

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):**

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

Vom 21. Mai 2015

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>7</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>9</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### Ausmaß des Zusatznutzens

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

---

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

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

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

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

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

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

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

#### Begründung:

#### **Mortalität**

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

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

#### **Morbidität**

##### *Veränderung im 6-Minuten-Gehtest*

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

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

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

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

#### *Veränderung der proximalen Muskelfunktion*

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

#### *Veränderung der Häufigkeit von Stürzen*

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

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

### **Lebensqualität**

---

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

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde das Generic Core Scales-Paket des PedsQL Inventory mit den Domänen physikalische, emotionale, soziale und schulische Funktion verwendet. Es handelt sich um ein ausreichend validiertes generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern mit chronischen Erkrankungen<sup>3</sup>. Ergänzend zum PedsQL wurde das PedsQL-Fatigue-Instrument eingesetzt.

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

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

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

## **Nebenwirkungen**

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

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

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

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

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

---

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

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

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

## **Befristung**

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

Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, die Ergebnisse einer noch laufenden Phase III Studie im Anwendungsgebiet vorzulegen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Bestätigungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ataluren 10, 10, 20 mg/kg bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation (Studie PTC124-GD-020-DMD). Der Abschluss dieser Studie ist für das Ende des Jahres 2015 geplant<sup>4</sup>.

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Translarna<sup>®</sup> zur Prüfung vorzulegen<sup>4</sup>, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist von 6 Monaten nach dem Abschluss der von der EMA geforderten klinischen Untersuchung als angemessen erachtet.

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

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

---

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

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

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

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

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

## 2.4 Therapiekosten

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

Zur Ermittlung des Verbrauchs wird auf allgemeine Angaben zum Körpergewicht zurückgegriffen. Dabei wird das durchschnittliche Körpergewicht der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von 5 bis 16 Jahren<sup>8</sup> mit dem Anteil der gehfähigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe aus der Studie von McDonald et al. 2013<sup>9</sup> gewichtet. Es errechnet sich ein durchschnittliches Körpergewicht von 33,12 kg unter Berücksichtigung der abnehmenden Gehfähigkeit mit zunehmendem Alter (IQWiG G14-13).

### Kosten der Arzneimittel:

---

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

<sup>6</sup> Modul 3a

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

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

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

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

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

### 3. Bürokratiekosten

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

### 4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 30. März 2015 statt.

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

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

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

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	31. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2015 21. April 2015 5. Mai 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Mai 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken