

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ataluren (Translarna™)*

PTC Therapeutics International Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.05.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	12
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	19

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	16
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	16
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	17
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWD	6 Minuten Gehstrecke
6MWT	6 Minuten Gehtest
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence (UK)
nmDMD	Duchenne Muskeldystrophie in Folge einer Nonsense Mutation
TFT	Timed Function Test

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	PTC Therapeutics International Limited
<b>Anschrift:</b>	Fitzwilliam Business Centre 77 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Irland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Guido Schopen, MD
<b>Position:</b>	VP & General Manager D-A-CH Region (Germany/ Austria/ Switzerland)
<b>Adresse:</b>	The SQUAIRE 12 - Am Flughafen 60549 Frankfurt am Main Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 1575 523 1177
<b>Fax:</b>	-
<b>E-Mail:</b>	gschopen@ptcbio.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>PTC Therapeutics International Limited</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>77 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Irland</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ataluren</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Translarna</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>M09AX03</b>

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) ist eine seltene, X-chromosomal-rezessiv vererbte, genetische Muskelerkrankung, die fast ausschließlich Jungen betrifft und sich in der frühen Kindheit manifestiert. DMD wird verursacht durch Mutationen im Dystrophin Gen auf dem X-Chromosom. Eine Nonsense-Mutation in der DNS des Dystrophin-Gens führt zu einem frühzeitigen Stop-codon in der mRNS. Dieses frühzeitige Stop-codon in der mRNS verursacht Erkrankungen, indem es den Translationsprozess beendet, bevor ein Protein voller Länge generiert ist. Ataluren ermöglicht ein ribosomales Durchlesen der mRNS, die ein derartiges Stop-codon enthält, und infolgedessen wird die Synthese eines Proteins voller Länge wieder ermöglicht.

Für die Behandlung der nmDMD sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen. Ataluren ist das erste Arzneimittel seiner Klasse.



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Translarna wird angewendet für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen.	31/07/2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Nicht zutreffend.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Bei Translarna handelt es sich um ein „Orphan Drug“, das nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist. Orphan Drugs nehmen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung einen Sonderstatus ein, da ihr medizinischer Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt und die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach den Kriterien der VerfO des G-BA entfällt.

In den beiden randomisierten, kontrollierten Studien PTC124-GD-007-DMD und PTC124-GD-020-DMD wurde Translarna in Monotherapie gegenüber „best supportive care“ (BSC) und Placebo verglichen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Bei Translarna handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000, dessen Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Es sind daher keine Angaben in Abschnitt 1.5 erforderlich.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen*

*verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Bei Translarna handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000, dessen Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Es sind daher keine Angaben in Abschnitt 1.5 erforderlich.

## **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Ataluren (Translarna) ist zugelassen für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren. Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen, da in die zulassungsbegründende Studie nur gehfähige Patienten eingeschlossen waren. Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist durch Gentest nachzuweisen. Patienten, die keine Nonsense-Mutation aufweisen, sollten kein Ataluren erhalten.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Duchenne Muskel-Dystrophie ist eine schwerwiegende, progressive und seltene genetische Erkrankung von Kindern und Jugendlichen, die im Allgemeinen im Alter von ca. 3 Jahren erstmalig durch Gangauffälligkeiten symptomatisch wird und meist mit etwa 5 Jahren diagnostiziert wird. Derzeit existiert keine kurative Therapie zur Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie. 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. Dennoch führt die DMD bislang immer zu körperlicher Behinderung mit einer fast vollständigen Angewiesenheit auf fremde Hilfe und pflegerische Maßnahmen nach dem Verlust der Gehfähigkeit im Mittel zwischen 10-12 Jahren. Die betroffenen Patienten sterben schließlich im späten Teenageralter oder im frühen Erwachsenenalter aufgrund respiratorischer Insuffizienz und/oder kardialer Komplikationen, da auch die Herz- und Atemmuskulatur abgebaut werden.

Die medizinischen Maßnahmen konzentrieren sich bislang 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, und von denen gezeigt werden konnte, dass die Progression zumindest um bis zu 2 Jahren verzögert werden konnte. Eine explizite Indikation zur symptomatischen Behandlung der DMD existiert für Kortikosteroide jedoch nicht. 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.

Die Wirksamkeit von Ataluren zeigt sich in den klinischen Studien sowohl beim primären Endpunkt 6MWT, dem supportiven Endpunkt der Zeit bis zu einer 10%-igen Verschlechterung der Baseline Gehstrecke als auch bei den sekundären Endpunkten, den Timed function tests. Diese Endpunkte demonstrieren eine signifikante und Patienten relevante Verbesserung gegenüber Placebo, so dass insgesamt eine bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression hinsichtlich Funktionalität und Mobilität zu beobachten ist. Dies schlägt sich nieder in einer Verlängerung der Gehfähigkeit, die je nach Extrapolations-Modell zwischen 2 und 12 Jahren angenommen wird. 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. Das NICE nimmt eine Verlängerung der Gehstrecke um 2 Jahren als untere Grenze an. Wird heute der Verlust der Gehfähigkeit unter Kortikosteroid-Behandlung mit ca. 12-14 Jahren angegeben, so würde unter konservativen Annahmen eine Behandlung mit Ataluren den Verlust der Gehfähigkeit erst mit ca. 20 Jahren erwarten lassen.

Die Verlängerung der Gehfähigkeit stellt ein bedeutendes Therapieziel dar, da die Fähigkeit selbständig zu gehen mit einer deutlich besseren Lebensqualität einhergeht, weil die Abhängigkeit von einem Rollstuhl die Lebensqualität der Patienten erheblich reduziert. Eine längere Gehfähigkeit hat zudem einen prognostischen Wert für die Krankheitsprogression in Bezug auf die Entwicklung der Skoliose, dem Alter, ab dem künstliche Beatmung notwendig wird und in Bezug auf die Entwicklung kardiologischer Komplikationen.

Die Behandlung mit Ataluren stellt insofern einen großen Fortschritt in der Therapie der nmDMD dar, 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 PTC124-GD-007-DMD und PTC124-GD-020-DMD 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu einer 10%-igen Verschlechterung in der 6MWD zeigt einen signifikanten Effekt in beiden Studien. Die Zeit bis zu einer dauerhaften, irreversiblen 10%-igen Verschlechterung wurde als Patienten-relevanter Endpunkt in der ersten Nutzenbewertung durch den G-BA betrachtet. Die Effekte von Ataluren 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. Der Behandlungsbedarf erstreckt sich auf alle nmDMD Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, da die Erkrankung mit progressiver Behinderung einhergeht, einen letalen Verlauf hat und keine Behandlungsalternative zur Verfügung steht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren.	42 (34 bei 10,15% nmDMD Anteil)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Gehfähige DMD Patienten mit Nonsense Mutation ab 5 Jahren	Gehfähige DMD Patienten mit Nonsense Mutation ab 5 Jahren	beträchtlich	42 (34 bei 10,15% nmDMD Anteil)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Gehfähige DMD Patienten mit Nonsense Mutation ab 5 Jahren	Gesamt: 169.474,85 €	Gesamt: 7.117.943,70 € (42 Patienten) 5.762.144,90 € (34 Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Die Jahrestherapiekosten sind hypothetischer Natur, da das Arzneimittel außer Vertriebs ist.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
7.117.943,70 €

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Gefähige DMD Patienten mit Nonsense Mutation ab 5 Jahren	Gefähige DMD Patienten mit Nonsense Mutation ab 5 Jahren	Gesamt: 169.474,85 €	Gesamt: 7.117.943,70 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
7.117.943,70 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Gefähigte DMD Patienten mit Nonsense Mutation ab 5 Jahren	-	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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.

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.

Ataluren sollte jeden Tag in 3 Dosen eingenommen werden.

### *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.

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).

Weitere Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei der Behandlung mit Translarna unbedingt zu beachten.