisverordnung [Internet]. 2014 [zitiert 11. Mai 2016]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>



261. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. SGB 5 [Internet]. 2014 [zitiert 10. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_130a.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130a.html)

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich insbesondere hinsichtlich der Gendiagnostik der zu behandelnden nmDMD Patienten. Voraussetzung für die Behandlung mit Ataluren ist die bestätigte Diagnose einer Nonsense Mutation.

Darüber hinaus sollte die Behandlung mit Translarna nur durch Fachärzte initiiert werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Duchenne/Becker-Muskeldystrophie haben. (262)

Die Zusammenfassenden Merkmale des Arzneimittels geben folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

a. Patienten, die keine Nonsense-Mutation haben

Im Rahmen der zugrundeliegenden Erkrankung müssen die Patienten eine Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen aufweisen, die durch Gentest nachgewiesen wurde. Patienten, die keine Nonsense-Mutation aufweisen, sollten kein Ataluren erhalten.

b. Leber- und Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden.

c. Veränderungen beim Lipidprofil

Da bei einigen Patienten in klinischen Studien Veränderungen beim Lipidprofil beobachtet wurden (erhöhte Werte für Triglyzeride und Cholesterin), wird empfohlen, die Cholesterin-,

LDL-, HDL und Triglyzeridspiegel bei nmDMD-Patienten, die Ataluren erhalten, jährlich oder je nach klinischem Status des Patienten häufiger zu bestimmen.

d. Hypertonie bei gleichzeitiger Anwendung von systemischen Kortikosteroiden

Da bei gleichzeitiger Anwendung von systemischen Kortikosteroiden bei einigen Patienten in klinischen Studien Hypertonie beobachtet wurde, wird empfohlen, bei nmDMD-Patienten, die Ataluren gleichzeitig mit Kortikosteroiden erhalten, alle 6 Monate oder je nach klinischem Status des Patienten häufiger den systolischen und diastolischen Blutdruck in Ruhe zu messen.

e. Überwachung der Nierenfunktion

Da in der kontrollierten nmDMD-Studie geringfügig erhöhte mittlere Werte für Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen, BUN) und Cystatin C beobachtet wurden, wird empfohlen, bei nmDMD-Patienten, die Ataluren erhalten, alle 6 bis 12 Monate oder je nach klinischem Status des Patienten häufiger die Werte für Serumkreatinin, BUN und Cystatin C zu bestimmen.

f. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Vorsicht ist geboten, wenn Ataluren gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die UGT1A9-Substrate bzw. -Induktoren, BCRP-Inhibitoren oder OAT1-, OAT3- oder OATP1B3-Substrate sind (siehe Abschnitt 4.5).

g. Aminoglykoside

Es wurde für Aminoglykoside nachgewiesen, dass sie die Durchleeseaktivität von Ataluren in vitro reduzieren. Zudem hat sich gezeigt, dass Ataluren die Nephrotoxizität intravenöser Aminoglykoside erhöht. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ataluren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3). Da nicht bekannt ist, durch welchen Mechanismus Ataluren die Nephrotoxizität intravenöser Aminoglykoside erhöht, wird die gleichzeitige Anwendung von anderen nephrotoxischen Arzneimitteln und Ataluren nicht empfohlen. Falls dies nicht vermieden werden kann (z. B. Vancomycin zur Behandlung von MRSA), wird eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion angeraten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Entfällt.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Annex IIB: Abschnitt 4.2 des Anhang I der Zusammenfassenden Merkmale des Arzneimittels

Die Behandlung mit Translarna sollte nur durch Fachärzte initiiert werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Duchenne/Becker-Muskeldystrophie haben.

#### Dosierung

Ataluren sollte jeden Tag in 3 Dosen eingenommen werden.

Die erste Dosis sollte morgens, die zweite Dosis mittags und die dritte Dosis abends eingenommen werden. Die empfohlenen Dosierungsintervalle betragen 6 Stunden zwischen der morgendlichen und mittäglichen Dosis, 6 Stunden zwischen der mittäglichen und der abendlichen Dosis und 12 Stunden zwischen der abendlichen Dosis und der ersten Dosis des nächsten Tages. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht morgens, 10 mg/kg Körpergewicht mittags und 20 mg/kg Körpergewicht abends (bei einer täglichen Gesamtdosis von 40 mg/kg Körpergewicht). Translarna ist in Beuteln mit 125 mg, 250 mg oder 1000 mg erhältlich. Die folgende Tabelle gemäß Abbildung 17 enthält Informationen darüber, welche Stärke(n) bei der Zubereitung der empfohlenen Dosis nach Körpergewichtsbereich zu verwenden sind.

#### Verspätete oder versäumte Dosis

Wenn es bei der Einnahme von Ataluren zu einer Verspätung von weniger als 3 Stunden bei der morgendlichen oder mittäglichen Dosis oder weniger als 6 Stunden bei der abendlichen Dosis kommt, sollten die nachfolgenden Dosen planmäßig eingenommen werden. Bei einer Verspätung der morgendlichen oder mittäglichen Dosis um mehr als 3 Stunden bzw. der abendlichen Dosis um mehr als 6 Stunden sollte die Dosis ausgelassen und der normale Dosisplan fortgeführt werden. Wird eine Dosis versäumt, sollte keine doppelte oder zusätzliche Dosis eingenommen werden. Es ist wichtig, die richtige Dosis einzunehmen. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Dosis hinaus kann die Wirkung mindern.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ataluren bei Patienten ab 65 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. (Siehe Abschnitt 5.2)

##### Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ataluren bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ataluren bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Translarna sollte in Flüssigkeit oder halbfester Nahrung zu einer Suspension gemischt und anschließend eingenommen werden. Die Beutel sollten erst geöffnet werden, wenn die Dosis zubereitet wird. Der vollständige Inhalt jedes einzelnen Beutels sollte mit mindestens 30 ml Flüssigkeit (Wasser, Milch, Fruchtsaft) oder 3 Esslöffeln halbfester Nahrung (Joghurt oder Apfelmus) gemischt werden. Die zubereitete Dosis sollte vor der Einnahme gut vermischt werden. Die Menge der Flüssigkeit oder halbfester Nahrung kann je nach Vorlieben des Patienten erhöht werden. Die Dosis ist vollständig einzunehmen.

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

Entfällt.

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

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

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur hinsichtlich der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher

erläutert wird (263). Die Überprüfung der Zulassung aufgrund der Daten der Studie PTC020 findet aktuell seitens der EMA statt.

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

Entfällt.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

#### **Zusammenfassung des „Risk Management Plan (RMP)“ für Translarna (ataluren) (264)**

#### **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS (262)**

##### Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

## E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen (265):

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Beschreibung	Fällig am
Der Abschluss einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen 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)	Vorlage des Abschlussberichts: Bis 4. Quartal 2015

(262,266)

Die Studie PTC124-GD-020-DMD wurde abgeschlossen und fristgerecht eingereicht.

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

Entfällt.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Keine.

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

Entfällt.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Regelungen ergeben sich aus den Anforderungen der European Medicines Agency und sind in den Zusammenfassenden Merkmalen des Arzneimittels sowie im European Public Assessment Report beschrieben.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

262. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
263. EMA-CHMP. Translarna (ataluren), Assessment report for initial marketing authorisation application, EMA/369266/2014 [Internet]. 2014 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002720/WC500171816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf)
264. EMA-CHMP. Summary of the risk management plan (RMP) for Translarna (ataluren) [Internet]. 2014 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002720/WC500167551.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002720/WC500167551.pdf)
265. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer

Europäischen Arzneimittel-Agentur [Internet]. 2004 [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605>

266. PTC Therapeutics. Phase 3 Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2013 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826487?term=ataluren&rank=3>