

# 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  
(Ablauf Befristung)**

Vom 1. Dezember 2016

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	9
4. Verfahrensablauf .....	9

## 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 Apotheken-Verkaufspreisen 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

Ataluren als Wirkstoff des Arzneimittels Translarna™ wurde erstmals am 1. Dezember 2014 in den Verkehr gebracht. In seiner Sitzung am 15. Juni 2015 hatte der G-BA über die Nutzenbewertung von Ataluren gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 1. Juni 2016 befristet.

Am 1. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ataluren beim G-BA eingereicht.

Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie 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 1. September 2016 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 G16-05) 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

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ataluren wie folgt bewertet:

Für gehfähige Patienten im Alter ab 5 Jahren mit nMDMD liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Begründung:

Die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten der Phase-III-Studie PTC124-GD-020-DMD (Studie 020) und der Phase II Studie PTC124-GD-007-DMD (Studie 007).

In der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Studie 020 wurden Patienten stratifiziert für die Faktoren Alter, Dauer der Einnahme von Kortikosteroiden und Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zu Baseline eingeschlossen und für 48 Wochen behandelt. Einschlusskriterien waren u.a. 6MWT von  $\geq 150$  m und  $\leq 80$  % des Normalwertes für Alter und Größe und eine seit 3 Monaten vor Studieneinschluss stabile systemische Kortikosteroidtherapie. Die Studienpopulation umfasste eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes.

Im Interventionsarm wurde eine zulassungsentsprechende tägliche Gesamtdosis von 40 mg/kg Körpergewicht (KG) Ataluren, aufgeteilt auf drei Dosen, eingesetzt.

Die Wirksamkeitsendpunkte waren Verbesserung 6MWT, Zeit bis zu einer 10%-Verschlechterung 6MWT, proximale Muskelfunktion, gemessen als Änderung der Timed Function Tests (TFT) 10 m laufen /gehen, 4 Treppenstufen hinauf- bzw. herabzusteigen, körperliche Funktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) sowie Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen wurden u.a. für die folgenden Endpunkte präspezifiziert: 6MWT bei Randomisierung ( $\geq 350$  m /  $< 350$  m), 6MWT zu Baseline ( $< 300$  m,  $\geq 300$  bis  $< 400$  m,  $\geq 400$  m), Dauer der Kortikosteroidbehandlung vor Baseline ( $\geq 6$  Monate bis  $< 12$  Monate /  $\geq 12$  Monate) und Altersgruppe ( $< 9$  /  $\geq 9$  Jahre).

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Studie 007 für die Nutzenbewertung herangezogen. In dieser multizentrischen, dreiarmigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Studie wurden Patienten stratifiziert für die Faktoren Alter, Einnahme von Kortikosteroiden und 6MWT zu Baseline eingeschlossen und für 48 Wochen behandelt.

Einschlusskriterien waren u.a. 6MWT von  $\geq 75$  m, Ausschlusskriterien u.a. der Beginn oder die nicht adaptive (z.B. Dosisanpassung aufgrund von Wachstum oder Gewichtszunahme) Änderung einer Kortikosteroidbehandlung.

Im relevanten Interventionsarm wurde eine zulassungsentsprechende tägliche Gesamtdosis von 40 mg/kg Körpergewicht (KG) Ataluren, aufgeteilt auf drei Dosen, eingesetzt.

Die Wirksamkeitsendpunkte waren u.a. Verbesserung der 6MWT, Zeit bis zu einer 10%-Verschlechterung 6MWT, TFTs, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) sowie Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen wurden u.a. für die folgenden Endpunkte präspezifiziert: Alter ( $< 9$  /  $\geq 9$  Jahre), 6MWT ( $\geq 350$  /  $< 350$  m), Kortikosteroide zu Baseline (ja / nein) und Altersverteilung (5-6, 7-8, 9-11,  $\geq 12$  Jahre).

Subgruppenanalysen für den Endpunkt 6MWT zu Baseline ( $< 300$  m,  $\geq 300$  bis  $< 400$  m,  $\geq 400$  m) liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotential wird für die Studien 007 und 020 als niedrig eingeschätzt.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden zusätzlich Metaanalysen der beiden Studien vorgelegt. Diese Metaanalysen basierten zwar auf patientenindividuellen Daten, sind jedoch nur eingeschränkt zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet, da es fraglich ist, ob die beiden Studienpopulationen ausreichend ähnlich sind. In

der Studie 007 ist nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten in der Phase des rasch progredienten Verlustes der Gehfähigkeit, der sogenannten „ambulatory decline phase“ (ADP). Die Population der Studie 020 umfasst jedoch aufgrund ihrer Einschlusskriterien ausschließlich Patienten in der ADP. Da sich also der Anteil von Patienten in der ADP zwischen den beiden Studien unterscheidet, sind diese Studien nicht in Gänze in einer Metaanalyse auswertbar.

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer für unter anderem die Subgruppe von Patienten mit  $\geq 300$  bis  $< 400$  m 6MWT (bei Baseline) eine metaanalytische Auswertung vorgelegt. Diese Subgruppe ist eine Teilpopulation des gesamten Anwendungsgebiets (in Studie 007 waren es bei Baseline 39,6% und bei Studie 020 43,4%). Daher kann diese Metaanalyse für diese Teilpopulation unterstützend für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen fügen keine zur Beurteilung der Angemessenheit der Metaanalyse geeigneten Daten hinzu.

### Mortalität

In der Studie 020 ebenso wie in der Studie 007 sind keine Todesfälle aufgetreten. Aufgrund der Mortalität ist keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens möglich.

### Morbidität

#### *Veränderung der 6MWT*

Der 6-Minuten-Gehtest untersucht standardisiert die Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können. Der Endpunkt 6MWT ist bei der Duchenne-Muskeldystrophie patientenrelevant. Die Operationalisierung der Messung der Gehstrecke wird in den vorliegenden Studien als valide eingeschätzt. Die Validität der im Dossier gewählten Relevanzschwelle von 30 m ist nicht abschließend zu bewerten.

In Studie 020 zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von  $\geq 300$  bis  $< 400$  Meter eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der Wegstrecke; die Differenz von Placebo- und Ataluren-Gruppe liegt bei 42,89 Meter (95%-KI 11,75 m bis 74,03 m;  $p=0,007$ ). Das untere Konfidenzintervall lag somit unterhalb der im Dossier vorgegebenen Relevanzschwelle von 30 Metern.

In Studie 007 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied der 6MWT für die Gesamtpopulation. Für die Subpopulation der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von  $\geq 300$  bis  $< 400$  Meter lag keine gesonderte Auswertung vor.

In der Metaanalyse der Subpopulation der Patienten mit einer 6MWT von  $\geq 300$  bis  $< 400$  Meter zu Baseline wurde eine statistisch signifikant geringere Abnahme im Studienzeitraum gefunden.

In Studie 020 zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten mit 6MWT zu Baseline von  $< 300$  Metern eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der „Zeit bis zur mind. 10% Verschlechterung 6MWT“. Im Median dauert es in der Placebogruppe 56 Tage und in der Interventionsgruppe 164 Tage (HR 0,48 [95%-KI 0,24 m bis 0,93 m]  $p = 0,031$ ).

In der Studie 007 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (HR 0,52 [95%-KI 0,28 bis 0,966]  $p = 0,039$ ), nicht aber für die ebenfalls erhobene Zeit bis 10 % Verbesserung der 6MWT.

Der Anteil der Patienten mit  $\geq 10\%$  Verschlechterung der 6MWT war in der Studie 007 für Ataluren mit 43,9 % signifikant höher als für Placebo mit 26,3 %, in der Studie 020 unterschieden sich diese Anteile mit 45,6 % bzw 43,0 % nur geringfügig und nicht signifikant. Für den nur in Studie 007 gemessenen Anteil der Patienten mit  $\geq 10\%$  Verbesserung war der Unterschied von 10,5 % für Placebo und 21,1 % für Ataluren nicht signifikant.

In der Metaanalyse der Subpopulation der Patienten mit 6MWT zu Baseline von  $\geq 300$  bis  $< 400$  Meter wurde für den Endpunkt Zeit bis mindestens 10% Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

#### *Timed Function Test (TFT)*

Für die Erfassung einer Änderung in der proximalen Muskelfunktion (timed function test = TFT) zu Woche 48 wurden folgende Endpunkte erhoben:

#### *Benötigte Zeit 10 m zu laufen/gehen*

In den Studien 007 und 020 wurde keine statistisch signifikante Änderung der benötigten Zeit 10 m zu laufen/gehen gefunden.

In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline  $\geq 300$  bis  $< 400$  Meter für Ataluren eine statistisch signifikante geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 10 m zu laufen/gehen gefunden.

#### *Zeit 4 Treppenstufen hinaufzusteigen*

Weder in der Studie 020, noch in der Studie 007, wurde für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Änderung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinaufzusteigen gefunden.

In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline  $\geq 300$  bis  $< 400$  Meter für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinaufzusteigen gefunden.

#### *Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen*

In der Studie 020, nicht aber in der Studie 007, wurde für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen gefunden.

In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline  $\geq 300$  bis  $< 400$  Meter für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen gefunden.

Für keinen Morbiditätsendpunkt zeigten sich in beiden Studien für die Gesamtpopulation konsistente statistisch signifikante Ergebnisse, weiterhin waren die Ergebnisse des ausschließlich in Studie 007 erhobenen Endpunkts „Aufstehen aus Rückenlage“ nicht signifikant. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zur Morbidität wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingeschätzt.

#### Lebensqualität

In Studie 020 wurde die Lebensqualität mit dem Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) erfasst. Es konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Für die Studie 007 liegen keine Ergebnisse für die Messung der Lebensqualität mit dem PODCI vor, die dort erhobenen Messwerte mit dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zur Lebensqualität ist keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens möglich.

### 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).

In der Studie 020 war das Nebenwirkungsprofil zwischen der Ataluren- und der Placebogruppe vergleichbar. Der Anteil von Patienten mit SUE sowie der Anteil mit schweren und lebensbedrohlichen UE unterschied sich nur geringfügig zwischen Ataluren und Placebogruppe. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nicht auf, es gab keine Todesfälle. Die häufigsten der nach SOC/ PT klassifizierten UE für die Placebo- bzw. die Atalurengruppe waren Infektionen (43,5 % vs. 54,8 %) oder betrafen den Gastrointestinaltrakt (41,7 % vs. 45,2 %). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen unterschied sich nur geringfügig zwischen den Gruppen.

Es liegen keine Studien an Patienten mit renaler oder hepatischer Funktionseinschränkung vor. Da Ataluren über diese Organe ausgeschieden wird, kann es zur Akkumulation von Wirkstoff und Abbauprodukten kommen, wenn entsprechende Funktionseinschränkungen vorliegen. Für renale oder hepatische Funktionsstörungen zeigte sich ein höherer Anteil für die Atalurengruppe (13,0 % für Ataluren vs. 7,8 % für Placebo)

In der Studie 007 unterschied sich der Anteil von Patienten mit SUE nur geringfügig zwischen Ataluren und Placebogruppe. 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 %) und Diarrhö (24,6 % vs. 19,3 %). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen unterschied sich nur geringfügig zwischen den Gruppen.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens möglich.

### Fazit

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 moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da neben den positiven Ergebnissen der bereits bewerteten Studie 007 in der nach Ablauf der Befristung vorgelegten Studie eine geringe Verbesserung in der „Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen“ und für jeweils eine Subgruppe in der „Gehstrecke im 6MWT“ sowie „Zeit bis zur 10 % Verschlechterung der 6MWT“ erreicht werden. Die Ergebnisse zur Lebensqualität und Nebenwirkungen lassen keine Aussage zur Quantifizierung des Zusatznutzens zu.

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

Die Angaben basieren auf der Inzidenz der DMD, ermittelt aufgrund von Angaben aus Neugeborenen-Screening-Programmen mehrerer Länder (u.a. Österreich, Großbritannien) und der Altersverteilung der DMD Patienten. Der Anteil gehfähiger Patienten im Alter über 5 Jahren wurde aufgrund von Studienergebnissen von Patienten mit oder ohne Kortikosteroid-Behandlung ermittelt. Zusammen mit dem aus Registerstudien stammenden Anteil von nMDMD an allen DMD Genotypen und dem Anteil der GKV Patienten ergibt sich eine Zielpopulation von ca. 30 bis 40 Patienten. Diese Zahlen unterscheiden sich aufgrund der Veränderung der Methodik der Berechnung und der zugrundeliegenden Faktoren (Prävalenz, Anteil gehfähiger Patienten, Altersverteilung der DMD Patienten) von denen des Beschlusses vom 21. Mai 2015.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Translarna™ (Wirkstoff: Ataluren) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Oktober 2016: [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

Grundsätzlich basieren die Therapiekosten auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe.

Allerdings kann die Kostenberechnung zum jetzigen Zeitpunkt nicht auf die Angaben der Lauer-Taxe zurückgreifen, da der pharmazeutische Unternehmer das Fertigarzneimittel Translarna™ (Wirkstoff Ataluren) zum 1. April 2016 vom Markt genommen hat. Zu Ataluren wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.

Da zum jetzigen Zeitpunkt kein Preis öffentlich zugänglich ist, wird hier die Herleitung der Kosten dargestellt, jedoch ohne Angabe eines Preises.

#### Behandlungsdauer:

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

### Verbrauch:

Für die Ermittlung des Körpergewichts: der pharmazeutische Unternehmer legte weder im Dossier noch in der Literatur der Stellungnahme belastbare Evidenz für ein durchschnittlich geringeres Körpergewicht von Jungen mit nMDMD im Vergleich mit gesunden Jungen in der entsprechenden Altersspanne vor. Daher wird zur Ermittlung des Verbrauchs auf allgemeine Angaben zum Körpergewicht zurückgegriffen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Beutel)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ataluren	125 mg	30	1095 (Beutel à 125 mg) + 1460 (Beutel à 250 mg) <sup>2</sup>
Ataluren	250 mg	30	

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ataluren 125 mg	Keine Angabe	Keine Angabe
Ataluren 250 mg	Keine Angabe	Keine Angabe

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Entfällt

### **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**

Am 1. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO Nummer 5, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ataluren beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des

---

<sup>2</sup> Verbrauch für Körpergewicht (KG) 33,12 kg, entsprechend der Dosierungstabelle der Fachinformation für 32 – 35 kg/KG:KG. Durchschnitt der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von 5 bis 16 Jahren (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) gewichtet mit dem Anteil der gefähigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe.

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 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2016 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 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2016 01. November 2016 16. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken