

## **Ataluren**

Beschluss vom: 1. Dezember 2016  
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2016  
BAnz AT 22.12.2016 B4

gültig bis: unbefristet

### **Anwendungsgebiet:**

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

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

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Ataluren ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Geringer Zusatznutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie PTC124-GD-020-DMD (020) und PTC124-GD-007-DMD(007)):**

<b>Mortalität (48 Wochen)</b>					
Es traten in Studie 007 bzw. in Studie 020 keine Todesfälle im Studienzeitraum auf					
<b>Morbidität</b>					
<b>Studie 020</b>					
<b>Endpunkt-kategorie Endpunkt</b>	<b>Placebo (N=114)</b>		<b>Ataluren (N=114)</b>		<b>LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert</b>
<b>Gehstrecke 6MWT<sup>a</sup> (Meter)</b>	<b>BL</b>	<b>W 48</b>	<b>BL</b>	<b>W 48</b>	
Absolute Veränderung <sup>b</sup>	363,5	306,5	365,2	326,3	n.a.
	AD: -57,6		AD: -42,2		
Veränderung im Gruppenvergleich					12,98 <sup>c</sup> [-7,44; 33,39] p = 0,213
Subgruppenanalyse					
BL < 300	233,5	96,8	256,9	129,2	-7,71 [-54,93; 39,51] p = 0,749
	N = 21		N = 24		
BL ≥ 300 bis < 400	354,5	278,0	356,7	328,9	AD <sup>b</sup> = 48,7 42,89 [11,75; 74,03] p = 0,007
	N = 52 AD <sup>b</sup> = -76,5		N = 47 AD <sup>b</sup> = -27,8		
BL ≥ 400	441,6	441,8	435,0	429,9	-9,51 [-43,19; 24,18] p = 0,58
	N = 41		N = 43		
BL < 350	276,7	153,0	285,6	189,3	21,89 [-12,32; 56,11] p = 0,21
	N = 41		N = 41		
BL ≥ 350	412,3	392,0	409,9	399,7	7,98 [-1,53; 33,48] p = 0,54
	N = 73		N = 73		
<b>Zeit bis zu persis- tierender Ver- schlechterung um mindestens 10 %</b>	<b>N Ereignisse (Anteil in %)</b>				<b>HR [95 %-KI] p-Wert</b>
Verschlechterung mindestens 10%	114 52 (45,6)		114 49 (43,0)		0,75 [0,51; 1,12] p = 0,1603
<b>Subgruppenanaly- se</b>	<b>N Mediane Zeit (Tage) [95 % KI]</b>				<b>HR [95 %-KI] p-Wert</b>
< 300 Meter	21 56 [1,0; 111,0]		24 164 [1,0; 225,0]		0,48 [0,24; 0,93] p = 0,031
≥ 300 Meter bis < 400 Meter	52 280 (169,9;-)		47 (280;-)		0,79 [0,44; 1,41] p = 0,42
≥ 400 Meter	41 n. a.		43 n. a.		1,52 [0,59; 3,91] p = 0,39

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Placebo		Ataluren		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert
	BL	W 48	BL	W 48	
<b>Änderung TFT zu Woche 48</b>	<b>BL</b>	<b>W 48</b>	<b>BL</b>	<b>W 48</b>	
<b>10 m laufen /gehen Zeit, MW (s)</b>	6,8	10,3	6,6	8,8	-1,07 [-2,4; 0,27] p = 0,12
<b>4 Treppenstufen hinaufsteigen Zeit, MW (s)</b>	6,4	10,6	5,9	8,8	-1,4 [-2,9; 0,05] p = 0,06
<b>4 Treppenstufen herabsteigen Zeit, MW (s)</b>	4,8	9,3	5,0	7,4	-1,97 [-3,52; -0,43] p = 0,01
	AD <sup>b</sup> = 4,5		AD <sup>b</sup> = 2,4		
<b>Gesamtscore NSAA</b>	21,9	18,4	22,2	20,1	0,80 [-0,23; 1,82] p = 0,13
<b>Linearisierter Score NSAA</b>	60,2	52,2	60,9	55,7	1,51 [-1,16; 4,17] p = 0,27
<b>Studie 007</b>					
Endpunkt-kategorie Endpunkt	Placebo (N=57)		Ataluren (N=57) Dosierung 10/10/20 mg/kg KG		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert
	BL	W 48	BL	W 48	
<b>Gehstrecke 6MWT<sup>a</sup></b>	<b>BL</b>	<b>W 48</b>	<b>BL</b>	<b>W 48</b>	
MW (m)	359,6	317,4	350,0	342,7	26,44 [-4,21; 57,09] p = 0,09
<b>Veränderung im Gruppenvergleich</b>	<b>Ereignisse (Anteil in %)</b>				<b>HR [95 %-KI] p-Wert</b>
<b>Verschlechterung mindestens 10 %</b>	25 (43,9 %)		15 (26,3 %)		p = 0,0423
Zeit bis mindes- tens 10 % Verschlechterung					HR 0,52 [0,28; 0,966] p = 0,0386
<b>6MWT Verbesse- rung mindes- tens 10 %</b>	6 (10,5 %)		12 (21,1 %)		p = 0,297
Zeit bis mindes- tens 10 % Verbesserung					HR 1,675 [0,656; 4,277] p = 0,28
<b>Änderung TFT zu Woche 48</b>	<b>BL</b>	<b>W 48</b>	<b>BL</b>	<b>W 48</b>	<b>Differenz [95 %-KI] p-Wert</b>
<b>Aufstehen aus Rückenlage Zeit, MW (s)</b>	11,5	14,6	10,8	14,0	0 [-2,3; 2,3] p = 0,99
<b>10 m laufen /gehen Zeit, MW (s)</b>	6,9	9,9	7,5	9,1	-1,3 [-3,7; 0,9] p = 0,40

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Placebo		Ataluren		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert
<b>4 Treppenstufen hinaufsteigen</b> Zeit, MW (s)	6,0	10,8	6,9	9,3	-2,4 [-4,9; 0,1] p = 0,099
<b>4 Treppenstufen herabsteigen</b> Zeit, MW (s)	5,5	9,6	6,1	8,5	-1,6 [-4,3; 1,0] p = 0,38
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<b>Studie 020</b>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI) <sup>d</sup>					
Endpunktkatego- rie Endpunkt	BL	W 48	BL	W 48	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert
<b>Subskala Transfer/ Basismobilität</b>	81,4	72,4	83,9	77,2	1,64 [-2,11; 5,39] p = 0,39
<b>Subskala Sport / körperliche Funk- tion</b>	56,0	48,3	56,2	51,1	2,15 [-1,75; 6,05] p = 0,28
<b>Studie 007</b>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität PedsQL <sup>d</sup>					
Endpunktkatego- rie Endpunkt	BL	W 48	BL	W 48	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert
<b>Physikalische Subskala</b>	61,87	59,53	59,27	62,61	3,56 [-4,31; 11,42] p = 0,37
<b>Emotionale Sub- skala</b>	70,13	73,8	73,7	72,82	-0,42 [-11,5; 3,05] p = 0,25
<b>Soziale Subskala</b>	63,36	69,9	65,09	68,64	-2,38 [-9,52; 4,76] p = 0,051
<b>Schulische Sub- skala</b>	64,65	68,06	64,55	70,82	2,54 [-4,42; 9,5] p = 0,47
<b>Fatigue Skala</b>	69,7	72,85	71,62	72,62	-2,41 [-8,85; 4,03] p = 0,46

<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Studie 020</b>		
<b>Endpunkt</b>	<b>Placebo (N = 115)</b>	<b>Ataluren (N = 115)</b>
<b>UE, Schweregrade, Abbruch wegen UE, SUE</b>	<b>Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)</b>	
UE	101 (87,8)	103 (89,6)
UE nach Schweregrad		
Grad 1 (mild)	54 (47,0)	61 (53,0)
Grad 2 (moderat)	37 (32,2)	35 (30,4)
Grad 3 (schwer)	9 (7,8)	7 (6,1)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	0	0
Abbruch wegen UE	1 (0,9)	1 (0,9)
SUE	4 (3,5)	4 (3,5)
<b>UE nach SOC / preferred term MeDRA<sup>e</sup></b>	<b>Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)</b>	
Gastrointestinaltrakt	48 (41,7)	52 (45,2)
Allgemeine Erkrankungen	32 (27,8)	29 (25,2)
Infektionen	50 (43,5)	63 (54,8)
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	34 (29,6)	35 (30,4)
Muskuloskelettal und Bindegewebe	32 (27,8)	32 (27,8)
Nervensystem	23 (20,0)	28 (24,3)
Respirationstrakt, Brustkorb, Mediastinum	30 (26,1)	34 (29,6)
<b>UE nach SOC / preferred term MeDRA mit Schweregrad <math>\geq 3</math></b>	<b>Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)</b>	
Blut und lymphatisches System	0	1 (0,9)
Gastrointestinaltrakt	1 (0,9)	2 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen	7 (6,1)	4 (3,5)
Infektionen	0	1 (0,9)
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	0	2 (1,7)
Muskuloskelettal und Bindegewebe	3 (2,6)	1 (0,9)
<b>Behandlungsassoziierte hepatische und renale UE nach SOC / preferred term MeDRA</b>	<b>Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)</b>	
<b><math>\geq 1</math> behandlungsassoziiertes hepatisches oder renales UE</b>	9 (7,8)	15 (13,0)
Allgemeine Erkrankungen	0	3 (2,6)
Hepatobiliäre Erkrankungen	1 (0,9)	0
Renale und Harnwegserkrankungen	8 (7,0)	12 (10,4)

<b>Studie 007</b>		
<b>Endpunkt</b>	<b>Placebo (N = 57)</b>	<b>Ataluren (N=57)</b> Dosierung 10/10/20 mg/kg KG
<b>UE, Schweregrade, Abbruch wegen UE, SUE</b>	<b>Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)</b>	
UE	56 (98,2)	55 (96,5)
UE nach Schweregrad		
Grad 1 (mild)	21 (36,8)	16 (28,1)
Grad 2 (moderat)	26 (45,6)	31 (54,4)
Grad 3 (schwer)	9 (15,8)	8 (14)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	0	0
Abbruch wegen UE	0	0
SUE	3 (5,3)	2 (3,5)
<b>UE nach SOC / preferred term MeDRA<sup>e</sup></b>	<b>Patienten mit mindestens einem Ereignis (mit Anteil <math>\geq</math> 20 %): N (Anteil in %)</b>	
Gastrointestinaltrakt	37 (64,9)	42 (73,7)
Allgemeine Erkrankungen	21 (36,8)	23 (40,4)
Infektionen	43 (75,4)	38 (66,7)
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	26 (45,6)	28 (49,1)
Muskuloskelettal und Bindegewebe	19 (33,3)	25 (43,9)
Nervensystem	17 (29,8)	25 (43,9)
Respirationstrakt, Brustkorb, Mediastinum	18 (31,6)	20 (35,1)
Haut, subkutanes Gewebe	18 (31,6)	19 (33,3)
<b>UE nach SOC / preferred term MeDRA mit Schweregrad <math>\geq</math> 3</b>	<b>Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)</b>	
Blut und lymphatisches System	0	0
Gastrointestinaltrakt	1 (1,8)	2 (3,5)
Allgemeine Erkrankungen	6 (10,5)	4 (7)
Infektionen	0	0
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	1 (1,8)	2 (3,5)
Muskuloskelettal und Bindegewebe	0	2 (3,5)

- a) 23 Patienten verloren im Studienverlauf ihre Gehfähigkeit, die 6MWT-Werte dieser Patienten wurden ab dem Zeitpunkt des Verlusts der Gehfähigkeit mit 0 registriert.
- b) Angabe nur bei signifikanten Gruppenunterschieden
- c) ANCOVA-Modell mit Änderung von Baseline als abhängige Variable, unabhängige Variablen. Stratifizierungsfaktoren (Alter < 9 / ≥ 9 J.; Baseline 6MWT < 350 / ≥ 350 m; Dauer Kortikosteroidtherapie (≥ 6 bis < 12 / ≥ 12 Monate), Therapie, Baseline 6MWT als Kovariate
- d) Je höher der Score, desto besser die Lebensqualität
- e) Häufigkeit ≥ 5% der Patienten

6MWT = 6-Minuten-Gehtest; BL = Baseline; HR = Hazard ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Least Square Mittelwert; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.a. = nicht anzugeben; N = Anzahl Patienten; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PODCI = Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse der MedDRA; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; TFT = Timed Function Test; W = Woche

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

ca. 30 bis 40 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
--------------------------	----------------------------------

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ataluren <sup>1</sup>	-

---

<sup>1</sup> Der pharmazeutische Unternehmer hat das Fertigarzneimittel Translarna™ (Wirkstoff Ataluren) zum 1. April 2016 vom Markt genommen.

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.