

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ataluren (Translarna™)*

PTC Therapeutics International Limited

## **Modul 3A**

*Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge  
einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei  
gefähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren*

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

Stand: 25.11.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	54
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	71
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	73
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Charakterisierung der Studienpopulation PTC007 (EMA-CHMP, 2014b).....	12
Tabelle 3-2: Typische Phasen der DMD und assoziierte Zeichen und Symptome (modifiziert nach (Bushby et al., 2010b)) .....	24
Tabelle 3-3: MCID des 6MWT bei Duchenne Muskeldystrophie .....	34
Tabelle 3-4: Prävalenz der nmDMD in Deutschland .....	49
Tabelle 3-5: Internationale Inzidenz der DMD .....	50
Tabelle 3-6: Fünf-Jahres Prävalenz (Bevölkerung in 1000) .....	54
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	55
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	73
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	80
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	81
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	83
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	94

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Dystrophin—assoziierter Sarcoglykal-Komplex, (Kole and Leppert, 2012) ....	18
Abbildung 2: Änderung der Proteinsynthese bei nonsense-Mutationen (EMA-CHMP, 2014b).....	19
Abbildung 3: Gowers‘ Zeichen.(Muskeldystrophie-Netzwerk e.V. (MD-NET), 2012).....	21
Abbildung 4: Natürlicher Verlauf der Duchenne Muskeldystrophie, (Bushby and Connor, 2011).....	22
Abbildung 5: Lebensqualität von DMD Patienten, nach (Landfeldt et al., 2014) .....	23
Abbildung 6: 6-Minuten Gehstrecke bei Patienten mit DMD in Abhängigkeit vom Alter (Goemans et al., 2013b) .....	25
Abbildung 7: DMD-Diagnostik: vom Verdacht zur Bestätigung der Diagnose (modifiziert nach (Bushby et al., 2010a)).....	29
Abbildung 8: Durchschnittliche Veränderung 6MWD in Metern für alle Patienten im Placebo-Arm (kITT Population, zur Beschreibung s. Modul 4.4.2.4.2.2) .....	31
Abbildung 9: Veränderungen der durchschnittlichen 6MWD im Vergleich zum Ausgangswert in Metern bei Patienten < 350 m vs. ≥ 350 m im Placebo-Arm, (McDonald et al., 2013b).....	32
Abbildung 10: Natürlicher Verlauf der 6MWD des Placebo-Arm in der Studie PTC007 über 48 Wochen, (McDonald et al., 2013b).....	33
Abbildung 11: Ergebnisse der TFTs in der Gesamtpopulation, in der "ambulatory decline phase"-Gruppe und bei Patienten mit einer BL 6MWD <350 m (PTC Therapeutics, Ltd., 2014). Werte sind Mittelwert-Unterschiede von Baseline zu Woche 48. ....	36
Abbildung 12: Mutationstypen der DMD Patienten im deutschen TREAT-NMD Register 2014, (PTC Therapeutics, 2014) .....	43
Abbildung 13: Altersverteilung der DMD Patienten in D, A, CH, 2014 (PTC Therapeutics, 2014).....	44
Abbildung 14: Prozentuale Anteile der DMD Patienten nach Altersgruppen in Dänemark 1991-2002, eigene Berechnungen basierend auf Jeppesen 2003 .....	45
Abbildung 15: Gehfähige Patienten nach Altersgruppen, (McDonald et al., 2013c) .....	46
Abbildung 16: Anteil DMD Patienten nach Krankheitsstatus in Prozent, (Kirchner, 2013) ...	47
Abbildung 17: Gehfähigkeit der registrierten DMD Patienten, TREAT-NMD, 2014, (PTC Therapeutics, 2014).....	49
Abbildung 18: Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke Ataluren vs Placebo für die kITT Population, sowie die Subgruppe < 350m baseline 6MWT, s. Modul 4, Tabelle 4-37 und 4-41, MMRM Modell.....	52
Abbildung 19: Verlust der Gehfähigkeit der Patientengruppen mit baseline Werten < 350m Ataluren (40mg/kg/Tag) vs Placebo basierend auf der Analyse der zuletzt gemessenen Strecke, (Bushby et al., 2014).....	53

Abbildung 20: Dosierungsschema Ataluren laut Fachinformation, (EMA-CHMP, 2014a).... 75

Abbildung 21: Gentest bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie, CARE-NMD  
2013, (Kirchner, 2013)..... 78

Abbildung 22: Veränderung der 6MWD. Durchschnittliche Veränderung der Ataluren 10,  
10, 20mg/kg Gruppe im Vergleich zu Placebo.(Bushby et al., 2014)..... 85

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWD	6-Minuten Gehstrecke
6MWT	6-Minuten Gehtest
BMD	Muskeldystrophie Becker
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall
cITT	korrigierte Intention To Treat Population
CK	Kreatinkinase
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DBMD	Duchenne/Becker Muskeldystrophie
DDD	Defined Daily Dose
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Aspartataminotransferase
GPT	Alaninaminotransferase
HDL	High Density Lipoprotein
IU	International Unit
kg	Kilogramm
kITT	Korrigierte ITT Population der Studie PTC007
LDL	Low Density Lipoprotein
m	Meter
mg	Milligramm
mRNA	messenger RNA
NIV	Nicht invasive Beatmung

nmDMD	Nonsense Mutation Duchenne Muskeldystrophie
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
PTC007	PTC124-GD-007-DMD
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch V

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ataluren (Translarna) ist zugelassen zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation (nmDMD) im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren. (EMA-CHMP, 2014a) Ataluren ist ein Orphan Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist. (EMA-CHMP, 2014b; EMA-COMP, 2014; Europäische Gemeinschaft, 1999) Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. (BMJV, 2014) Ein Nachweis über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß der § 12 Verfahrensordnung des G-BA nicht erforderlich. (G-BA, 2014a)

Die Nutzenbewertung von Ataluren in der Behandlung von Patienten mit nmDMD erfolgt im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo unter Bedingungen des „best supportive care“, die in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Zulassung relevanten Placebo-kontrollierten Phase 2b- Studie PTC124-GD-007-DMD basiert. (Bushby et al., 2014; PTC Therapeutics, 2008; Wong and Barth, 2011)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Ataluren wurde am 31. Juli 2014 von der EMA zugelassen für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren. (EMA-CHMP, 2014a) Es handelt sich um eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 2004) Der Zulassungsinhaber ist aufgefordert in Q4/2015 die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Bestätigungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ataluren 10, 10, 20 mg/kg bei Patienten mit Duchenne-

Muskeldystrophie mit Nonsense Mutation (ACT DMD) (PTC Therapeutics, 2013) zu präsentieren. (EMA-CHMP, 2014a)

Bei Ataluren handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Die Orphan Drug Designation wurde am 29. Juni 2005 seitens des COMP ausgesprochen und mit der europäischen Marktzulassung bestätigt. (EMA-COMP, 2014, 2005)

Als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung fällt Ataluren unter die besonderen Bedingungen des § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, die der Gesetzgeber und der für die frühe Nutzenbewertung dieser Arzneimittel vorgesehen hat. Danach gilt der medizinische Zusatznutzen als belegt, Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Damit entfällt die Notwendigkeit der Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, die im Übrigen für diese Erkrankung auch nicht existiert. Die frühe Nutzenbewertung wird zudem auf der Basis der Studien, die für die Zulassung maßgeblich waren, durchgeführt.

Die Hauptstudie, die für die Erteilung der Zulassung durch die EMA grundlegend war, ist die Studie PTC124-GD-007-DMD (PTC007). Hierbei handelt es sich um eine Phase 2b Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie infolge einer Nonsense Mutation. (PTC Therapeutics, 2008)

Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie männlich und  $\geq 5$  Jahre waren, mit einer phänotypisch und genetisch bestätigten Diagnose der Duchenne Muskeldystrophie infolge einer Nonsense Mutation. Die Patienten mussten in der Lage sein, mindestens 75m im 6-Minuten Gehstest ohne fremde Hilfe zu gehen.

Als Ausschlusskriterium galten insbesondere eine dauerhafte klinische signifikante Erkrankung oder schwere Komplikationen infolge der DMD, Hepatitis B oder C sowie ein Wechsel der Prophylaxe oder Behandlung der Herzinsuffizienz innerhalb 3 Monate vor Beginn der Studienmedikation. Zudem durften keine renalen, adrenalen oder hepatischen Fehlfunktionen vorliegen. Patienten, die eine Kortikoidtherapie erhalten haben, waren gehalten, diese Therapie vor Studienbeginn zu stabilisieren.

Es handelt sich um eine drei-armige Studie, in der die Patienten erhielten entweder Placebo, Ataluren 10, 10, 20mg/kg Körpergewicht (tägliche Dosis 40mg/kg Körpergewicht) oder Ataluren 20, 20, 40 mg/kg Körpergewicht (tägliche Dosis 80mg/kg Körpergewicht). Die Studiendauer betrug 48 Wochen.

Die primäre Zielsetzung der Studie PTC007 bestand darin, den Effekt von Ataluren auf die „ambulation“ bzw. Gehfähigkeit zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung im 6MWT nach 48 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten bei Studienbeginn. Der 6MWT dient der Erfassung der Gehfähigkeit als Ausdruck der körperlichen Belastbarkeit und Funktionalität. Muskelerkrankungen wie die Duchenne Muskeldystrophie sind als

schwerwiegende chronische Erkrankung anzusehen, die bei einer Einschränkung oder dem Verlust der Gehfähigkeit mit einem hohen Grad an Behinderung bzw. Schädigung für den Patienten verknüpft ist. (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012; G-BA, 2008) Dies sind patientenrelevante Endpunkte bezogen auf die Morbidität der Erkrankung. (G-BA, 2014b)

Als sekundäre Endpunkte wurden „Timed Function Tests (TFT) (Treppensteigen, 10m Laufen/Gehen, aus dem Liegen aufstehen), Aktivitäten des täglichen Lebens, Rollstuhlnutzung, Stürze und myometrische Parameter untersucht. Zusätzlich wurden Informationen der Patienten hinsichtlich der subjektiv wahrgenommenen physikalischen und psychosozialen Funktionen erhoben, ebenso wie Parameter zur kognitiven Funktion, kardialen Funktion und der Pharmakodynamik. Hinzu kamen Endpunkte zur Sicherheit und Compliance in der Anwendung von Ataluren. (PTC Therapeutics, 2008)

Die Patienten wurden zu gleichen Teilen in die drei Arme randomisiert. Eine Stratifizierung nach Alter (<9 Jahre vs  $\geq$ 9 Jahre), nach Gebrauch von Kortikoiden (ja / nein) und nach Gehstrecke (<350m vs  $\geq$ 350m) wurde zudem vorgenommen.

Insgesamt wurden 57 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert, 57 Patienten in den Arm Ataluren 10, 10, 20 mg/kg Körpergewicht, der die Zulassung der EMA erhalten hat, sowie 60 Patienten in den Ataluren Arm mit der höheren Dosierung von 20, 20, 40 mg/kg Körpergewicht. Alle Patienten bis auf einen aus dem Ataluren Arm mit der hohen Dosierung haben die Studie beendet.

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

Tabelle 3-1: Charakterisierung der Studienpopulation PTC007 (EMA-CHMP, 2014b)

Characteristic	Treatment Arm		
	Placebo	Ataluren 10, 10, 20 mg/kg	Ataluren 20, 20, 40 mg/kg
	N=57	N=57	N=60
Age, years			
Mean (SD)	8.3 (2.33)	8.8 (2.91)	8.4 (2.53)
Median	8.0	8.0	8.0
Range	5-15	5-20	5-16
Sex, n (%)			
Male	57 (100.0)	57 (100.0)	60 (100.0)
Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race, n (%)			
Caucasian	54 (94.7)	53 (93.0)	50 (83.3)
Black	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
Asian	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (6.7)
Hispanic	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.3)
Other	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.0)
Body height, cm			
Mean (SD)	123.4 (11.8)	124.5 (15.3)	126.2 (13.8)
Median	122.1	121.1	125.9
Range	104-163	99-173	99-173
Body weight, kg			
Mean (SD)	28.6 (9.1)	31.2 (12.1)	31.9 (12.8)
Median	25.6	27.0	27.6
Range	16-55	16-76	17-84
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>			
Mean (SD)	18 (3.7)	19 (3.5)	19 (4.8)
Median	17.4	18.8	18.2
Range	13-29	14-31	14-41
Sibling pairs <sup>a</sup> , n	4	1	1

<sup>a</sup> The second sibling enrolled was assigned to the same treatment arm as the first sibling.

Abbreviation: SD = standard deviation

Die Studienpopulation besteht aus insgesamt 174 Patienten, die alle männlich sind. Zwischen den verschiedenen Studienarmen gibt es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Größe oder Gewicht. Die überwiegend eingeschlossenen Patienten sind kaukasischer Abstammung.

Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt zwischen 8 und 9 Jahren, der Median liegt bei 8 Jahren. Das maximale Alter der Patienten beträgt 20 Jahre, was dem Umstand geschuldet ist, dass die Patienten ihre Gehfähigkeit im Allgemeinen mit einem Alter von ca. 15 Jahren verlieren. Die Studienpopulation entspricht insoweit der zugelassenen Indikation.

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

Entfällt.

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

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

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

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. BMJV. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - [Internet]. 2014 [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf)
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) [Internet]. 2012 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/versmedv/gesamt.pdf>
3. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, u. a. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle & Nerve*. Juli 2014; 447-487

4. EMA-CHMP. Translarna (ataluren), Assessment report for initial marketing authorisation application, EMA/369266/2014 [Internet]. 2014 [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002720/WC500171816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf)
5. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 28. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
6. EMA-COMP. Public summary of opinion on orphan designation 3-[5-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzoic acid for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [Internet]. 2005 [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005403.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005403.pdf)
7. EMA-COMP. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Translarna (ataluren) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [Internet]. 2014 [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2014/08/WC500171811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/08/WC500171811.pdf)
8. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 1999.
9. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur [Internet]. 2004 [zitiert 28. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605>
10. G-BA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Umsetzung der Regelungen in § 62 für schwerwiegend chronisch Erkrankte [Internet]. 2008 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-278/Chr-RL\\_2008-06-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-278/Chr-RL_2008-06-19.pdf)
11. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. 2014 [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO\\_2014-06-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf)
12. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-086. 2014.

13. PTC Therapeutics. Phase 2b Study of PTC124 in Duchenne/Becker Muscular Dystrophy (DMD/BMD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2008 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00592553?term=ataluren&rank=10>
14. PTC Therapeutics. Phase 3 Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2013 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826487?term=ataluren&rank=3>
15. Wong B, Barth JA. ATALUREN (PTC124). Phase 2b efficacy and safety study of ptc124 in subjects with nonsense-mutation-mediated Duchenne and Becker muscular dystrophy. Sponsor: PTC Therapeutics, South Plainfield, USA, Clinical Study Report PTC124-GD-007-DMD, 26 February 2011 (revised 31 Aug 2012). 26. Februar 2011;



## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) ist eine seltene, X-chromosomal-rezessiv vererbte, genetische Muskelerkrankung, bei der kein oder nicht funktionales Dystrophin gebildet wird, wodurch es zu einem fortschreitenden Muskelabbau kommt. Die Erkrankung betrifft fast ausschließlich Jungen und manifestiert sich in der frühen Kindheit. Die Erkrankung verläuft progressiv und führt zu Muskelschwäche, Atrophie der Muskulatur und zum Verlust der Gehfähigkeit. (Bushby et al., 2010a; Davies and Perkins, 2012; Nicholson et al., 1993) Die betroffenen Kinder werden im Verlauf der Erkrankung rollstuhlpflichtig, sind zunehmend weniger in der Lage auch einfache Aktivitäten des alltäglichen Lebens auszuführen und sterben schließlich im späten Teenageralter oder im frühen Erwachsenenalter aufgrund respiratorischer Insuffizienz und/oder kardialer Komplikationen, da auch die Herz- und Atemmuskulatur abgebaut werden. (Manzur et al., 2008)

DMD ist die häufigste Form aller Muskeldystrophien mit einer Inzidenzrate unter männlichen Lebendgeburten von 1/3600-6000 (Bushby et al., 2010a; Dooley et al., 2010; Emery, 1991; Moat et al., 2013) und einer Prävalenzrate unter männlichen Personen von ca. 5/100.000. (Mah et al., 2011; Norwood et al., 2009; Orphanet Report Series, 2014)

DMD wird verursacht durch Mutationen im Dystrophin Gen auf dem X-Chromosom am Genort Xp21.2.. (Bushby et al., 2010a) Bei einem Teil der Duchenne-Population enthält die mRNA des Dystrophin-Gens ein zusätzliches Stop-Codon, wodurch die Translation vorzeitig abgebrochen und ein verkürztes, nicht funktionales Protein gebildet wird. Durch Translarna wird das vorzeitige Stop-Codon überlesen, so dass die Translation bis zu dem normalen Stop-Codon fortschreiten kann und funktionales Dystrophin entsteht. Translarna ist das erste zugelassene kausal wirksame Medikament bei DMD infolge einer Nonsense Mutation (nmDMD). Mutationen an diesem Gen verantworten außerdem eine mildere Form der Muskeldystrophie mit einem späteren Beginn, die phänotypisch unterschieden wird und als Becker Muskeldystrophie (BMD) bekannt ist. (Bushby et al., 1993; Flanigan et al., 2011; UK National Screening Committee, 2011)

## Pathogenese

Das DMD-Gen und das zugehörige Genprodukt Dystrophin wurden 1987 durch Kunkel und dessen Mitarbeiter identifiziert. (Hoffman et al., 1987; Koenig et al., 1987)

Das Dystrophin Gen ist das größte Gen im menschlichen Körper und macht ungefähr 0,1% des gesamten menschlichen Genoms aus. Es ist auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms lokalisiert und besteht aus 79 Exons und 7 Promoter-Regionen. (Muntoni et al., 2003) Dystrophin ist ein zytoskeletales Protein, welches das interzelluläre Zellskelett mit der extrazellulären Matrix in Muskelzellen verbindet. Dystrophin ist wichtig für die Stabilität der Muskelzellen. (Allikian and McNally, 2007)

Als Plasmamembranprotein von Muskelfasern spielt Dystrophin eine zentrale Rolle bei dem Schutz der Muskeln vor Belastung. Dystrophin funktioniert dabei wie ein „Stoßdämpfer“, indem es die intrazelluläre Matrix mit den Membranwänden verbindet (Abbildung 1). Das Dystrophin absorbiert die mechanische Belastung, die bei der Muskelkontraktion auftritt und stellt sicher, dass die intrazelluläre Matrix entsprechend lokalisiert bleibt; es stabilisiert die Muskelzellmembran und schützt den Muskel vor Beschädigung. (Cirak et al., 2011) Es wird davon ausgegangen, dass Dystrophin bei der Kraftaufnahme während der Muskelfaserkontraktion benötigt wird und damit Schäden an der Zellmembran limitiert. (Petrof et al., 1993)

In Abwesenheit von Dystrophin verursacht die Scherung ein Zerreißen der Membranen und löst eine Beschädigung der Muskelzellen aus, was zum Muskelverlust führt. Die Wiederherstellung / Produktion von Dystrophin bei DMD Patienten führt nicht zu einer gesteigerten Muskelkraft oder vergrößerten Muskelmasse. Deshalb wird erwartet, dass ein Dystrophin-wiederherstellendes Medikament wie Ataluren die Muskelfunktion über einen kurzen Zeitraum eher stabilisiert bzw. die Krankheitsprogression verzögert.

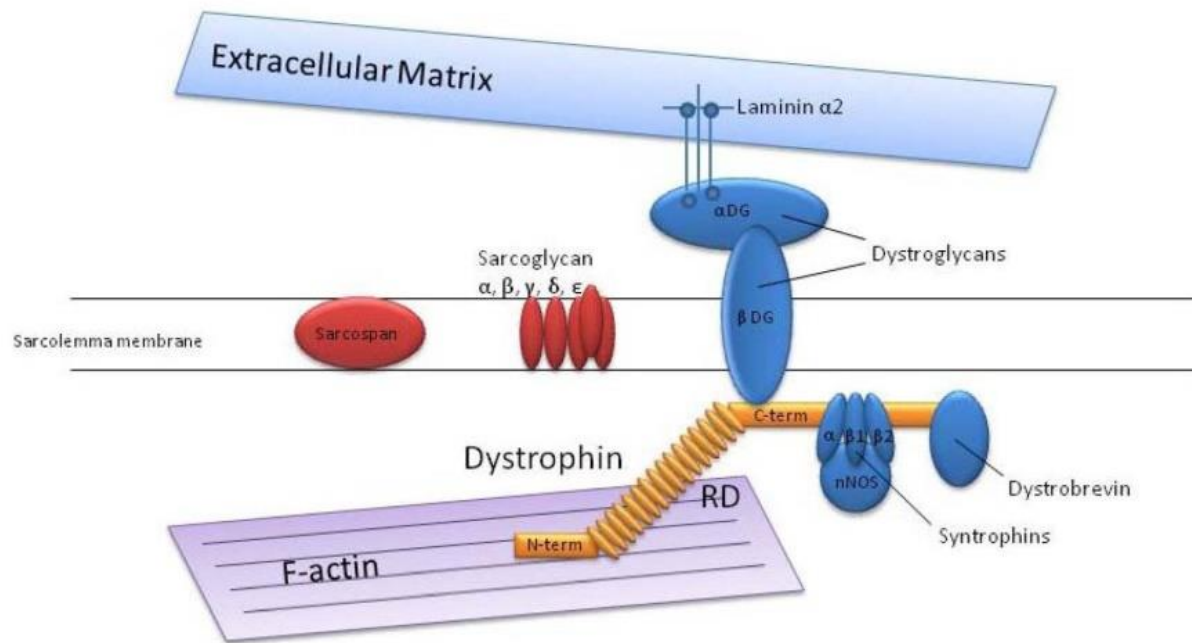


Abbildung 1: Dystrophin—assoziierter Sarcoglykal-Komplex, (Kole and Leppert, 2012)

DMD kann durch eine Reihe unterschiedlicher Mutationstypen verursacht sein. Die geschätzte Verteilung von Mutationen bei Patienten mit DMD beträgt ca. 65% für Deletionen, 7% für Duplikationen und 26% für Punktmutationen. Bei ca. 2% der Patienten bleibt die ursächliche Mutation unbekannt. (Buzin et al., 2005; Dent et al., 2005; Gahn, 2010; Grimm et al., 2012; Mah et al., 2011; Prior et al., 1995) Ein Teil der Punktmutationen besteht aus Nonsense Mutationen; sie betragen insgesamt ca. 11,5-13% aller Mutationen. (Dent et al., 2005; PTC Therapeutics, 2014; Tuffery-Giraud et al., 2009; UMD-DMD France, 2014)

Diese Nonsense Mutationen resultieren in einem vorzeitigen Stop-Codon in der messenger RNA (mRNA), so dass die ribosomale Translation frühzeitig beendet wird und die Menge an funktionalem Dystrophin stark reduziert ist oder Dystrophin komplett fehlt. (Wagner et al., 2001) Bei Patienten mit Muskeldystrophie kann noch eine Expression von Dystrophin bestehen, wobei dieses verkürzt und nur teilweise funktional ist. (Anthony et al., 2011; Monaco et al., 1988)

Eine Nonsense-Mutation stellt eine Veränderung in der Nukleotid-Sequenz der DANN dar, wobei ein vorzeitiges Stop-Signal innerhalb der Protein-kodierenden Region der RNA für Dystrophin transkribiert wird. Dieses vorzeitige Stop-Codon hat zur Folge, dass das Ribosom die Translation beendet und ein verkürztes, nicht-funktionales Dystrophin-Protein produziert wird (Abbildung 2). Führt eine Mutation zu einem kompletten Verlust an funktionalem Protein so kann dies mit einem ausgeprägteren Phänotyp verbunden sein als andere Mutationstypen. Dies zeigt sich beispielsweise bei der zystischen Fibrose, wo unterschiedliche phänotypische Ausprägungen mit dem Mutationstyp korrelieren. (de Gracia

et al., 2005; Kerem and Kerem, 1996; McKone et al., 2006; Shoshani et al., 1992; The Cystic Fibrosis Consortium, 1993)

Mildere allele Erkrankungsformen, wie die intermediäre Muskeldystrophie und die Becker Muskeldystrophie, die phänotypisch von Duchenne Muskeldystrophie unterschieden werden, basieren ebenfalls auf Defekten des Dystrophin Gens. (Bushby et al., 2010a; Humbertclaude et al., 2012; Norwood et al., 2009; Tuffery-Giraud et al., 2009) Allerdings konnten bislang phänotypische Unterschiede bei Duchenne Muskeldystrophy keinen unterschiedlichen Mutationstypen zugeordnet werden. (Pane et al., 2014)

Ataluren wurde entwickelt, um das ribosomale Durchlesen eines Stop-Codons bei genetischen Störungen aufgrund einer Nonsense Mutation zu ermöglichen.

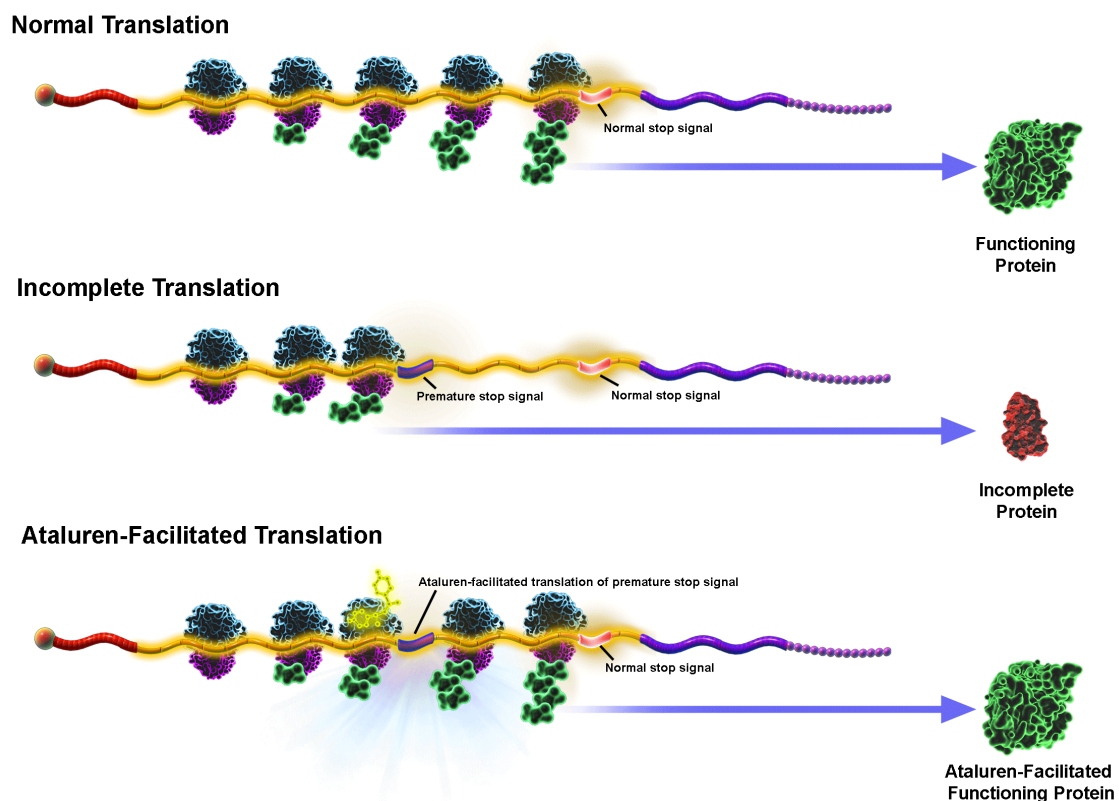


Abbildung 2: Änderung der Proteinsynthese bei nonsense-Mutationen (EMA-CHMP, 2014b)

Die für DMD verantwortlichen Mutationen im Dystrophin-Gen verursachen eine Unterbrechung im Leseraster und führen somit zu einer starken Reduktion oder einem völligen Fehlen von Dystrophin in den Muskelzellen. In der Folge kommt es zu einem mechanischen Schaden des Sarkolemms, dem Verlust der intrazytoplasmatischen Kalzium-Homöostase und zu einer Muskelfaserdegeneration. (Manzur et al., 2008)

Der Ablauf von Muskelkontraktionen ist mit einer Degeneration, Regeneration und Reparatur von Muskelgewebe verbunden. Bei DMD überwiegen dabei die degenerativen Vorgänge und das Muskelgewebe wird langsam ersetzt durch Fett- und Bindegewebe. (Kole and Leppert, 2012)

Einige Dystrophin-Isoformen finden sich auch im Gehirn; ein dortiger Mangel ist verantwortlich für die mentale Retardierung bei etwa einem Drittel aller Fälle. (Manzur et al., 2008) Zudem sind einige Dystrophin-Mutationen mit einem isolierten kardialen Phänotyp zu beobachten. (Muntoni et al., 2003)

Schätzungsweise 10% der weiblichen Mutationsträger zeigen einige Erkrankungszeichen, die teilweise ausschließlich kognitive und/oder kardiale Funktionen betreffen können. Die Erkrankung ist bei den betroffenen Mädchen meist leichter als bei den Jungen ausgeprägt. (Bushby et al., 1993; Hoffman et al., 1992; Richards et al., 1990) Der Anteil der Mädchen an der Population der DMD Patienten ist insgesamt nur sehr gering. (Tuffery-Giraud et al., 2009; UMD-DMD France, 2014). Da die Nonsense Mutationen wiederum nur einen kleinen Anteil der gesamten Mutationstypen darstellen, bezieht sich die folgende Darstellung ausschließlich auf männliche Patienten.

### **Natürlicher Verlauf**

Die betroffenen Kinder können zu Beginn eine leichte Verzögerung motorischer Entwicklungsschritte zeigen und sind aufgrund der Muskelschwäche meist nicht fähig zu rennen oder zu hüpfen. So zeigt sich bei Kindern unter 1,5 Jahren am häufigsten eine Verzögerung der Grobmotorik, bei Kindern zwischen 1,5 und 3 Jahren treten Schwierigkeiten beim Laufen und Rennen auf, zwischen 3 und 5 Jahren zeigt sich Muskelschwäche und ab 5 Jahren manifestieren sich eingeschränkte motorische Aktivitäten im Vergleich zu Gleichaltrigen sowie Muskelschwäche. Die ersten Symptome werden durchschnittlich in einem Lebensalter von 2,5 Jahren festgestellt, die definitive Diagnose erfolgt durchschnittlich im Alter von 4,9 Jahren, in Deutschland zumeist etwas früher. (Ciafaloni et al., 2009; Kirchner, 2013)

Ein klassisches Symptom von DMD ist das Gowers‘ Zeichen: beim Aufstehen vom Boden müssen sich die Kinder mit den Händen am Oberschenkel abstützen (Abbildung 3). (Muskeldystrophie-Netzwerk e.V. (MD-NET), 2012)



Abbildung 3: Gowers' Zeichen.(Muskeldystrophie-Netzwerk e.V. (MD-NET), 2012)

Unbehandelt verschlechtert sich die Muskelfunktion und die Jungen benötigen aufgrund des teilweisen Verlusts der Gehfähigkeit bereits vor dem Teenageralter einen Rollstuhl. Die meisten Patienten sind im durchschnittlichen Alter von 15 Jahren vollständig auf einen Rollstuhl angewiesen. Auch die Muskelkraft der Arme lässt nach, so dass die Patienten frühzeitig vollständig pflegebedürftig sind. Zusätzlich können sich kognitive Störungen bemerkbar machen. Respiratorische, orthopädische und kardiale Komplikationen tauchen auf und unbehandelt sterben die Kinder durchschnittlich mit ca. 19 Jahren. (Bushby et al., 2010a; Kohler et al., 2009; Rall and Grimm, 2012) Als Behandlungsoptionen kommen symptomatische Maßnahmen zur Verbesserung der Muskelfunktion (Physiotherapie), medikamentöse Maßnahmen – insbesondere die Gabe von Kortikosteroiden -, sowie respiratorische Maßnahmen in Form der künstlichen Beatmung in Betracht. (Birnbrant, 2009; Birnbrant et al., 2010, 2007; Bushby et al., 2010b; Finder et al., 2004) Jedoch bedürfen die zahlreichen unerwünschten Wirkungen einer Kortikoidtherapie (unter anderem Immunsuppression, Glukoseintoleranz, erhöhter Blutdruck, Knochendemineralisation) ein intensives Monitoring und entsprechende Interventionen. (Bushby et al., 2010a) Auch orthopädische und chirurgische Interventionen werden regelmäßig durchgeführt (Bakker et

al., 2000; Forst and Forst, 2012; Rodillo et al., 1988) Während für Kortikoide der Nachweis erbracht werden konnte, die ambulante Phase der Gehfähigkeit der Patienten um ca. 2 Jahre zu verlängern (Beenakker et al., 2005; Biggar et al., 2006, 2001; Griggs et al., 1991; Manzur et al., 2008; McDonald et al., 2013c; Pradhan et al., 2006; Wong and Christopher, 2002), hat insbesondere die künstliche Beatmung der DMD Patienten auch einen erheblichen lebensverlängernden Effekt. (Eagle et al., 2007, 2002; Kohler et al., 2009; Rall and Grimm, 2012; Villanova et al., 2014)

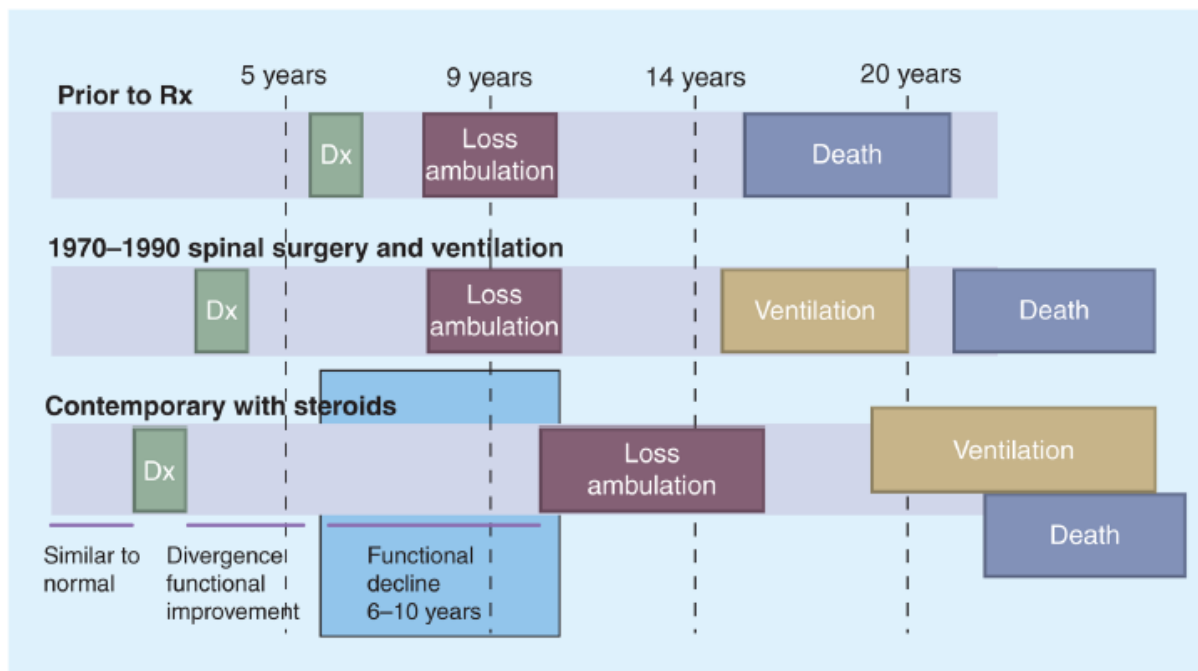


Abbildung 4: Natürlicher Verlauf der Duchenne Muskeldystrophie, (Bushby and Connor, 2011)

Die Lebensqualität der DMD Patienten ist durch den Verlust an körperlicher Belastbarkeit und Funktionalität erheblich gegenüber gleichaltrigen Jungen reduziert. Eine Studie von Landfeldt et al. zeigt, dass die Lebensqualität – gemessen mit dem Health Utility Index (Feeny et al., 2002) für deutsche DMD Patienten nur bei 0,45 (95% CI: 0,41-0,51) liegt, der Verlust an Lebensqualität gegenüber der gesunden Bevölkerung wird mit 0,48 (0,46-0,51) angegeben. (Landfeldt et al., 2014) Die Lebensqualität sinkt mit zunehmendem Verlust der Gehfähigkeit rapide ab (Abbildung 5). Der Verlust der Gehfähigkeit wird als schwerwiegende Symptomatik seitens der betroffenen Patienten empfunden.

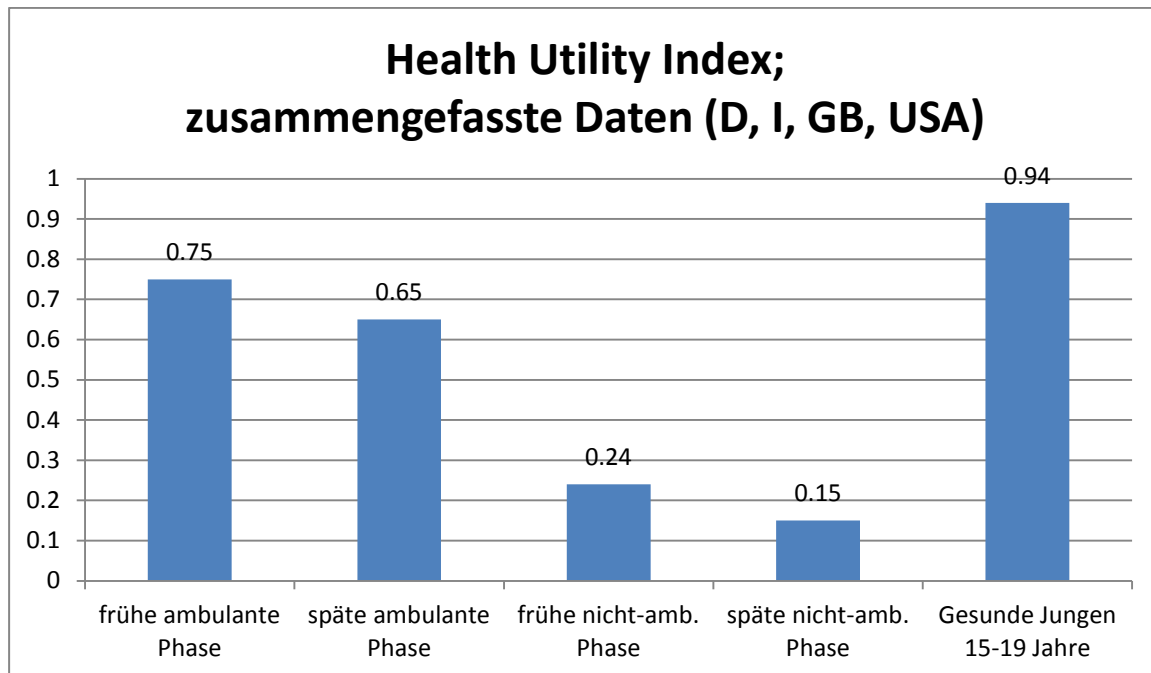


Abbildung 5: Lebensqualität von DMD Patienten, nach (Landfeldt et al., 2014)

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

### Stadieneinteilung

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

Die Patienten mit DMD durchschreiten verschiedene Krankheitsstadien, die mit Gangauffälligkeiten beginnen, die i.A. in einem Alter von 3-5 Jahren diagnostiziert werden. Der sukzessive Verlust der Gehfähigkeit wird zu Anfang durch das Wachstum der Patienten teilweise kompensiert, wobei die Gehfähigkeit bereits gegenüber gesunden Kindern reduziert ist. (Goemans et al., 2013a, 2013b) Der vollständige Verlust der Gehfähigkeit tritt im Allgemeinen zwischen 14 und 16 Jahren ein. (EK Henricson et al., 2013a; McDonald et al., 2013c) Daten aus Deutschland zeigen, dass die zunehmende Behinderung durch den Verlust der Gehfähigkeit in einem Alter von 10,9 Jahren deutlich wird. (Kirchner, 2013)



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

Tabelle 3-2: Typische Phasen der DMD und assoziierte Zeichen und Symptome (modifiziert nach (Bushby et al., 2010b))

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

In der präsymptomatischen Phase wird DMD meist noch nicht diagnostiziert, es sei denn, die erbliche Belastung ist bekannt oder ein erhöhter CK-Wert wird zufällig festgestellt. In manchen Regionen – wie beispielsweise in Wales - existieren Screening Programme, die allerdings aufgrund der bislang fehlenden Therapieoptionen kritisch betrachtet worden sind. (Hauser et al., 1993; Moat et al., 2013; UK National Screening Committee, 2011) Symptome wie eine verzögerte Sprachentwicklung oder eine verzögerte motorische Entwicklung sind meist zu diskret, um erkannt zu werden. Während der frühen gehfähigen Phase zeigen die Kinder klassische Symptome wie das Gowers‘ Zeichen, den Zehenspitzenengang oder Watschelgang. Beim Treppensteigen wird typischerweise der zweite Fuß nachgezogen. Probleme im Lernen und Verhalten können auftreten. Während dieser Phase wird häufig die Diagnose gestellt. In der späten gehfähigen Phase wird das Laufen zunehmend schwieriger, Probleme beim Aufstehen und Treppensteigen verstärken sich. In der frühen nicht-gehfähigen Phase sind die Jungen aufgrund des Verlustes der Gehfähigkeit schließlich auf einen Rollstuhl angewiesen. Der Rollstuhl kann zunächst noch eigenständig fortbewegt werden und die Sitzhaltung ist stabil. In der letzten, der späten nicht-gehfähigen Phase, wird es für die Kinder zunehmend schwieriger, die Funktion der Arme und eine gute Körperhaltung zu erhalten. Das Auftreten von Komplikationen wird wahrscheinlicher. (Muskeldystrophie-Netzwerk e.V. (MD-NET), 2012)

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

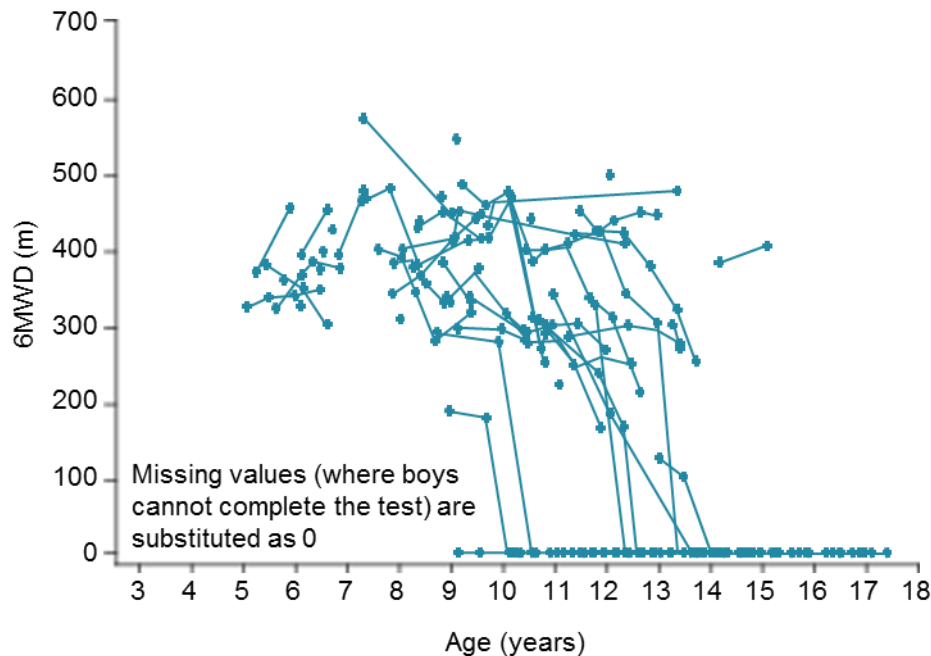


Abbildung 6: 6-Minuten Gehstrecke bei Patienten mit DMD in Abhängigkeit vom Alter (Goemans et al., 2013b)

Der typische Verlauf der DMD zeigt, dass Patienten bis ca. 7 Jahre eine weitgehend stabile Gehfähigkeit aufweisen, die dann innerhalb kurzer Zeit rapide abnimmt, so dass viele der betroffenen Patienten zwischen 14 und 16 Jahren vollständig auf einen Rollstuhl angewiesen sind. (Bushby and Connor, 2011) Die Gehfähigkeit, gemessen als 6-Minuten-Gehtest, ist dabei bei den DMD Patienten gegenüber gesunden Jungen erheblich reduziert. (Goemans et al., 2013a)

### Kardiale und respiratorische Manifestationen

Eine kardiale Beteiligung bei DMD ist häufig, der Beginn liegt üblicherweise bei einem Alter über 10 Jahren. Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit zu und im Alter über 18 Jahren sind schließlich fast alle Jungen betroffen. In rund 10-20% der Fälle sind kardiale Dysfunktionen die Todesursache bei DMD. (Faysoil et al., 2010; Gulati et al., 2005a) Das Erkennen einer Kardiomyopathie bei Patienten mit DMD ist deshalb wichtig und erfordert eine aktive kardiologische Untersuchung und Behandlung. Dabei fehlen bei einer Kardiomyopathie häufig Symptome und es gibt nur wenige körperliche Zeichen. Leichte Änderungen wie eine Sinustachykardie können erste Anzeichen einer kardialen Beteiligung sein. Deshalb ist die Durchführung einer Echokardiographie notwendig, um kardiale

Dysfunktionen beurteilen zu können. Ein frühzeitiges Erkennen führt möglicherweise zu einer geeigneten Behandlung und so zu einer Reduktion der Morbidität. (Gulati et al., 2005b)

Die Teenagerzeit bei Patienten mit DMD ist gekennzeichnet durch eine abnehmende respiratorische Reserve und Hypoventilationen im Schlaf. Die damit verbundenen Symptome können morgendliche Benommenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fatigue, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche in der Schule, Gedeihstörungen, verminderte Fähigkeit zum Abhusten oder respiratorisches Versagen bei kleineren respiratorischen Infekten sein. (Manzur et al., 2008) Die Forcierte Vitalkapazität (FVC) ist dabei ein Prädiktor für die Entwicklung einer Hyperkapnie und das Überleben. (Toussaint et al., 2007) Regelmäßiges Monitoring hinsichtlich nächtlicher Hypoventilationen und der FVC erlauben den rechtzeitigen Beginn einer nicht-invasiven Beatmung (NIV). (Ward et al., 2005) In den letzten Jahren konnte durch die nicht-invasive Überdruckbeatmung und andere supportive und palliativen Maßnahmen das Überleben der Patienten bis ins Erwachsenenalter erreicht werden. (Birnkranz et al., 2010; Kohler et al., 2009, 2005; Toussaint et al., 2007, 2006) Zum Behandlungsteam sollte ein Arzt und Therapeut mit besonderen Kenntnissen in nicht-invasiver Beatmung und assoziierter Schnittstellen sowie in Techniken zur Vergrößerung des Lungenvolumens und manuell und mechanisch unterstütztem Abhusten gehören. Insbesondere mit Verlust der Gehfähigkeit entsteht der wesentliche Bedarf für die pulmonale Behandlung. (Bushby et al., 2010b; Finder, 2009; Finder et al., 2004)

## **Überblick Behandlungsmöglichkeiten**

Derzeit gibt es keine kurative Therapie für DMD, jedoch konnten Fortschritte in der Behandlung während der letzten beiden Jahrzehnte den Verlauf der Erkrankung verändern, so dass nun die meisten Patienten mit DMD bis ins junge Erwachsenenalter überleben können. Die Komplikationen im Zusammenhang mit dieser Multisystemerkrankung erfordern eine multidisziplinäre Betreuung für eine optimale Überwachung und Behandlung. (Manzur et al., 2008)

Dazu gehören unter anderem (Bushby et al., 2010b)

- Psychologische Betreuung
- Orthopädische, physikalische und rehabilitative Maßnahmen
- Chirurgische Interventionen
- Kardiale und respiratorische Betreuung
- Ernährungs-, Schluck-, Sprech- und Sprachtherapie
- Schmerzmanagement

#### - Glukokortikoid-Management.

Aktuell sind Glukokortikoide die einzige medikamentöse Option, die den Verlust der Muskelkraft und -funktion verlangsamt und dadurch das Risiko für Skoliose reduziert und die Funktion der Lunge stabilisiert. (Beenakker et al., 2005; Biggar et al., 2006, 2001; De Los Angeles Beytia et al., 2012; Fenichel et al., 1991; Griggs et al., 1991; Manzur et al., 2008; McDonald et al., 2013c; Wong and Christopher, 2002)

Glukokortikoide haben keine Zulassung zur Behandlung der DMD. Das Ziel einer Glukokortikoid-Therapie beim gehfähigen Kind ist der Erhalt der Gehfähigkeit und die Verminderung späterer respiratorischer, kardialer und orthopädischer Komplikationen. Bei einer langfristigen Behandlung mit Kortikoiden treten jedoch häufig signifikante Nebenwirkungen auf und begrenzen deren Einsatzmöglichkeiten. (Bushby et al., 2010a, 2010c; Manzur et al., 2008) Es besteht daher ein hoher Bedarf an einer Medikation, die auf die grundlegende Pathophysiologie von DMD abzielt, den Verlust der Muskelfunktion verzögert oder verhindert und die Belastung durch die Langzeit-Kortikoid-Therapie umgeht. (Muntoni et al., 2003; Nelson et al., 2009)

### **Diagnostik**

Der Verdacht auf die Diagnose DMD sollte unabhängig von der Familienanamnese bei Beobachtung von Muskelfunktionsstörungen (z.B. verzögerte Laufentwicklung, häufige Stürze, Schwierigkeiten beim Rennen und Treppensteigen), einem erhöhten Kreatinkinase-Wert (CK) im Blut oder der Erhöhung der Enzyme Aspartataminotransferase (GOT) oder der Alaninaminotransferase (GPT) erhoben werden. Auch wenn die meisten betroffenen Kinder im Alter von ca. 4-5 Jahren diagnostiziert werden, kann die Diagnose aufgrund einer Verzögerung wichtiger Entwicklungsschritte, wie selbständiges Gehen, deutlich früher in Erwägung gezogen werden. Die Umsetzung eines Neugeborenen-Screenings, das in manchen Ländern bzw. Regionen existiert, wird möglicher Weise dann attraktiver, wenn neue Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Bei positiver Familienanamnese sollte niederschwellig ein CK-Test angestrebt werden. (Bushby et al., 2010a)

Ein wichtiger Bestandteil für die Bestätigung der Diagnose DMD ist die Testung auf DMD-Mutationen anhand einer Blutprobe. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung liefern klinische Informationen, die wichtig sind für die genetische Beratung, pränatale Diagnose und Überlegungen für zukünftige mutationsspezifische Therapien. Das übliche Verfahren um Dystrophin-Mutationen zu identifizieren, sind Multiplex-PCR, Multiplex Ligation-Dependant Probe Amplification, Single-Condition Amplification/Internal Primer und Multiplex Amplifiable Probe Hybridisation. (Abbs et al., 2010; Bushby et al., 2010a; Müller et al., 2001)

Falls eine oder mehrere dieser Techniken die Identifizierung und vollständige Charakterisierung der Dystrophin-Mutation ermöglicht, ist keine weitere Testung notwendig.

Falls die Untersuchung auf Deletionen oder Duplikationen negativ ist, sollte die Dystrophin-Gen-Sequenzierung durchgeführt werden, um Punktmutationen oder kleine Deletionen/Insertionen zu identifizieren. (Abbs et al., 2010; Müller et al., 2001) Eine vollständige Charakterisierung der Mutation ist notwendig, um Patienten zu identifizieren, die für eine mutationsspezifische Therapie in Frage kommen. (Bushby et al., 2010a) Dies gilt insbesondere für die Identifizierung der Patienten mit einer Nonsense Mutation, die die Zielpopulation für Ataluren darstellt.

Eine Muskelbiopsie kann je nach klinischer Situation, Verfügbarkeit genetischer Testverfahren und der Möglichkeiten in der Klinik, in der der Patient vorstellig wird, sinnvoll sein. Die Biopsie kann je nach Bedarf als offene Biopsie oder Nadelbiopsie durchgeführt werden. Die Untersuchung liefert Informationen über die Menge und molekulare Größe des Dystrophins, falls dies vorhanden ist. Eine genetische Testung im Anschluss an eine positive Biopsie ist obligatorisch, umgekehrt ist eine Muskelbiopsie nach bestätigter genetischer Diagnostik nicht notwendig. Falls die genetische Testung negativ war und keine Mutation identifiziert wurde, die CK-Werte jedoch erhöht sind und klinische Erkrankungszeichen erkennbar sind, ist der nächste diagnostische Schritt die Muskelbiopsie. Das Gleiche ist der Fall bei positiver Familienanamnese und vermuteter Diagnose, jedoch ohne Kenntnis der Mutation in der Familie (siehe auch Abbildung 4). Elektromyographie und Nervenleitungs-Untersuchungen spielen in der heutigen Diagnostik der DMD keine Rolle mehr. (Bushby et al., 2010a)

Zur Diagnostik gehören außerdem eine anamnestische Erhebung und eine körperliche Untersuchung mit Fokus auf das muskuloskeletale System und zugehöriger funktionaler Störungen, welche durch einen DMD-erfahrenen neuromuskulären Spezialisten erfolgen sollte. (Bushby et al., 2010a)

Ist die Diagnose DMD gesichert, sollte der Patient in ein spezialisiertes multidisziplinäres Zentrum überwiesen werden. (Bushby et al., 2010a, 2010b)

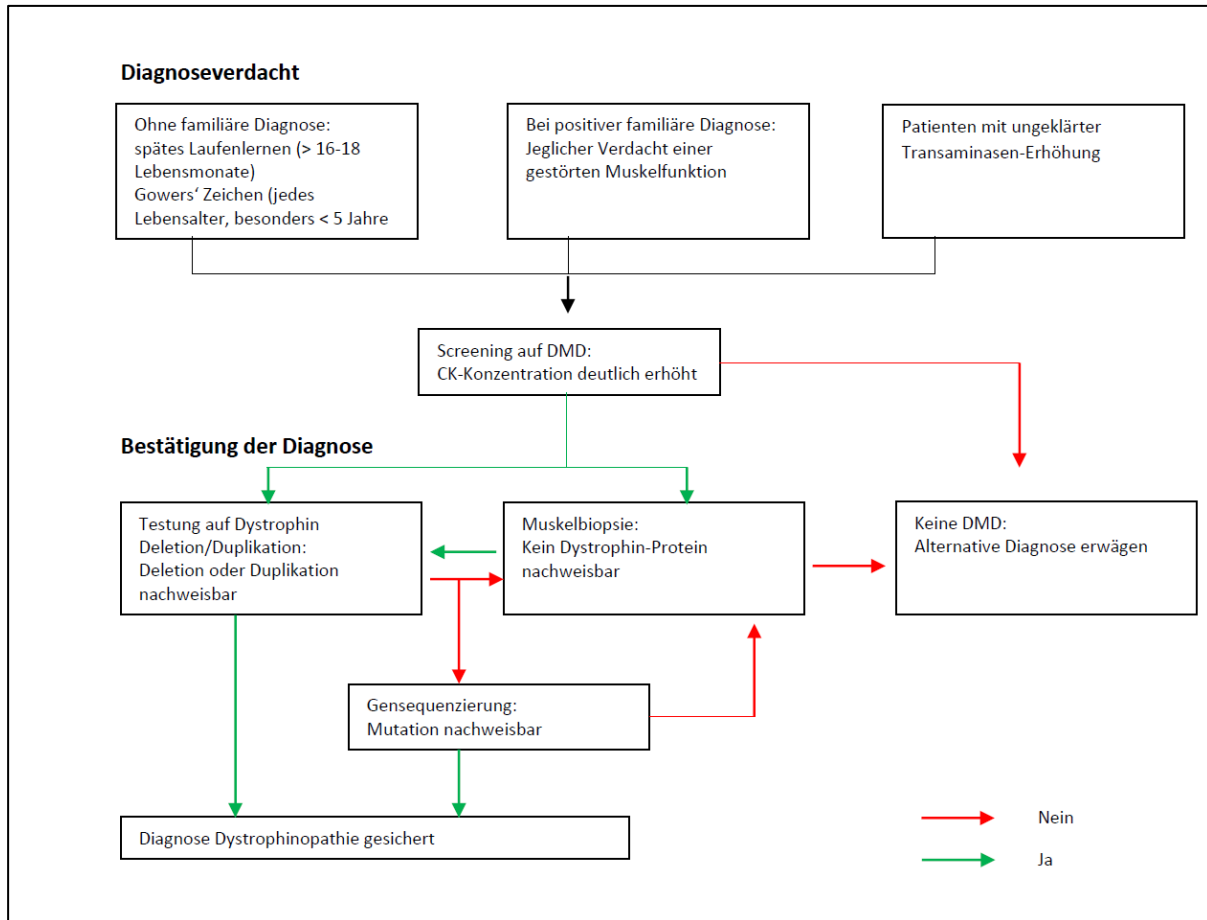


Abbildung 7: DMD-Diagnostik: vom Verdacht zur Bestätigung der Diagnose (modifiziert nach (Bushby et al., 2010a))

## Körperliche Ausdauer und Gehfähigkeit

Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit sind eine Hauptmanifestation der Erkrankung im frühen jugendlichen Alter mit großem Einfluss auf den Patienten und dessen Familie. Klinisch relevante Endpunkte sollten Änderungen im Krankheitsstatus beschreiben. Dazu werden verschiedene Endpunkte diskutiert und vorgeschlagen, gerade auch vor dem Hintergrund, dass zur Durchführung klinischer Studien valide und verlässliche Endpunkte verfügbar sein sollten. (Bushby et al., 2014; Erik Henricson et al., 2013b; McDonald et al., 2013a, 2010) Für die DMD werden unterschiedliche Endpunkte hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, der motorischen Funktion und der Muskelkraft diskutiert, wobei neben der Sensitivität der Parameter auch die klinische Relevanz von Veränderungen der Parameter im Mittelpunkt der Diskussion steht. (Bushby and Connor, 2011; EMA-CHMP, 2013; Erik Henricson et al., 2013b; Henricson et al., 2012) Unterdessen hat sich der 6-Minuten Gehstest als zentraler primärer Outcome Parameter zur Messung der Ausdauer und körperlichen Funktionalität bei gehfähigen Patienten mit DMD herauskristallisiert.

Der 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test, 6MWT) wurde ursprünglich zur ganzheitlichen Beurteilung der kardialen, respiratorischen, zirkulatorischen und muskulären Kapazität entwickelt. (American Thoracic Society, 2002) In jüngerer Zeit wurde der 6MWT benutzt, um die funktionale Fähigkeit bei neuromuskulären Erkrankungen zu untersuchen. Der 6MWT diente als Basis für die Zulassung verschiedener Medikamente bei seltenen Erkrankungen, bei denen das Muskel- und Skelettsystem sowie die Ausdauer und Funktionalität betroffen sind. (Hendriksz et al., 2014a, 2014b; Muenzer et al., 2006; Rubin et al., 2002; Wraith et al., 2004)

Der 6MWT wird nicht zuletzt als primärer Endpunkt in klinischen Studien mit gehfähigen DMD Patienten gewählt, weil er eine globale Beurteilung der funktionalen Mobilität, Ausdauer und Gehfähigkeit erlaubt. Die Verwendung des 6MWT als primärer Endpunkt bedeutet gleichzeitig, dass nicht-gehfähige Patienten nicht in die gleiche Studie aufgenommen werden können. Der Verlust der Gehfähigkeit stellt eine schwerwiegende Symptomatik für die betroffenen DMD Patienten dar. Die DMD führt unausweichlich zum Verlust der Gehfähigkeit und somit zu einer schweren Behinderung, die mit kardialen und pulmonalen Komplikationen bis zum Versterben einhergeht. Der Schweregrad der Behinderung macht sich fest an den verbleibenden funktionalen Fähigkeiten, wobei die Gehfähigkeit Ausdruck der schwerwiegenden Symptomatik ist. Im Laufe der Erkrankung verlieren alle Patienten die Fähigkeit selbständig zu gehen, so dass eine Verlangsamung der Krankheitsprogression in Bezug auf die Gehfähigkeit gleichbedeutend mit der Vermeidung oder Verzögerung von Behinderung ist. (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012; G-BA, 2008)

Die klinische Relevanz des 6MWT wurde in internationalen klinischen Multicenterstudien und Longitudinalstudien zum klinischen Verlauf bei ambulanten DMD-Patienten belegt. (Erik Henricson et al., 2013a; Mazzone et al., 2013; McDonald et al., 2013a)

In der PTC007 Studie zeigt sich im Placebo-Arm ein progressiver Verlust der Gehfähigkeit der Patienten über einen Zeitraum von 48 Wochen. In die Studie eingeschlossen waren sowohl Kinder mit als auch ohne begleitende Kortikosteroidtherapie. (McDonald et al., 2013b) Auch andere Studien, die den natürlichen Verlauf bei Patienten mit DMD untersuchten, zeigen eine progressive Abnahme der Gehfähigkeit mit zunehmendem Alter. (Goemans et al., 2013b; EK Henricson et al., 2013a; Mazzone et al., 2013; McDonald et al., 2013c; Pane et al., 2014) Gesunde Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren erreichen beim 6MWT Gehstrecken von ca. 480-650 m, während Duchenne Patienten durchschnittlich nur 350 m erreichen. (Bushby et al., 2014; Goemans et al., 2013a)

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

Der natürliche Verlauf der DMD lässt erwarten, dass die Änderungen im 6MWT für verschiedene Subgruppen unterschiedlich verlaufen. Im frühen Krankheitsstadium bleiben die körperliche Belastbarkeit und Mobilität weitgehend konstant, später zeigt sich ein rapider

Verlust an Ausdauer und Funktion. Ausgehend vom Baseline-Wert der Patienten steigt das Risiko eines zunehmenden Verlustes der Gehfähigkeit rapide an (Abbildung 9)

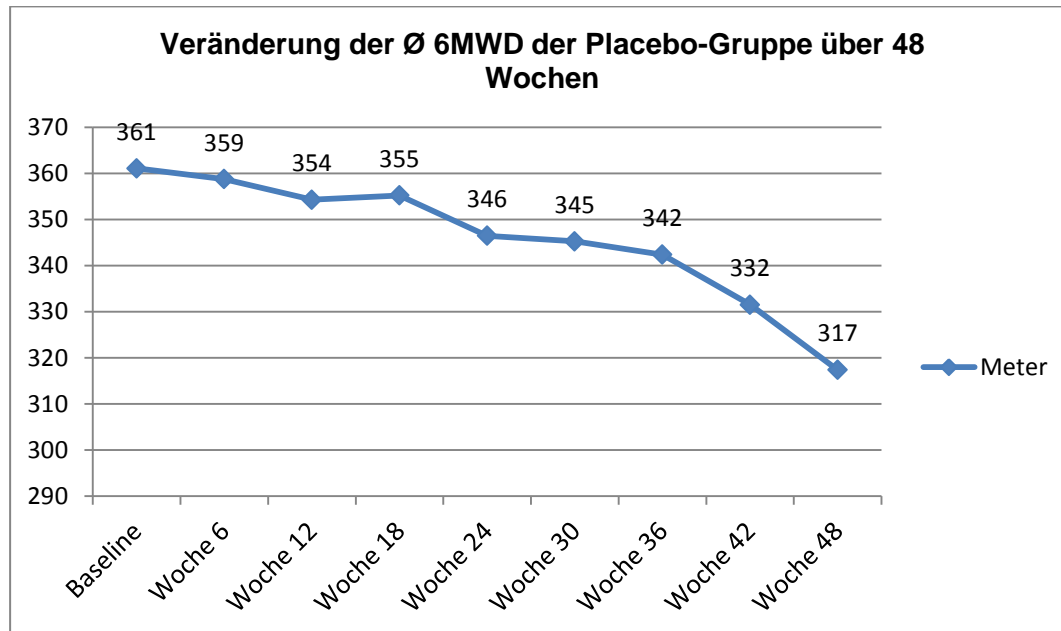
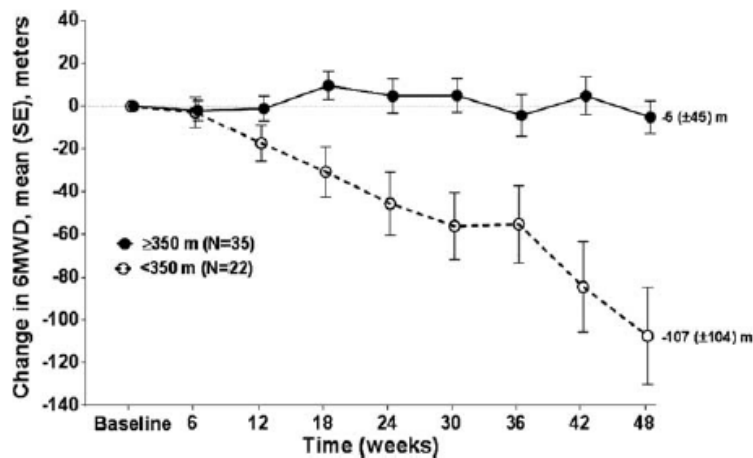


Abbildung 8: Durchschnittliche Veränderung 6MWD in Metern für alle Patienten im Placebo-Arm (kITT Population, zur Beschreibung s. Modul 4.4.2.4.2.2)

Der durchschnittliche Verlust an Gehstrecke der Gesamtpopulation ist je nach Erkrankungsstadium unterschiedlich verteilt. Während Patienten mit Baseline-Werten  $\geq 350$ m nur einen geringen Verlust bei der 6MWD nach 48 Wochen hinnehmen mussten, ist bei den Patienten  $<350$ m ein deutlicher Abfall der Gehstrecke im 6MWT im gleichen Zeitraum zu beobachten (-5 m bzw. -107m, siehe Abbildung 9).





**FIGURE 5.** Change from baseline 6MWD in meters (mean  $\pm$  SEM) over 48 weeks by baseline 6MWD level (<350 m vs.  $\geq$ 350 m).

Abbildung 9: Veränderungen der durchschnittlichen 6MWD im Vergleich zum Ausgangswert in Metern bei Patienten < 350 m vs.  $\geq$  350 m im Placebo-Arm, (McDonald et al., 2013b)

Die Gehfähigkeit zu Studienbeginn stellt demnach einen wichtigen Einflussfaktor dar, der die den Verlust der Gehfähigkeit im 6MWT bei DMD Patienten bestimmt. (McDonald et al., 2013b)

Basierend auf diesen neuen Daten zum natürlichen Verlauf wird es anhand der Dimensionen Alter und Baseline-Gehstrecke nachvollziehbar, dass DMD-Patienten mit einem Alter <7 Jahren aufgrund des Wachstums und der Muskelreifung im Allgemeinen einen Anstieg der Gehstrecke im 6MWT über 48 Wochen zeigen, während Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq$ 350 m in der 6MWD über 48 Wochen stabil bleiben. Patienten mit einem Ausgangswert von <350 m, die älter als 7 Jahre sind, haben in der 6MWD eher mit einem erheblichen Abfall der Gehfähigkeit zu rechnen. (siehe Abbildung 10)

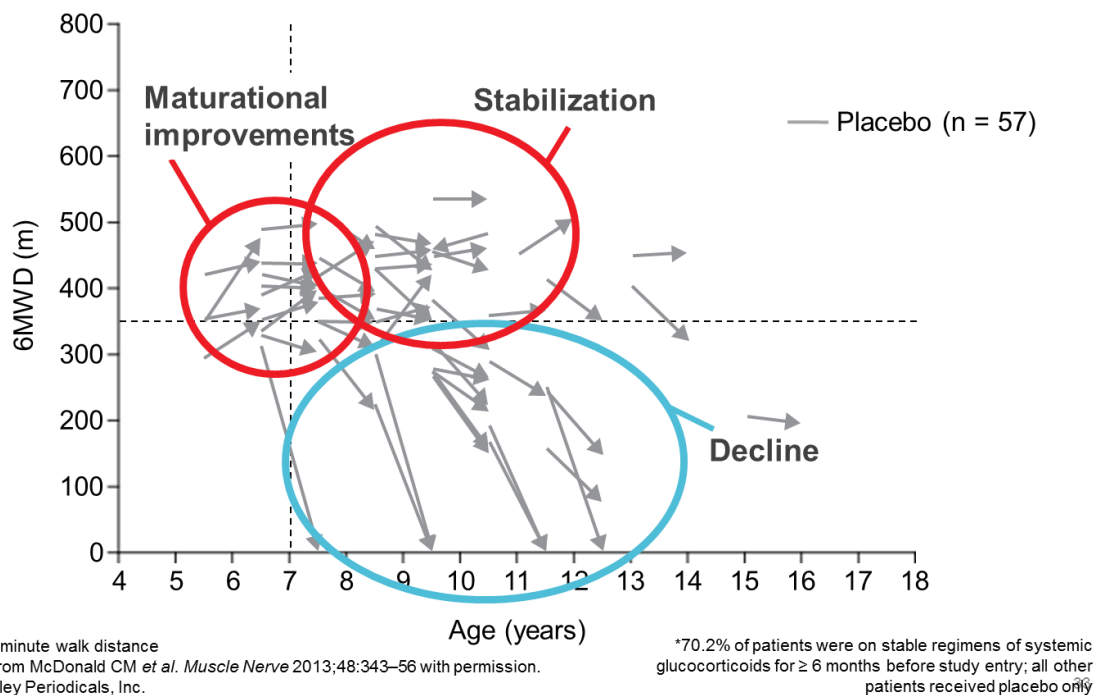


Abbildung 10: Natürlicher Verlauf der 6MWD des Placebo-Arm in der Studie PTC007 über 48 Wochen, (McDonald et al., 2013b)

Daten einer italienischen Studie zeigen vergleichbare Ergebnisse. (Mazzone et al., 2013) 113 DMD-Patienten im Alter von 4-17 Jahren wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet. Der 6MWT zeigte im Durchschnitt einen Abfall von 22,7 m im ersten Jahr und 64,7 m im zweiten Jahr. Die Änderungen unterschieden sich signifikant zwischen zwei Altersgruppen: Kinder unter 7 Jahren blieben durchschnittlich stabil mit einem leichten Anstieg der Gehstrecke während des ersten und auch während des zweiten Jahres. Kinder über 7 Jahre zeigten einen Abfall von etwa 42 m während des ersten Jahres und 80 m während des zweiten Jahres. Die Analyse der Daten zeigte, dass eine 6MWD von mindestens 330m signifikant das Risiko für einen Gehverlust innerhalb von 2 Jahren reduzieren konnte. (Mazzone et al., 2013; Pane et al., 2014) Follow-up-Daten nach 3 Jahren konnten bestätigen, dass ein Ausgangswert für die 6MWD von <350 m ein hochsignifikanter Vorhersagewert für den Abfall in der 6MWD über die Zeit ist.

Insgesamt ist der 6MWT der sensitivste verfügbare Endpunkt für klinische Studien zu therapeutischen Wirkstoffen, die auf die Stabilisierung der Gehfähigkeit bei DMD-Patienten abzielen. Patienten mit einer Nonsense Mutation unterscheiden sich hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs nicht von DMD-Patienten mit anderen Mutationstypen. Berücksichtigt man, dass der Verlust der Gehstrecke im 6MWT eine solch wichtige Rolle im Krankheitsprozess bei DMD spielt, bedeutet die Stabilisierung der Gehstrecke im 6MWT durch eine Behandlung einen beträchtlichen patientenrelevanten therapeutischen Nutzen. Eine Veränderung im 6MWD von 30m kann dabei als klinisch relevant angesehen werden. (McDonald et al., 2013a)

Der Nutzen einer Behandlung wird häufig mithilfe des geringsten klinisch relevanten Unterschieds (MCID) gemessen. Der MCID gibt die kleinste Wertveränderung im getesteten Ergebnis an, die der Patient als günstig wahrnimmt. Es wurde jüngst gezeigt, dass der MCID für DMD zwischen 20 und 30m im 6MWT beträgt. (Erik Henricson et al., 2013b) Dieser MCID ist spezifisch für DMD und erlaubt eine Beurteilung der klinischen Relevanz der 6MWD bei dieser Erkrankung. Der MCID wurde mithilfe verschiedener Ansätze identifiziert. Zwei verteilungsbasierte Methoden zeigen, dass das Ergebnis der 6MWD bei einem Wert zwischen 28,5 bis 31,7m als klinisch relevant für nmDMD-Patienten erachtet werden kann (Berechnung siehe Tabelle 3-3). Eine neue Studie der Veränderungen in der 6MWD und des Lebensqualität, gemessen mit dem PODCI, bei DMD und gesunden Kontrollgruppen über 1 Jahr bestätigt, dass eine Veränderung von 30 m in der 6MWD mit einer klinisch bedeutsamen Veränderung in der Transfer/Basis-Mobilitäts-Domain des PODCI korreliert. Deshalb erscheint ein Erhalt einer durchschnittlichen Gehstrecke von 30m über eine Periode von 48 Wochen hinsichtlich der Alltagsaktivitäten von Jungen mit DMD bedeutsam.

Im Unterschied zu den Populationsunterschieden basierend auf Mittelwertsdifferenzen wurde in Anlehnung an das Beratungsgespräch mit dem G-BA am 30. Oktober 2014 eine zusätzliche verteilungsbasierte Analyse der MCID der 6MWD vorgenommen, die zum einerseits 0,5 der Standardabweichung von den Baseline-Werten der Placebo-Gruppe annimmt, und die andererseits auf einer Responderanalyse basiert. Nach dieser Methode lässt sich ein MCID für die nmDMD Patienten in der Studie PTC007 bestimmen, der bei -47,5m liegt. Bei einem MCID von -47,5 Meters ergeben sich signifikante Unterschiede im Verlust der Gehfähigkeit zwischen Ataluren (10/10/20mg/kg KG) und Placebo in der Studie PTC007. (vgl. Modul 4, Tabelle 4-47). Während in der Literatur als Mittelwertsdifferenz von einer MCID von 30 m im Falle von DMD ausgegangen wird, legt der verteilungsbasierte Ansatz des G-BA als Responderanalyse einen deutlichen höheren Schwellenwert von 47,5 m fest, bei dem klinische Relevanz definiert werden kann. In jedem Fall stellt der Verlust an Gehstrecke über 48 Woche eine dramatische Entwicklung der Erkrankung für die betroffenen Patienten dar, da das Risiko einer vollständigen Gehunfähigkeit spürbar wird.

Tabelle 3-3: MCID des 6MWT bei Duchenne Muskeldystrophie

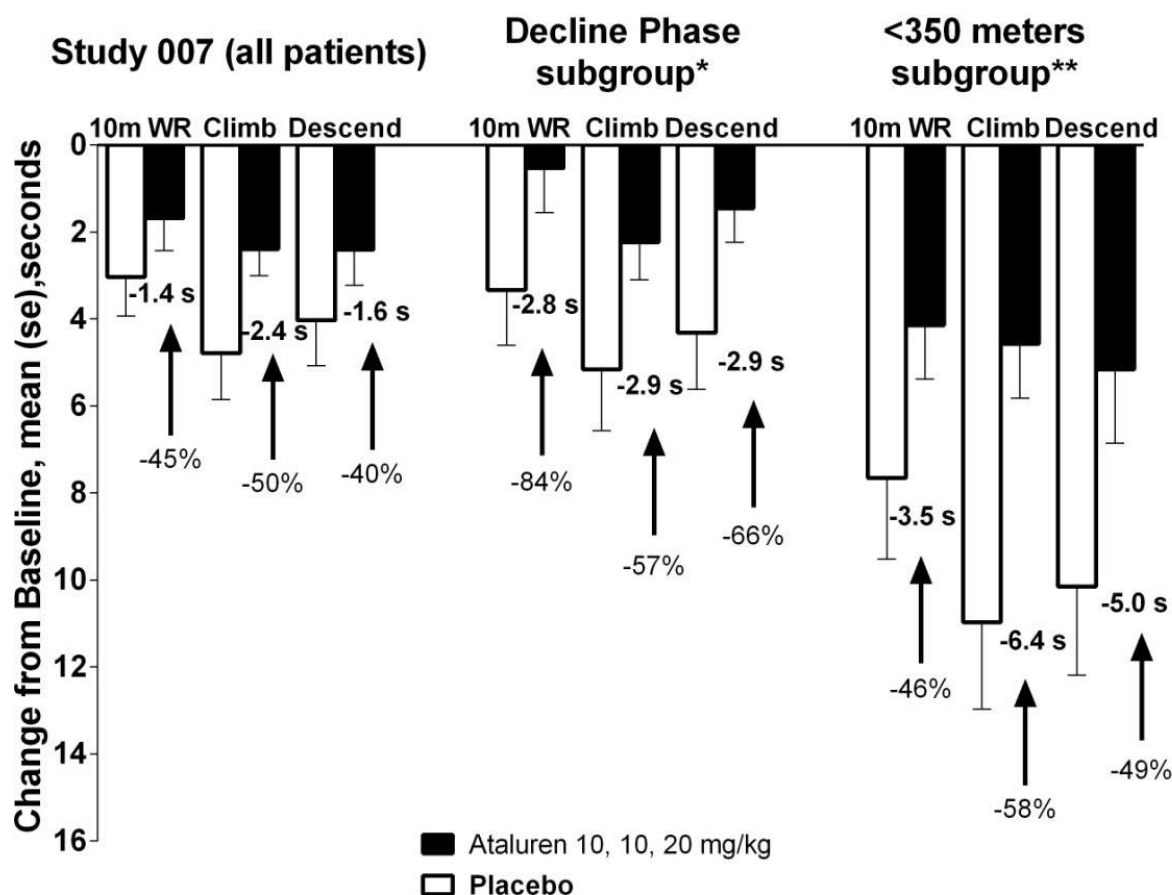
SEM Definition	MCID für die 6MWD bei DMD im Meter	Referenz
Baseline SD* $\sqrt{(1-r)}$	-28,5	(McDonald et al., 2013a) (Wyrwich et al., 1999)
Baseline SD / 3	-31,7	(McDonald et al., 2013a)
Baseline SD / 2	-47,5	Modul 4.4.2.4.2.3, Responderanalyse

a.  $r$ =test-retest reliability; b. 1/3 der Standardabweichung von den Baselinewerten; SD = Standardabweichung; SEM = Standard Error of the Mean

Zur Messung der funktionalen Kapazität bei gehfähigen Patienten existieren ergänzend zum 6MWT weitere funktionale Tests, so genannte Timed Function Tests (TFT), bei denen

bestimmte funktionelle Tätigkeiten möglichst schnell ausgeführt werden sollen. Dazu zählt z.B. vier Treppen hinauf oder hinab zu steigen, das Aufstehen aus der Rückenlage oder 10 m möglichst schnell zu gehen. Diese Tests sind einfach anzuwenden und reproduzierbar, sie sind prädiktiv in Bezug auf klinische bedeutsame Meilensteine der Krankheitsprogression, und sie zeigen eine verlässliche Response auf Intervention mit Kortikosteroiden. Für die TFTs wurden ebenfalls MCIDs publiziert (siehe Modul 4.4.2.3). TFTs werden als Maß angesehen, inwieweit DMD Patienten in der Lage sind, wichtige Alltagstätigkeiten zu verrichten.

In Subgruppen-Analysen der TFTs wurde der Effekt von Ataluren 10/10/20 vs. Placebo bei allen Patienten, bei denen mit einer BL 6MWD <350 m sowie post-hoc in der "ambulatory decline phase"-Gruppe<sup>1</sup> evaluiert. (Bushby et al., 2014) Die Auswertung für die Gesamtpopulation ebenso wie für die Subgruppen zeigt eine ähnliche Progression wie auch beim 6MWT beobachtet, wobei die Änderungen in der hier auch dargestellten Ataluren-Gruppe in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der 6MWD-Analysen einen deutlich größeren Effektunterschied von Ataluren 10/10/20 vs. Placebo in den Subgruppen zeigen. (Abbildung 11).



<sup>1</sup> „Ambulatory decline phase“-Gruppe: Patienten im Alter von  $\geq 7$  bis  $\leq 16$  Jahren mit einer initialen 6MWD von  $\geq 150$  m und einer nach Alter und Größe erwarteten 6MWD von  $\leq 80\%$  unter stabiler Kortikosteroid-Therapie.

Abbildung 11: Ergebnisse der TFTs in der Gesamtpopulation, in der "ambulatory decline phase"-Gruppe und bei Patienten mit einer BL 6MWD <350 m (PTC Therapeutics, Ltd., 2014). Werte sind Mittelwert-Unterschiede von Baseline zu Woche 48.

Abk.: 10m WR, 10-meter-walk-run test (Zeit um 10 m zu gehen oder zu rennen); Climb, Zeit um vier Treppenstufen hinaufzugehen; Descend, Zeit um vier Treppenstufen hinabzugehen

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Duchenne Muskel-Dystrophie ist eine schwerwiegende, progressive und seltene genetische Erkrankung von Kindern und Jugendlichen, die im Allgemeinen im Alter von ca. 3 Jahren erstmalig durch Gangauffälligkeiten symptomatisch wird und meist mit etwa 5 Jahren diagnostiziert wird. Ein systematisches Screening auf DMD wird bislang aufgrund der fehlenden therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten nicht durchgeführt (abgesehen von einzelnen Regionen in anderen Ländern). (Moat et al., 2013) Derzeit existiert keine kurative Therapie zur Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie. (Bushby et al., 2010a; EMA-CHMP, 2014b) Die Erkrankung ist charakterisiert durch zunehmenden Muskelschwund, den Verlust der Gehfähigkeit und die Angewiesenheit auf einen Rollstuhl, der bei vielen Patienten bereits im Alter von 10 Jahren mindestens zur Unterstützung erforderlich wird. Daten des MD STARnet aus vier amerikanischen Staaten zeigen, dass 29% der Patienten im Alter zwischen 5-9 Jahren bereits einen Rollstuhl benutzen, in der Altersspanne 10-14 Jahren sind es 82% der Patienten und in der Gruppe zwischen 15-24 Jahren 90%. (Centers for Disease Control and Prevention, 2009) Da von der Erkrankung ebenfalls die glatte Muskulatur betroffen ist, treten als Komplikationen der DMD gastrointestinale Probleme auf, progressive Atemwegsprobleme sowie kardiale Probleme. Aufgrund der zunehmender Muskelschwäche führt die DMD letztlich zu einem frühzeitigen Versterben der Patienten zwischen 20 und 30 Jahren. Die Lebenserwartung der Patienten hat sich in den vergangenen Jahrzehnten durch die Möglichkeiten stabilisierender Operationen an der Wirbelsäule und insbesondere der künstlichen Beatmung der Patienten erhöht.

Dennoch führt die DMD bislang immer zu körperlicher Behinderung mit einer fast vollständigen Angewiesenheit auf fremde Hilfe und pflegerische Maßnahmen ab dem 14-15

Lebensjahr. (McDonald et al., 2013c) Die Beatmungstherapie stellt eine lebensverlängernde Maßnahme dar, ohne den Grad der Behinderung positiv beeinflussen zu können.

Die medizinischen Maßnahmen konzentrieren sich daher umfassend und multifokal auf die Linderung der Symptome sowie ein Verzögern der Krankheitsprogression. Dazu zählen medikamentöse Maßnahmen, die insbesondere die Gabe von Glucokortikoiden (Prednison und Deflazacort) vorsehen, und von denen gezeigt werden konnte, dass die Progression zumindest um bis zu 2 Jahren verzögert werden konnte (Beenakker et al., 2005; Biggar et al., 2006, 2001; Fenichel et al., 1991; Griggs et al., 1991; Mazzone et al., 2013; Pradhan et al., 2006). Dies wird durch Natural History Studies untermauert (McDonald et al., 2013c).

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. (Bushby et al., 2010b) In ca. einem Drittel der Fälle leiden die Patienten zudem an einer verminderten Intelligenz. (Hoffmann, 2006; Mayhew et al., 2007)

Zusätzlich sind Maßnahmen zur Stabilisierung und zum Erhalt von Ausdauer und Kraft erforderlich, die sich in physiotherapeutischen und ergotherapeutischen Heilmitteln, der Unterstützung durch Hilfsmittel zur Stabilisierung sowie rehabilitativen Maßnahmen ausdrücken. Hinzu kommen häufig orthopädische Interventionen, die insbesondere auf eine Stabilisierung der Wirbelsäule ausgerichtet sind. Aber auch Bänder- und Sehnenoperationen kommen häufig bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie vor. (Bushby et al., 2010b) Eine psychosoziale Betreuung der Patienten wird allgemein empfohlen.

Die Maßnahmen der Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie orientieren sich am Krankheitsverlauf. So wird insbesondere die präsymptomatische Phase von der ambulanten Phase (Gehfähigkeit) und der nicht-ambulanten Phase unterschieden. Mit zunehmender Krankheitsprogression stehen medikamentöse und orthopädische Maßnahmen im Vordergrund. In der späteren Phase nach Verlust der Gehfähigkeit treten zunehmend pulmonale und kardiale Probleme auf, die einer Behandlung bedürfen, ehe palliative Maßnahmen bestimmend werden. (Hoffmann, 2006)

Das Durchlesen eines vorzeitigen Stop-Codons stellt einen neuen Behandlungsansatz bei genetischen Störungen dar, die auf einer Nonsense Mutation beruhen. (Peltz et al., 2013; Welch et al., 2007) 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. Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist durch Gentest nachzuweisen. Patienten, die keine Nonsense-Mutation aufweisen, sollen kein Ataluren erhalten. (EMA-CHMP, 2014a) Eine Nonsense-Mutation der DNA führt zu einem frühzeitigen Stop-Codon in der mRNA. Dieses frühzeitige Stop-Codon in der mRNA

verursacht Erkrankungen, indem es den Translationsprozess beendet, bevor ein Protein voller Länge generiert ist. Ataluren ermöglicht ein ribosomales Durchlesen der mRNA, die ein derartiges Stop-Codon enthält, und infolgedessen wird ein Protein voller Länge erzeugt. (EMA-CHMP, 2014b)

Aminoglykoside wie Gentamicin wurden bereits hinsichtlich ihrer Fähigkeit untersucht, das Durchlesen eines frühzeitigen Stop-Codons zu fördern, die Studienergebnisse bei Patienten mit DMD waren jedoch kontrovers. (De Los Angeles Beytia et al., 2012) Eine Therapie mit Aminoglykosiden ist zudem mit erheblichen Risiken verbunden, so kann sie zu Nierenschädigung und irreversiblen Hörverlust führen. (Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 2008) Die Entwicklung eines sicheren, oral anwendbaren Wirkstoffs, der das Durchlesen eines Stop-Codons ermöglicht, stellt für Patienten mit nmDMD eine innovative Behandlungsalternative bei diesem spezifischen Mutationstypus dar, die bislang mit Behinderung und letalem Verlauf verbunden ist.

Ein Behandlungsbedarf besteht grundsätzlich für alle Patienten mit DMD, da die Erkrankung mit progressiver Behinderung einhergeht, einen letalen Verlauf hat und keine kausale Behandlungsalternative zur Verfügung steht.

Die nmDMD stellt nur einen kleinen Prozentsatz der betroffenen Patienten mit DMD dar. Nach Angaben des deutschen TREAT-NMD Registers wird davon ausgegangen, dass ca. 11,5% (TREAT-NMD 2013, 13% Prior 1995, Dent 2005, 8,8% nach der UMD-DMD France) der DMD Patienten einen Gendefekt aufweisen, der auf eine Punktmutation zurückzuführen ist und durch Gentest bestätigt auf eine als Nonsense Mutation zurückzuführen ist. (Dent et al., 2005; Prior et al., 1995; PTC Therapeutics, 2014; Tuffery-Giraud et al., 2009; UMD-DMD France, 2014)

Ataluren hat die Eigenschaft bei nmDMD die Stopkodons zu überbrücken, um damit die Bildung des Proteins Dystrophin zu ermöglichen. Dieser positive Effekt wurde einerseits pharmakologisch anhand des Dystrophins im Körper nachgewiesen (Finkel et al., 2013), andererseits zeigen klinische Outcome Parameter – insbesondere der 6MWT – die Wirksamkeit des Präparates.

Ziel der Behandlung der Patienten mit nmDMD stellt die Verlängerung der ambulanten Phase dar, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Die vorliegende Phase 2b Studie (PTC007) war darauf angelegt, über eine Studiendauer von 48 Wochen einen Effekt auf die Gehfähigkeit zu demonstrieren. Eine Verlängerung der ambulanten Phase der Patienten wäre aufgrund des damit verbundenen niedrigeren Behinderungsgrades mit erheblichen Vorteilen für die Patienten verbunden, die sich im Idealfall über die Zeit in einem hohen Gewinn an Lebensqualität manifestieren.

Der Krankheitsverlauf der DMD/BMD und nmDMD wurde erst in jüngster Zeit im Rahmen von „Natural History Studies“ näher beleuchtet. Auch die vorliegende Phase 2b Studie PTC007 zeigt im Placebo-Arms den natürlichen Verlauf der Erkrankung innerhalb 48

Wochen. Andere Beobachtungsstudien haben zum Teil längere Laufzeiten (Bushby et al., 2014; Goemans et al., 2013b; EK Henricson et al., 2013a; Mazzone et al., 2013; McDonald et al., 2013b, 2013c; Pane et al., 2014) Aus diesen Studien ergibt sich ein Zusammenhang zwischen der Ausgangsgehstrecke – gemessen mit dem 6MWT -, die die Patienten bewältigen können, und dem Risiko des Verlusts der Gehfähigkeit in den Folgejahren. (Erik Henricson et al., 2013a; Mazzone et al., 2013; McDonald et al., 2013c) Die Studien zeigen, dass die Gehfähigkeit weitgehend stabil bleibt, solange die Patienten eine Gehstrecke von  $\geq 350\text{m}$  im 6MWT bewältigen können. Unterhalb eines Wertes von 350m ist mit einem rapiden Verlust der Gehfähigkeit innerhalb weniger Jahre zu rechnen, der nahezu deterministisch verläuft. Damit verbunden ist zudem eine fortschreitende Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens, da der Muskelschwund alle Extremitäten und Muskelgruppen betrifft, so dass auch einfache Tätigkeiten – wie das Anheben eines Glases oder das Zähneputzen – zunehmend schwieriger werden.

Ataluren ist der erste „disease modifying agent“ zur Behandlung der nmDMD. Die klinische Studie PTC007 konnte die Wirksamkeit von Ataluren belegen, 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. Der Behandlungsbedarf erstreckt sich prinzipiell auf alle von der Erkrankung betroffenen Patienten, wobei die Zulassung von Ataluren die Gruppe der gehfähigen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren umfasst. Zudem muss anhand eines Gentests eine nmDMD diagnostiziert sein, da Ataluren aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus nur in dieser Patientengruppe wirksam ist.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Duchenne Muskeldystrophie ist eine erbliche und als Nonsense Mutation sehr seltene Erkrankung des Muskelgewebes, die den gesamten Körper betrifft und einen progredienten Verlauf hat, der zu einem fortschreitenden Muskelabbau führt. Der verantwortliche Gendefekt liegt auf dem X-Chromosom, so dass die Erkrankung fast ausschließlich bei Jungen symptomatisch wird. (Imbornoni et al., 2014; Tuffery-Giraud et al., 2009)



Die Lebenserwartung der Patienten liegt bei durchschnittlich 25,3 Jahren (Eagle 2002, Kohler 2009), in Deutschland wird die mediane Lebenserwartung mit 24 Jahren angegeben. (Rall and Grimm, 2012) Selten werden einzelne Patienten mit DMD bis zu 40 Jahre alt. Die Lebenserwartung der Patienten mit der phänotypisch zu unterscheidenden Becker Muskeldystrophie (BMD) ist im Allgemeinen höher, da der Krankheitsverlauf milder ist; sie kann im Einzelfall um die 60 Jahre betragen. (TREAT-NMD, 2013) Es gibt keine Hinweise, dass sich Patienten mit nmDMD von DMD Patienten im Phänotyp unterscheiden. (Pane et al., 2014)

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der DMD in Deutschland ist insgesamt schlecht, so dass für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz auf internationale Untersuchungen zurückgegriffen werden muss. Es ist keine deutsche Studie bekannt, die Informationen zu Prävalenz oder Inzidenz bereitstellen würde. (GWS, 2013; Mah et al., 2014) Ein Versuch aus dem Jahr 2013, genaue Angaben zur Prävalenz und Inzidenz im Rahmen einer Studie der Patientenorganisation „action benni & co e.V.“ in Kooperation mit einer Krankenkasse zu erheben, ist aufgrund der mangelnden Beteiligung der angeschriebenen Labors und Neuropädiatrischen Zentren gescheitert. (GWS, 2013) Da für DMD und BMD kein eigener ICD Schlüssel existiert, lassen sich auch aus den amtlichen Statistiken keine exakten Informationen zur Prävalenz ableiten. (Friedrich-Bauer-Institut, 2014) Allerdings entsteht seit April 2008 das TREAT-NMD (Rodger et al., 2013) Patientenregister für Deutschland, Österreich und die Schweiz, das zum Stand 14. Januar 2013 bereits über 1000 Patienten aufgenommen hatte. Die auf der Webseite genannte Gesamtzahl der Patienten im DMD Register setzt sich zusammen aus DMD, BMD und weiblichen Überträgerinnen. Die in den Diagrammen genannten Zahlen zu DMD enthalten daher zum Stichtag alle Patienten, die sich je registriert haben, ohne zwischen inzwischen lebenden und gestorbenen Patienten zu unterscheiden.

Die vom Friedrich-Bauer Institut für dieses Dossier zur Verfügung gestellten aktuellen Daten des Patientenregisters mit den hier zugrunde gelegten Auswertungen beziehen sich auf die Zahl lebender, genetisch gesicherter Patienten mit DMD aus den drei Ländern, so dass auch Angaben zur Häufigkeit der Nonsense Mutationen gemacht werden können. Im Jahr 2014 sind insgesamt 812 Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz als Duchenne Patienten klassifiziert. Bei 637 Patienten liegt eine genetische Bestätigung vor. Insgesamt 11,46% der Patienten des Registers weisen eine Nonsense Mutation auf. (PTC Therapeutics, 2014) Der Anteil der Nonsense Mutationen dieses Registers ist mit anderen internationalen Angaben vergleichbar. Je nach Annahme über die Prävalenz repräsentiert das TREAT\_NMD Register ca. 30% der DMD Patienten in Deutschland, so dass von einer repräsentativen Stichprobe auszugehen ist.

In der Literatur wird als Geburtenprävalenz bei männlichen Geburten häufig eine Studie von Emery aus dem Jahr 1991 zitiert, die einen Wert von 1 / 3500 (2,9 / 10.000) Patienten für DMD angibt. (Bushby et al., 1991; Emery, 1991) Bushby 2010 nimmt eine Geburtenprävalenz von 1 / 3.600 – 6000 männlichen Lebendgeburten für DMD und BMD an. (Bushby et al., 2010a) Diese Angaben korrespondieren mit Schätzungen aus der MD

STARnet Datenbank, die von einer durchschnittlichen Geburtenprävalenz von 1/5.836 in vier amerikanischen Staaten ausgeht. (Centers for Disease Control and Prevention, 2009)

Basierend auf dem Neugeborenen-Screening in Wales konnte Moat 2013 für diese Region eine Inzidenz von 1/5.136 DMD Patienten zeigen, wobei die Inzidenz offenbar abgenommen hat, da zu Beginn des Screenings noch von einer Inzidenz von 1/4.046 ausgegangen worden ist. (Moat et al., 2013) In einer kanadischen Studie für Nova Scotia wurde eine relativ konstante Inzidenz von 1/4.700 über die Jahre beobachtet. (Dooley et al., 2010) Jeppesen beobachtet eine kumulierte Inzidenzrate von 19/100.000 im dänischen DMD Register. (Jeppesen et al., 2003)

Der Zusammenhang zwischen Inzidenz und Prävalenz (Punktprävalenz) ergibt sich aus der Dauer der Erkrankung. Bei einer angenommenen Lebenserwartung von 25,3 Jahren und einer Inzidenz von 1 / 4.700 ergäbe sich, angewendet auf die männliche Bevölkerung von Deutschland im Jahr 2013 eine Prävalenz von ca. 1.883 DMD Patienten. © Statistisches Bundesamt, 2014; Dooley et al., 2010; Eagle et al., 2002)

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2014 liegt die Inzidenz der DMD zwischen 10,71 und 27,778 pro 100.000 Einwohner, dies entspricht einer Spannweite zwischen 1/3.600 – 1/9.337. (Mah et al., 2014) Inzidenz kann hier verstanden werden als Geburtenprävalenz für die männlich geborenen Kinder, die zumeist als Bezugsgruppe zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der DMD gewählt werden, da der Anteil der Mädchen mit dieser Erkrankung extrem niedrig ist. Es gilt zu berücksichtigen, dass DMD erst relativ spät, in Europa mit ca. 3,5-7,4 Jahren – in Deutschland im Durchschnitt mit 3,8 Jahren -, sicher diagnostiziert wird. (Kirchner, 2013) Zudem erfahren gendiagnostische Verfahren ständige Verbesserungen und stehen erst seit Anfang der 90-er Jahre zur Verfügung.

Der Systematic Review von Mah 2014 bietet einen Überblick über epidemiologische Informationen aus weltweiten populationsbasierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz der DMD und BMD, die hier meta-analytisch zusammengefasst worden sind. Als gepoolte Prävalenz für DMD und BMD ergibt sich 4,78 (95% CI 1,94 – 11,81) sowie 1,53 (95% CI 0,26 – 8,94) pro 100.000 männlichen Einwohnern, wobei eine große Heterogenität besteht, die die Ergebnisse insgesamt unsicher erscheinen lässt. Die Heterogenität ergibt sich unter anderem aufgrund des Einschlusses einer Studie aus Süd-Afrika, die eine deutlich niedrigere Prävalenz aufweist im Vergleich zu den Studien aus Großbritannien und Dänemark.

Umgerechnet auf die männliche Population des Jahres 2013 in Deutschland ergibt sich aus den Angaben von Mah 2014 eine Prävalenz von 1.891 DMD Patienten. Die Konfidenzintervalle zeigen eine hohe Unsicherheit, so dass die Zahl der DMD Patienten zwischen 767 und 4.672 liegen kann. Dennoch korrespondiert die errechnete Prävalenz mit Ergebnissen zur Inzidenz der DMD aus anderen Studien bzw. Regionen, die, auf Deutschland übertragen, Prävalenzen von 1.682 (Jeppesen et al., 2003), 1.723 (Moat et al., 2013) oder 1.883 (Dooley et al., 2010) DMD Patienten schätzen. Aus diesem Grund wird in der weiteren Analyse auf die Arbeit von Mah abgestellt, um eine Annahme für die Prävalenz der DMD in Deutschland zu treffen.

Die Zulassung von Translarna ist auf Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie infolge einer Nonsense Mutation beschränkt. Die beste internationale Schätzung der Prävalenz von Duchenne Muskeldystrophie, die sowohl auf diagnostischen Kriterien als auch auf genetischer Testung basiert, liegt aktuell mit der Studie von Mah 2014 vor. Hier ergibt sich eine Prävalenz von 4,78 (95% CI 1,94 – 11,81) für die männliche Population, die im Folgenden als Schätzung für die Prävalenz von Duchenne Muskeldystrophie in Deutschland angenommen wird. Das bedeutet, dass in Deutschland von 1.891 Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie ausgegangen wird, sofern die internationalen Prävalenzen auf die deutsche Bevölkerung übertragbar sind.

### **Nonsense Mutationen**

Darüber hinaus stellt die Population der nmDMD auf die Patienten ab, die Punktmutationen aufweisen und daher zu einem Stop-Codon führen, das die Produktion eines funktionsfähigen Dystrophin Proteins verhindert. Der Wirkmechanismus von Translarna zielt exakt auf diese Population an Patienten mit Gendefekten ab, die eine Nonsense Mutation aufweisen. Der prozentuale Anteil der Punktmutationen bei Patienten mit DMD/BMD wird international auf ca. 13% geschätzt. (Dent et al., 2005; Prior et al., 1995) Eine Analyse der französischen Datenbank zur Bestimmung von Genmutationen des Dystrophin Gens kommt auf einen Anteil von 8,8% Nonsense Mutationen. (UMD-DMD France, 2014) Hingegen weist das deutsch-österreichisch-schweizerische Register TREAT-NMD einen Anteil von 11,46% Stop-Codon-Mutationen in der Population der DMD Patienten aus (Abbildung 12). (TREAT-NMD, 2013) Dies wird durch Angaben in der Literatur bestätigt. (Gahn, 2010)

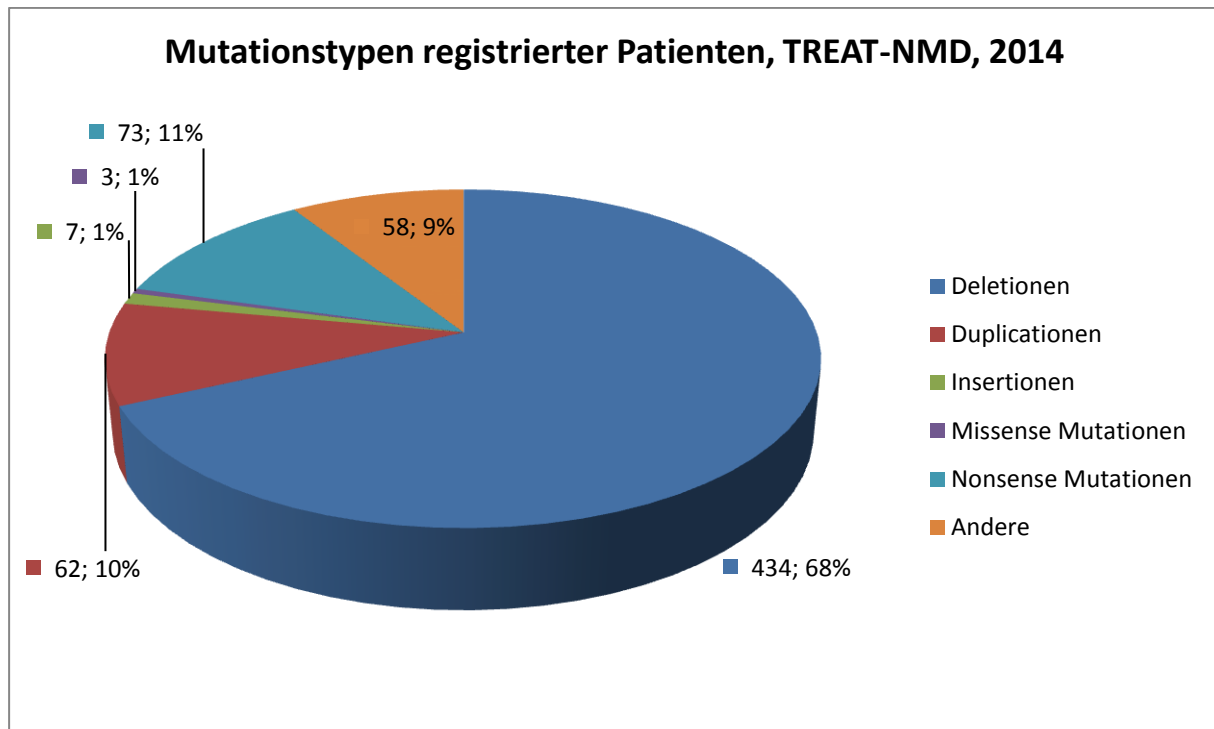


Abbildung 12: Mutationstypen der DMD Patienten im deutschen TREAT-NMD Register 2014, (PTC Therapeutics, 2014)

Obwohl auch bei den Nonsense Mutationen leicht unterschiedliche prozentuale Anteile in der Literatur bzw. in verschiedenen Registern und Studien festzustellen sind, scheinen die Angaben aus dem deutschen Register für 637 Patienten recht gut mit internationalen Erkenntnissen überein zu stimmen. Da es sich um eine empirische Erhebung eines repräsentativen Anteils der DMD Patienten in Deutschland handelt, wird im Folgenden der Wert von 11,46% Stop-Codon-Mutationen zur Beschreibung der Population verwendet.

### Gehfähige Patienten

Darüber hinaus wird die behandlungsfähige Population aufgrund der Zulassung von Translarna weiter eingeschränkt, indem das Präparat nur für gehfähige Patienten ab 5 Jahren zugelassen ist. Duchenne Patienten erleiden einen progressiven Verlust der Gehfähigkeit ab einem Alter von etwa 7 Jahren. Der teilweise Verlust der Gehfähigkeit tritt durchschnittlich in einem Alter von 9,4 (SD 2,4) Jahren auf (Kohler et al., 2009), in einer Befragung von CARE-NMD wurde für Deutschland ein Alter von 10,9 Jahren erhoben (Kirchner, 2013) Die Abhängigkeit von einem elektrischen Rollstuhl, und damit dem Verlust der Gehfähigkeit, wird mit 14,6 (SD 4) Jahren angegeben. (Kohler et al., 2009) Die ambulante Phase der Behandlung der Patienten mit Translarna wird also bei gegebener Unsicherheit zwischen 5 und 14,6 Jahren liegen. (EK Henricson et al., 2013a; Kirchner, 2013; Kohler et al., 2009;

McDonald et al., 2013c) In der Studie von McDonald 2013 sind keine Patienten ab 17 Jahren mehr gehfähig.

Die Altersverteilung der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen lässt sich anhand der Statistik des deutsch-österreichisch-schweizerischen TREAT-NMD Registers für insgesamt 637 genetisch bestätigte DMD Patienten veranschaulichen (Abbildung 13):

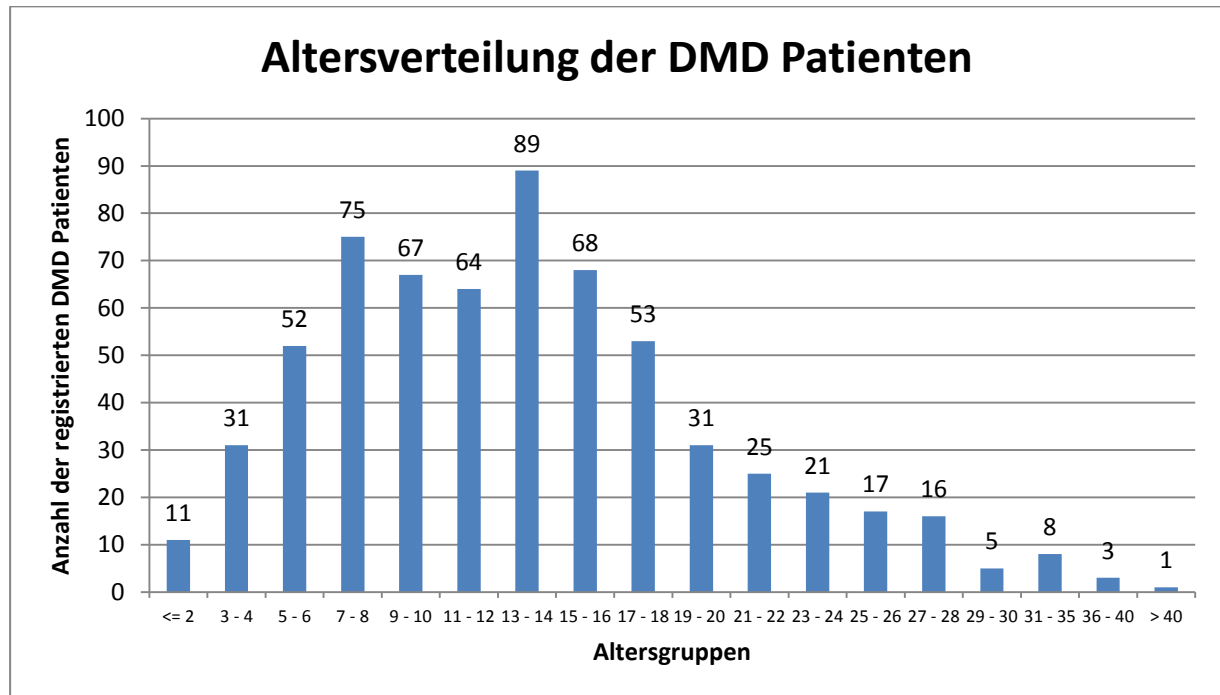


Abbildung 13: Altersverteilung der DMD Patienten in D, A, CH, 2014 (PTC Therapeutics, 2014)

Hier zeigt sich, dass der ca. 85% der Patienten im Alter zwischen 5 und 24 Jahren sind, 6,5% sind jünger als 5 Jahre und ca. 8%  $\geq$  25 Jahre.

Da die Diagnose häufig erst mit 3-4 Jahren gestellt werden kann, da erst zu diesem Zeitpunkt Symptome sichtbar werden, sind die Altersgruppen ab fünf Jahren deutlich stärker besetzt. Die Prävalenz im TREAT-NMD Register nimmt ab einer Altersgrenze von ca. 15 Jahren stark ab.

Die Zahlen korrespondieren mit der Altersverteilung aus dem dänischen DMD-Register. (Jeppesen et al., 2003) Hier zeigt sich eine vergleichbare Altersverteilung der DMD Patienten als durchschnittliche Prävalenz der Jahre 1991-2002, wie in der Abbildung 14 dargestellt. Der Zeitraum ab 1991 wurde gewählt, da erst ab diesem Zeitpunkt gendiagnostische Methoden zur differenzierten Diagnostik der Patienten zur Verfügung standen. (Jeppesen et al., 2003) Die Altersverteilung des dänischen Registers zwischen 1991 und 2002 bestätigt die relativ kurze Lebenserwartung der Patienten mit DMD, wobei eine zunehmende Mortalität ab ca. 20 Jahren zu beobachten ist. Durchschnittlich 64,3% aller DMD-Patienten befinden sich in

einem Alter zwischen 5 und 19 Jahren nach Angaben des dänischen Registers (73,5% nach dem deutschen Patientenregister).

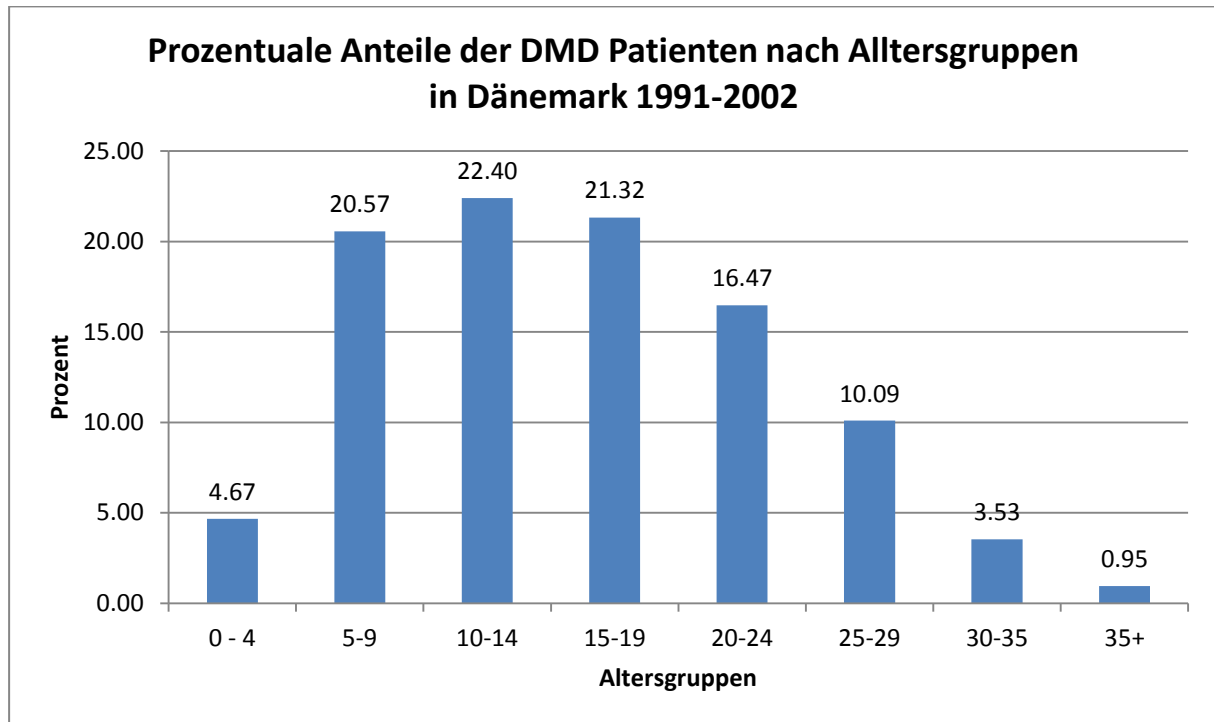


Abbildung 14: Prozentuale Anteile der DMD Patienten nach Altersgruppen in Dänemark 1991-2002, eigene Berechnungen basierend auf Jeppesen 2003

Zur Gehfähigkeit der Patienten mit DMD als Voraussetzung der Verordnungsfähigkeit von Translarna liegen beispielsweise Daten aus der CINRG DMD-NHS Studie von McDonalds 2013 vor. (EK Henricson et al., 2013a; McDonald et al., 2013c) Hier wurden 340 DMD Patienten im Alter zwischen 2 und 28 Jahren eingeschlossen, um die Auswirkungen einer Glucokortikoidtherapie auf die Gehfähigkeit der Patienten zu untersuchen. Diese Natural History Study zeigt zum einen, dass sich die prognostizierten positiven Effekte einer Glucokortikoidtherapie bei DMD in der dargestellten Patientenpopulation nachweisen lassen. Zum anderen können aus dieser Studie Informationen zur Gehfähigkeit in Abhängigkeit vom Alter abgeleitet werden. Der Anteil der Patienten entsprechend der oben dargestellten Altersgruppen, die als gehfähig klassifiziert werden können, stellt sich gemäß dieser Studie wie folgt dar:

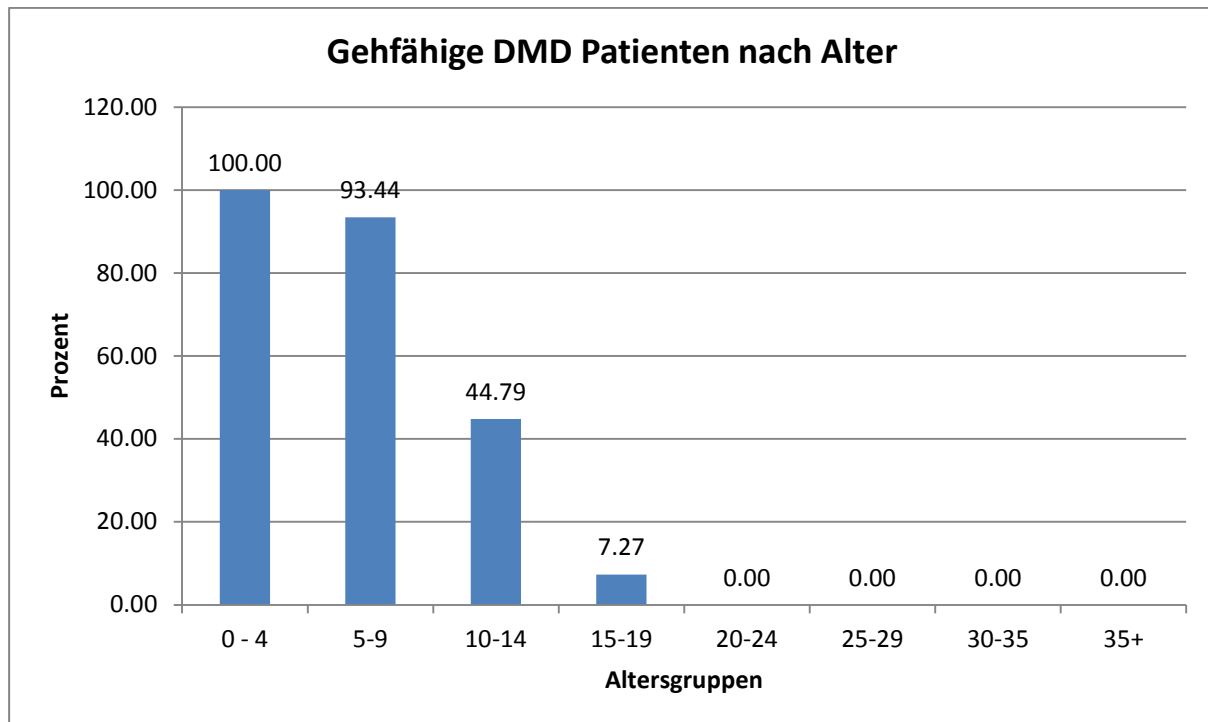


Abbildung 15: Gehfähige Patienten nach Altersgruppen, (McDonald et al., 2013c)

Die CINRG DMD-NHS bestätigt die Annahmen, dass die Patienten mit DMD einen zunehmenden Verlust der Gehfähigkeit in frühem jungendlichem Alter erleiden. In der Altersgruppe zwischen 5 und 9 Jahren sind noch mehr als 93% der Patienten gehfähig, in der Altersgruppe zwischen 10 und 14 Jahren nur noch knapp 45%, während in der Gruppe zwischen 15 und 19 Jahren nur noch 7,3% als gehfähig beschrieben werden. Ab 20 Jahren gibt es keine Patienten mehr in dieser Studie, die noch gehfähig sind. Die Gehfähigkeit wurde gemessen mit der Skala nach Vignos. (Vignos et al., 1963) Insgesamt beträgt der Anteil der gehfähigen Patienten dieser Studie 30,8%.

Der europäische CARE-NMD Survey, an dem 424 deutsche Patienten teilgenommen haben, kommt zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen. Hier wird eine Rate von 40% ambulanter / gehfähiger Patienten angegeben. (Kirchner, 2013)

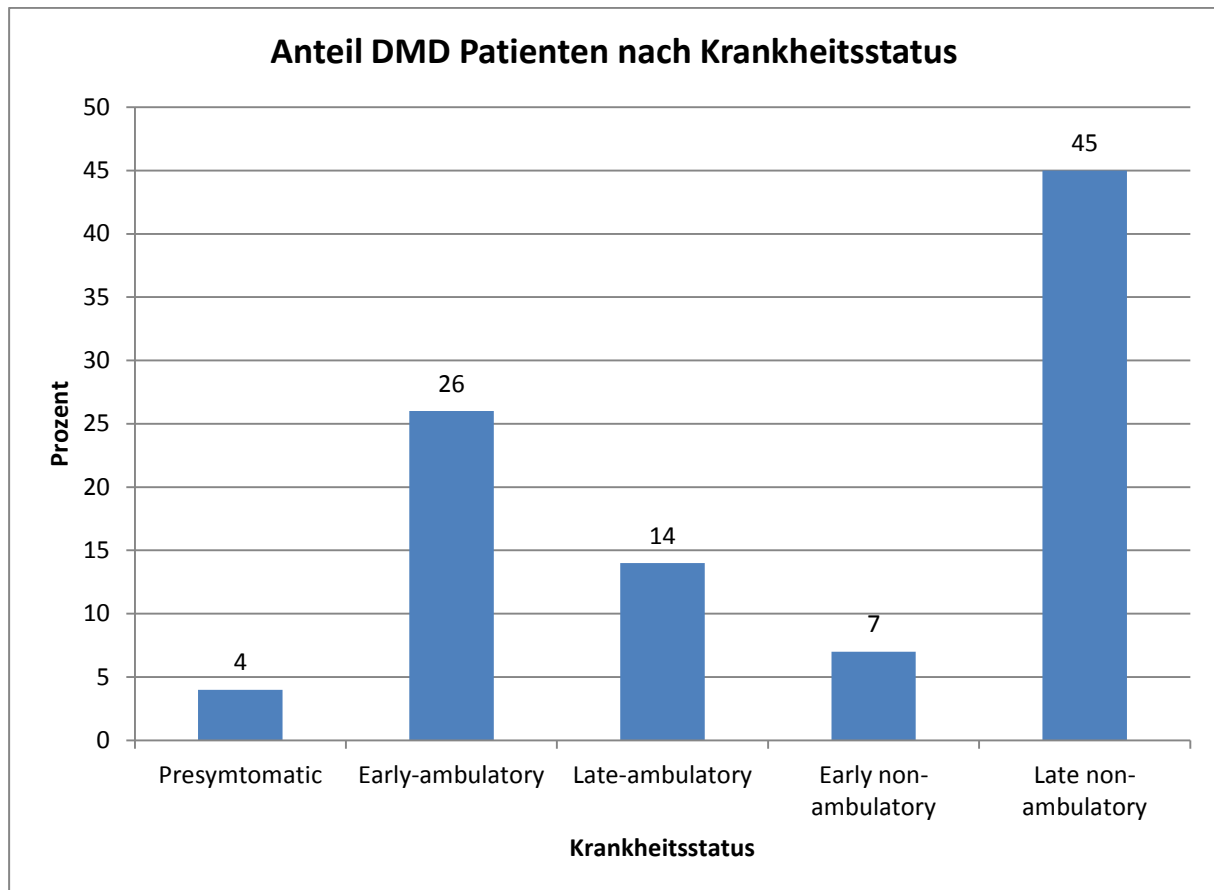


Abbildung 16: Anteil DMD Patienten nach Krankheitsstatus in Prozent, (Kirchner, 2013)

Die Patientenpopulation, die für eine Behandlung mit Translarna in Betracht kommt, wird durch die Annahmen zur Prävalenz, dem Anteil der Nonsense Mutationen und dem Anteil der Patienten, die als gehfähig eingestuft werden können, bestimmt. Es wird im Folgenden ausschließlich auf männliche Patienten abgestellt, da Duchenne einen Gendefekt auf dem X-Chromosom darstellt, so dass weibliche Patienten nur sehr selten oder in milderer Verlaufsformen vorkommen. Die aus der Literatur extrahierten Angaben sind für die deutsche Patientenpopulation mit einer gewissen Unsicherheit zu betrachten, da die Ergebnisse zur Prävalenz im Wesentlichen auf internationalen Studien basieren, so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland nicht validiert ist.

Wir gehen im Folgenden von einer Prävalenz von 4,78 für die männliche Bevölkerung aus und beziehen uns dabei auf die Studie von Mah 2014. Der Anteil der Nonsense Mutationen bzw. Stop-Codon-Mutationen der DMD Patienten wird aus dem deutschen Register TREAT-NMD geschätzt, so dass hier von einem prozentualen Anteil von 11,46% relevanter Punktmutationen ausgegangen werden kann.

Bei der Altersverteilung stützen wir uns ebenfalls auf die Angaben aus dem TREAT-NMD Register. Der ambulante Status zur Erfassung der Gehfähigkeit wird anhand subjektiver Angaben der Patienten vorgenommen. Die Fragenformulierung lautete:



## 1) Was ist die beste motorische Leistung, die Sie derzeit erbringen können?

Die motorische Leistung beschreibt die Fähigkeit einer Person, den eigenen Körper zu bewegen oder zu halten. Frei sitzen bedeutet hier, dass der Betroffene für einige Minuten ohne die Hilfe einer anderen Person oder einer Sitzhilfe (etwa einer Stuhllehne, eines Korsetts oder einer Schiene) sitzen kann.

- Ich kann derzeit laufen (mit oder ohne Hilfe)
- Ich kann derzeit nicht laufen, aber frei, also ohne Hilfe, sitzen
- Ich kann derzeit weder laufen noch frei sitzen

## 2) Benutzen Sie einen Rollstuhl?

(Bei Patienten, die jünger als drei Jahre sind, entfällt diese Frage.)

- Ich benutze keinen Rollstuhl
- Ich benutze manchmal einen Rollstuhl, kann aber kurze Strecken auch selbständig gehen
- Ich benutze immer einen Rollstuhl, um mich fortzubewegen

Dier Formulierung der Fragen erklärt auch, weshalb einige „gehfähige“ Patienten manchmal einen Rollstuhl verwenden. Die Angaben im TREAT-NMD Register werden von den Patienten alle 1-2 Jahre aktualisiert.

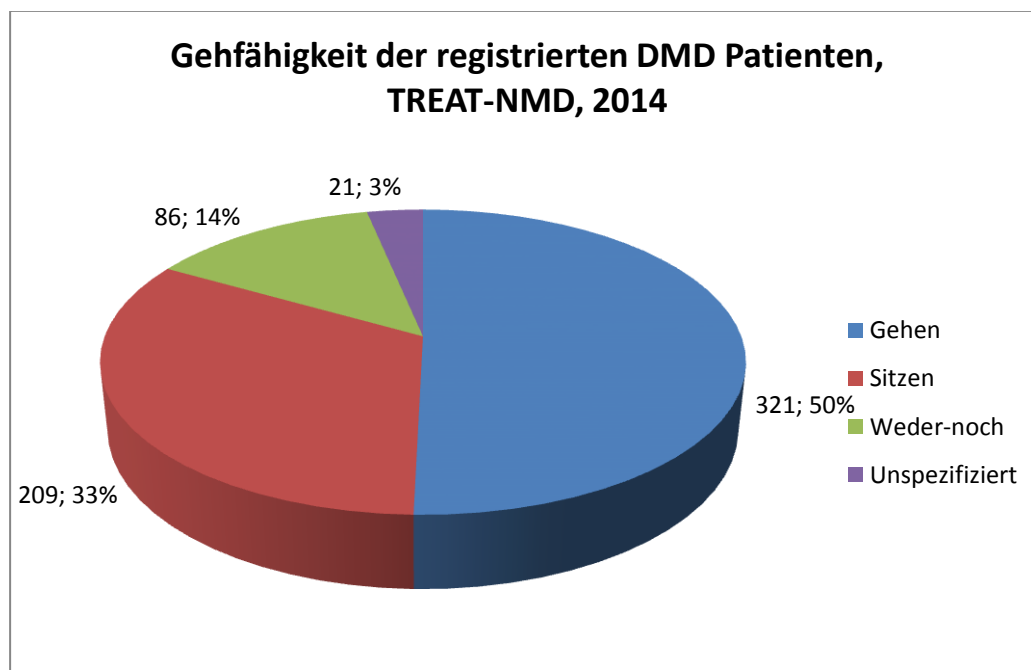


Abbildung 17: Gehfähigkeit der registrierten DMD Patienten, TREAT-NMD, 2014, (PTC Therapeutics, 2014)

Anhand der vorliegenden Angaben aus dem TREAT-NMD Register wird davon ausgegangen, dass 43,8% der nmDMD Patienten, die  $\geq 5$  Jahre sind, noch in der Lage sind, zumindest kurze Strecken zu gehen. Die Zahl der Patienten unterhalb von 5 Jahre beträgt 42.

Daraus ergeben sich die folgenden Werte bezogen auf die männliche Population des Jahres 2013.

Tabelle 3-4: Prävalenz der nmDMD in Deutschland

Stufe	Anteil in % bezogen auf die männliche Bevölkerung	Absolut	Unsicherheit	Quelle
Prävalenz DMD	4,78%	1.891	(95% CI 1,94 – 11,81)	Mah 2014
Nonsense Mutationen	11,46%	217	-	TREAT-NMD 2014
Gehfähige Patienten ab 5 Jahren	43,8%	95	-	TREAT-NMD 2014

Ausgehend von 1.891 männlichen DMD Patienten in Deutschland, wird ein Anteil von 11,46% Nonsense Mutationen geschätzt, der sich aus den gendiagnostischen Analysen des deutschen TREAT-NMD Registers ergibt. Bei einem Anteil von 11,46% resultierten insgesamt 217 Patienten mit Nonsense Mutationen DMD, die im deutschen Register ausgewiesen werden. Die betroffenen Patienten verlieren ihre Gehfähigkeit frühzeitig. Angaben aus dem Register legen nahe, dass 43,8% der Patienten über 4 Jahre als gehfähig im Sinne der Zulassung beschrieben werden können. Der Anteil der gehfähigen Patienten gemäß der CINRG DMD-NHS läge nur bei 30,8%. Die Zahl der behandelbaren Patienten hängt von einigen unsicheren Faktoren ab, wobei die Prävalenzschätzung derzeit den größten Einfluss hat. Unterstellt man die in England gemessene Prävalenz von 3.279 Patienten (8,29 / 100.000 nach Norwood 2009), so steigt die Zahl der behandelbaren Patienten auf 165 Patienten an, sofern die Nonsense Mutationen und der ambulante Status weiterhin bei 11,46% bzw. 43,8% liegen, bei einer Rate von 30,8% ambulanter Patienten betrüge die Zahl der behandelbaren Patienten 116. Die Breite des Konfidenzintervalls in der Studie von Mah 2014 würde eine Patientenzahl zwischen 38 und 244 zulassen.

Inzidenz der DMD

Daten zur Inzidenz der DMD in Deutschland liegen nicht vor. Es gibt einige internationale Studien, die die Inzidenz der DMD untersucht haben. Diese epidemiologischen Studien gehen von einer Inzidenz zwischen 1/3.600 und 1/9.337 Neuerkrankungen aus. (Bushby et al., 2010a; Emery, 1991)

Tabelle 3-5: Internationale Inzidenz der DMD

Quelle	Region	Inzidenz	Inzidenz in D (männl. Geburten 2013 349.841)	Anteil nmDMD
(Moat et al., 2013)	Wales (UK)	1 / 5136	68	7,8
(Emery, 1991)	World survey	1 / 3500	100	11,46
(Dooley et al., 2010)	Canada (Nova Scotia)	1 / 4700	74	8,48
(Jeppesen et al., 2003)	Dänemark	1 / 5362	66	7,56
(Bushby et al., 1991)	Nord England	1 / 5.618	62	7,11
(Greenberg et al., 1988)	Kanada	1 / 3.600	97	11,12
(Siciliano et al., 1999)	Italien	1 / 9.337	38	4,35
(Talkop et al., 2003)	Estland	1 / 5.653	62	7,11

Basierend auf der zur Verfügung stehenden Literatur besteht eine große Spannweite hinsichtlich der Inzidenz von DMD in den verschiedenen Regionen, die zwischen 38 und max. 100 Neuerkrankungen liegt, so dass als Näherungswert ca. 70 neue Patienten bezogen auf die männlichen Geburten zu erwarten sind, wobei diese Zahl ebenso mit einer entsprechenden Unsicherheit zu betrachten ist, da für Deutschland keine expliziten Zahlen verfügbar sind.

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

Prävalenz und Inzidenz der DMD und nmDMD werden sich in den kommenden fünf Jahren nicht wesentlich verändern. Die Untersuchung von Dooley 2010 hat gezeigt, dass die Inzidenz in Kanada über einen langen Zeitraum weitgehend stabil ist. Gleiches gilt für die dänische Bevölkerung. (Dooley et al., 2010; Jeppesen et al., 2003) Die Erwartung, dass die Zahl der Neuerkrankungen durch eine gezielte Aufklärung der Eltern von Duchenne Patienten sinkt, hat sich beispielsweise in Österreich nicht erfüllt. (Hauser et al., 1993) Hingegen konnte in

Wales gezeigt werden, dass die Inzidenz durch die Einführung des Neugeborenen Screening über die Zeit gesunken ist. (Moat et al., 2013) Duchenne Muskeldystrophy ist eine genetische rezessive vererbte Erkrankung, die aber auch einen hohen Anteil spontaner Mutationen aufweist, der bei ca. 33% liegt. (Grimm et al., 2012) Da Dystrophin das größte menschliche Protein darstellt, besteht auch die höchste Anfälligkeit für spontane Mutationen. Dennoch könnte durch gezielte genetische Beratung die Inzidenz verändert werden, sofern ein systematisches Neugeborenen-Screening für diese Erkrankung bestünde. (Hauser et al., 1993)

Die Prävalenz der DMD hat sich in den vergangenen Jahrzehnten tendenziell positiv entwickelt. Dies ist auf unterschiedliche Maßnahmen zurückzuführen, die sowohl medikamentöse Maßnahmen als auch Interventionen zur pulmonalen und kardialen Versorgung betreffen. Die Gabe von Glucokortikoiden hat sich als vorteilhaft erwiesen, um die Progression der Erkrankung zu verzögern und die Gehfähigkeit der Patienten zu erhalten. Hier kann davon ausgegangen werden, dass mit Kortikoidtherapie die ambulante Phase 2-3 Jahre länger erhalten bleibt. (Fenichel et al., 1991; Griggs et al., 1991; Manzur et al., 2008; McDonald et al., 2013c; Wong and Christopher, 2002) Ein Einfluss von Kortikoiden auf das Überleben der Patienten konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Die Verlängerung des Überlebens der DMD Patienten hat sich seit der Einführung der künstlichen Beatmung signifikant gezeigt, so dass in den vergangenen Jahren auch die Prävalenz der DMD zugenommen hat, bei konstanter Inzidenz. (Birnkranz et al., 2010; Eagle et al., 2002; Rall and Grimm, 2012; Toussaint et al., 2006) Auch Maßnahmen zur Behandlung der mit der DMD verbundenen kardialen Probleme konnten durch geeignete Medikamente einen positiven Einfluss auf die Prävalenz zeigen.

Da nicht erwartet wird, dass sich der Stand der medizinischen Versorgung in den kommenden Jahren wesentlich verändern wird – abgesehen von der Einführung von Ataluren -, wird für den Zeitraum von 5 Jahren von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz der nmDMD ausgegangen, die durch die erwartete Geburtenzahl beeinflusst wird. Ein positiver Effekt der Behandlung mit Ataluren auf die Prävalenz hinsichtlich des Erhalts der Gehfähigkeit lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht belegen. Zudem wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA abgestimmt, dass ein potenzieller Effekt von Ataluren auf die Prävalenz – durch Verlängerung der ambulanten Phase – nicht modelliert werden soll. Eine signifikante Verbesserung der mit Ataluren behandelten Patienten bei dem primären Outcome Parameter, dem 6MWT, im Vergleich zur Placebo-Gruppe ist belegbar. Gerade bei den Patienten, die einen Ausgangswert von unter 350 Metern im 6-Minuten-Gehtest aufwiesen, hat Ataluren zu einer signifikanten Verlängerung der Gehstrecke gegenüber Placebo in einem Zeitraum von 48 Wochen geführt. Es steht zu erwarten, dass dieser Effekt die Gehfähigkeit insgesamt positiv beeinflusst, so dass die ambulante Phase insgesamt verlängert wird. Dies wäre gleichbedeutend mit einer größeren Patientenpopulation innerhalb der nächsten Jahre, da mehr Patienten ihren ambulanten Status erhalten können.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Baseline-Wert der 6MWD einen wichtigen Prädiktor für den Erhalt der ambulanten Phase darstellt. (Bushby et al., 2014)

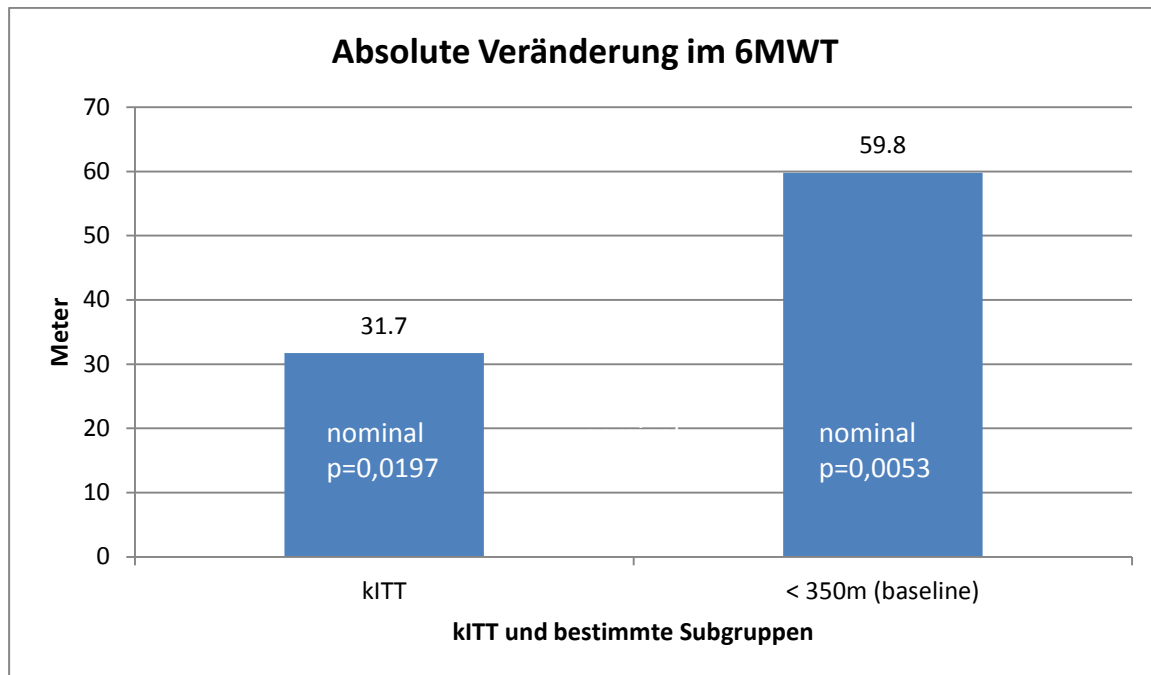


Abbildung 18: Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke Ataluren vs Placebo für die kITT Population, sowie die Subgruppe < 350m baseline 6MWT, s. Modul 4, Tabelle 4-37 und 4-41, MMRM Modell.

Die dargestellten Veränderungen der Gehstrecke zwischen der Ataluren Gruppe (40mg/kg/Tag) und der Placebo-Gruppe zeigen eine signifikante Verbesserung im nominalen p-Wert für die kITT Population, d.h., der korrigierten ITT Population, in der für 2 Patienten Screening Werte anstelle von baseline Werten verwendet worden sind, da die betroffenen Patienten aufgrund von Verletzungen nicht in Lage waren, die baseline Messung zuverlässig durchzuführen. Die Natural History der Patienten zeigt zudem, dass Patienten mit einer Ausgangsgehstrecke unterhalb von 350 Metern ein besonderes Risiko für den Verlust der Gehfähigkeit haben. Die schlägt sich nieder in der Veränderung im 6MWT dieser Gruppen gegenüber Placebo. (Bushby et al., 2014)

Eine Verbesserung relativ zu Placebo der 6MWD um mehr 68 Meter (Abbildung 19) der Patienten unterhalb von 350 Meter Baseline gegenüber der Placebo-Gruppe würde nahelegen, dass die Patienten eine längere ambulante Phase erleben, so dass die Behinderung verzögert würde und damit die Notwendigkeit eines Rollstuhls ebenfalls verzögert werden könnte.

Der Verlust der Gehfähigkeit bei den Patienten mit einer niedrigen Baseline unterhalb von 350m ist rapide. In der Studie PTC007 haben 22 Patienten der Placebo-Gruppe mit Baseline Werten <350m im Durchschnitt 107m innerhalb von 48 Wochen verloren, während 25 Patienten der Ataluren-Gruppe (40mg/kg/Tag) <350m nur ca. 39m innerhalb von 48 Wochen verloren haben.

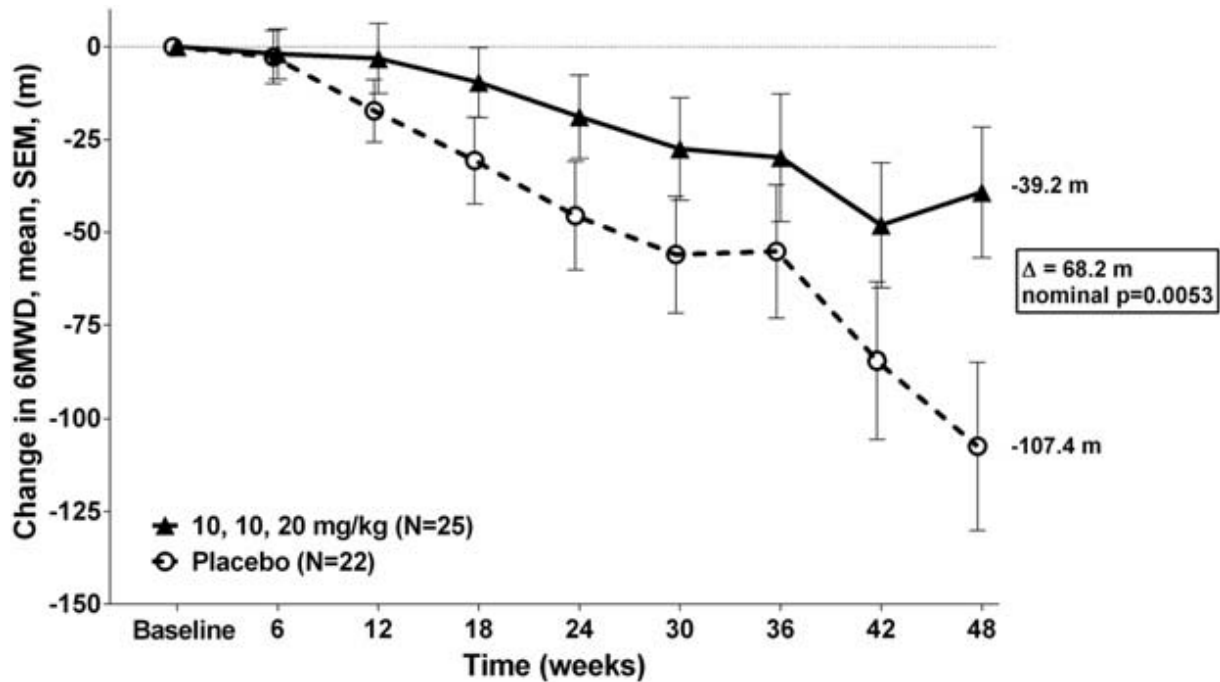


Abbildung 19: Verlust der Gehfähigkeit der Patientengruppen mit baseline Werten < 350m Ataluren (40mg/kg/Tag) vs Placebo basierend auf der Analyse der zuletzt gemessenen Strecke, (Bushby et al., 2014)

Insofern ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der behandlungsfähigen Patienten mit Ataluren systematisch vergrößert, sofern von einem dauerhaften Effekt ausgegangen werden kann.

Dennoch wird darauf im Folgenden darauf verzichtet, den Effekt von Ataluren in die Schätzung einzubeziehen, um eine Vermischung der Prävalenz mit Annahmen zur klinischen Wirksamkeit zu vermeiden.

Tabelle 3-6: Fünf-Jahres Prävalenz (Bevölkerung in 1000)

	2015	2016	2017	2018	2019
Bevölkerung in 1000	80 772	80 616	80 453	80 282	80 102
Männliche Bevölkerung in 1000	39 661	39 592	39 517	39 436	39 351
DMD (4,78 / 100.000)	1.896	1.892	1.889	1.885	1.881
nmDMD (11,46%)	217	217	216	216	215
Anteil ambulanter Patienten (43,8%)	95	95	95	95	94

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvor-ausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html> Zugriff: 26.9.2014 (© Statistisches Bundesamt, 2014)

Die Berechnung der 5-Jahresprävalenz hängt im Wesentlichen von der Bevölkerungsentwicklung bzw. der Entwicklung der männlichen Bevölkerung ab. Die Berechnung folgt der Logik der Berechnung zur Prävalenz unter der Annahme, dass eine Prävalenz von 4,78/100.000 für die DMD besteht, der Anteil der Nonsense Mutationen 11,46% beträgt und der Anteil der ambulanten Patienten >4 Jahre 43,8% beträgt. Da sich die männliche Bevölkerung nicht wesentlich verändern wird in den nächsten Jahre, bleibt der Anteil der behandelbaren Patienten weitgehend konstant mit 95 Patienten in Jahren bis 2018 und geschätzten 94 Patienten im Jahr 2019. Die Schätzung unterliegt Unsicherheiten, die bereits zuvor beschrieben worden sind.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/)*

*Kennzahlen\_und\_Faustformeln\_GKV\_2001-2012\_120903.pdf*). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Translarna (Ataluren)	95	$95 * 86,56\% = 82$

[http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen\\_und\\_grafiken/zahlen\\_und\\_grafiken.jsp#lightbox](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp#lightbox) (10.10.2014); (Bundesministerium für Gesundheit, 2012; GKV Spitzenverband, 2014)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Wie bereits dargestellt, fehlen Daten zur Prävalenz und Inzidenz der DMD in Deutschland. Der Anteil der Nonsense Mutationen an den Duchenne Patienten ist ebenfalls mit einer gewissen Unsicherheit verbunden, da internationale Quellen bzw. Register zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen der prozentualen Anteilen gelangen als das deutsche TREAT-NMD Register. (Dent et al., 2005; Tuffery-Giraud et al., 2009) Des Weiteren besteht Unsicherheit über die Verteilung der ambulanten Patienten in der Population der DMD Patienten. Natural History Studien haben gezeigt, dass der Verlust der Gehfähigkeit ab einem Alter von 7 Jahren systematisch zunimmt; zuvor wird die Muskelschwäche durch das Wachstum der Patienten teilweise kompensiert. (Henricson et al., 2012) Ein weiterer Prädiktor scheint die Gehstrecke selbst darzustellen, die im 6MWT gemessen wird. Unterhalb einer Strecke von ca. 350m im 6MWT nimmt die Progression der Erkrankung rapide zu.

Die durchschnittliche Lebenserwartung der DMD Patienten liegt bei ca. 25,3 Jahren, diejenigen Patienten, die eine künstliche Beatmung erhalten, werden ca. 27 Jahre, ohne Beatmung lag das durchschnittliche Alter bei ca. 19 Jahren. (Eagle et al., 2002; Kohler et al., 2009; Rall and Grimm, 2012; Stromberg et al., 2012)

Bei der Berechnung der Prävalenz beziehen wir uns auf den Systematic Review von Mah 2014, der eine Prävalenz von 4.78/100.000 (95% CI 1,94 – 11,81) an der männlichen Bevölkerung ausweist. Die Zahl der DMD Patienten in Deutschland liegt demnach bei 1.891 (95% CI: 767 – 4672) Patienten.



Die Nonsense Mutationen liegen annahmegemäß bei 11,46%. (PTC Therapeutics, 2014) Für Deutschland verwenden wir 11,46% aus dem TREAT-NMD Register, um die empirischen Daten zu reflektieren.

Informationen zum ambulanten Status der nmDMD Patienten liegen in Deutschland ebenfalls im TREAT-NMD Register vor. Für die Patienten  $\geq 5$  Jahre wird der Anteil der ambulanten Patienten auf 43,8% geschätzt. Dies korrespondiert mit Angaben aus dem CARE-NMD Survey, der einen Anteil von 40% ambulanten Patienten (ohne prä-symptomatische Patienten) angibt. (Kirchner, 2013)

Sowohl die Gabe von Kortikoiden als auch chirurgische Interventionen können die ambulante Phase der DMD Patienten verlängern. (Bakker et al., 2000; Forst and Forst, 2012; Manzur et al., 2008) Insofern hängt der Anteil der gehfähigen Patienten nicht nur von der Natural History, sondern auch von den jeweiligen Therapiestandards ab. In Deutschland kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patienten mit Glucokortikoidtherapie bei ca. 63% liegt. (Kirchner, 2013) Exaktere Angaben über die Zahl der gehfähigen nmDMD Patienten liegen in Deutschland nicht vor.

Im Bewusstsein dieser Unsicherheiten wird im Folgenden weiterhin davon ausgegangen, dass

- die Prävalenz 4,78/100.000 an der männlichen Bevölkerung beträgt,
- der Anteil der Nonsense Mutationen 11,46% beträgt und
- der Anteil ambulanter Patienten ab 5 Jahren bei 43,8% liegt.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Translarna (Ataluren)	Gehfähige Patienten mit Nonsense Mutation ab 5 Jahren	beträchtlich	82

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Der pU geht davon aus, dass für alle Patienten in der zugelassenen Indikation ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht, weil eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im primären Outcome Parameter, dem 6MWT, gezeigt wird. Diese Verbesserung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Gehfähigkeit der Patienten, die aufgrund der Zulassung von Translarna (gehfähige Patienten), die Schwere der Erkrankung reflektiert.

Da es sich bei der nmDMD um eine schwerwiegende, progressive Erkrankung mit frühzeitig eintretender Behinderung handelt, die bei diesen Patienten deterministisch auftritt, besteht ein wesentliches Ziel der Behandlung darin, die ambulante Phase solange als möglich aufrecht zu erhalten. Ataluren hat das Potenzial, den aufgrund einer Nonsense Mutation vorliegenden Dystrophinmangel auszugleichen und damit die Gehfähigkeit zu verbessern. Im 6MWT, dem primären klinischen Endpunkt der Studie, konnte eine Verlängerung der Gehstrecke gegenüber der Placebo-Gruppe in 48 Wochen nachgewiesen werden. Die Verlängerung der Gehstrecke kann als Maß für die Ausdauer und Mobilität angesehen werden, die einen unmittelbaren Einfluss auf die Gehfähigkeit hat. (Bushby et al., 2014; EMA-CHMP, 2014b; Mazzone et al., 2013; McDonald et al., 2013a, 2010) Die Veränderung in der Gehstrecke bedeutet die Verringerung schwerwiegender Symptome gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung. Hinsichtlich der Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzen s. Modul 4 Abschnitt 4.4.2.

Da es keine Behandlungsalternative für die betroffene Patientenpopulation gibt, werden alle Patienten, die in das Anwendungsgebiet fallen, als Zielpopulation definiert.

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

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

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

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

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer systematischen Recherche und Synopse der Evidenz in Kombination mit einer Handrecherche. Die systematische Recherche hat keine expliziten deutschen Daten zur Prävalenz oder Inzidenz ergeben, so dass auf internationale Erhebungen, insbesondere den Systematic Review von Mah 2014 zurückgegriffen wurde, um eine Schätzung der Prävalenz vorzunehmen.

Des Weiteren wurden veröffentlichte Unterlagen der EMA, des Statistischen Bundesamtes und des GKV-Spitzenverbands verwendet. Die Ergebnisse des Beratungsgespräches mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sowie die Datenauswertungen aus Modul 4 sind in die Darstellungen und Berechnungen eingeflossen.

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

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. Statistisches Bundesamt W. Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online [Internet]. 2014 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?language=de&sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12612-0002>
2. Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, Ferlini A, Sejersen T, Mueller CR. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* Juni 2010;20(6):422–7.
3. Allikian MJ, McNally EM. Processing and assembly of the dystrophin glycoprotein complex. *Traffic.* März 2007;8(3):177–83.
4. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Juli 2002;166(1):111–7.
5. Anthony K, Cirak S, Torelli S, Tasca G, Feng L, Arechavala-Gomez V, u. a. Dystrophin quantification and clinical correlations in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials. *Brain.* Dezember 2011;134(Pt 12):3547–59.
6. Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. *Clin Rehabil.* August 2000;14(4):343–59.
7. Beenakker EAC, Fock JM, Van Tol MJ, Maurits NM, Koopman HM, Brouwer OF, u. a. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch Neurol.* Januar 2005;62(1):128–32.
8. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr.* Januar 2001;138(1):45–50.
9. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord.* April 2006;16(4):249–55.
10. Birnkrant DJ, Bushby KMD, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, u. a. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol.* August 2010;45(8):739–48.
11. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, Boitano LJ, Carter ER, Cwik VA, u. a. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest.* Dezember 2007;132(6):1977–86.

12. Birnkrant DJ. The American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Pediatrics*. Mai 2009;123 Suppl 4:S242–4.
13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) [Internet]. 2012 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/versmedv/gesamt.pdf>
14. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen und Faustformeln GKV 2012 [Internet]. 2012 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)
15. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig (Lond)*. September 2011;1(9):1217–35.
16. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, u. a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. Januar 2010a;9(1):77–93.
17. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, u. a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. Februar 2010b;9(2):177–89.
18. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, u. a. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 5. Juli 2014;
19. Bushby KM, Goodship JA, Nicholson LV, Johnson MA, Haggerty ID, Gardner-Medwin D. Variability in clinical, genetic and protein abnormalities in manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. Januar 1993;3(1):57–64.
20. Bushby KM, Thambyayah M, Gardner-Medwin D. Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet*. 27. April 1991;337(8748):1022–4.
21. Buzin CH, Feng J, Yan J, Scaringe W, Liu Q, den Dunnen J, u. a. Mutation rates in the dystrophin gene: a hotspot of mutation at a CpG dinucleotide. *Hum Mutat*. Februar 2005;25(2):177–88.

22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5-24 years - four states, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 16. Oktober 2009;58(40):1119–22.
23. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, u. a. Delayed Diagnosis in Duchenne Muscular Dystrophy: Data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *Journal of Pediatrics.* September 2009;155(3):380–5.
24. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, Feng L, Torelli S, Anthony K, u. a. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet.* 13. August 2011;378(9791):595–605.
25. Davies K, Perkins. Recent advances in Duchenne muscular dystrophy. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease.* Oktober 2012;141ff.
26. De Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M, u. a. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* Juli 2005;60(7):558–63.
27. De Los Angeles Beytia M, VRY J, KIRSCHNER J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myol.* Mai 2012;31(1):4–8.
28. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, Aoyagi AT, Kerr L, Bromberg MB, u. a. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A.* 30. April 2005;134(3):295–8.
29. Dooley J, Gordon KE, Dodds L, MacSween J. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study. *Clin Pediatr (Phila).* Februar 2010;49(2):177–9.
30. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord.* Dezember 2002;12(10):926–9.
31. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, u. a. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord.* Juni 2007;17(6):470–5.
32. EMA-CHMP. Draft Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy [Internet]. 2013 [zitiert 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/03/WC500139508.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139508.pdf)
33. EMA-CHMP. Translarna (ataluren), Assessment report for initial marketing authorisation application, EMA/369266/2014 [Internet]. 2014 [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002720/WC500171816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf)
  34. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 28. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
  35. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1):19–29.
  36. Fayssoil A, Nardi O, Orlikowski D, Annane D. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. *Heart Fail Rev.* Januar 2010;15(1):103–7.
  37. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, Goldsmith CH, Zhu Z, DePauw S, u. a. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care.* Februar 2002;40(2):113–28.
  38. Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, u. a. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* Dezember 1991;41(12):1874–7.
  39. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, u. a. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. August 2004;170(4):456–65.
  40. Finder JD. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society statement, „respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy“. *Pediatrics.* Mai 2009;123 Suppl 4:S239–41.
  41. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweeney HL, u. a. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e81302.
  42. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. 2001; Verfügbar unter: [http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph\\_reports/2011/MR1269.pdf](http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf)

43. Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, Soltanzadeh P, Howard MT, Sampson JB, u. a. Nonsense mutation-associated Becker muscular dystrophy: interplay between exon definition and splicing regulatory elements within the DMD gene. *Hum Mutat.* März 2011;32(3):299–308.
44. Forst J, Forst R. Surgical treatment of Duchenne muscular dystrophy patients in Germany: the present situation. *Acta Myol.* Mai 2012;31(1):21–3.
45. Friedrich-Baur-Institut. Präzisierung der Schlüsselnummern G71.0 Muskeldystrophien durch Subkategorisierung. [Internet]. 2014 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/vorschlaege/vorschlaege2014/024-muskeldystrophien-walter.pdf>
46. Gahn C. Die Häufigkeiten der Mutationstypen und deren Verteilung im Dystrophin-Gen, The Frequency of the Mutation Types and their Distribution in the Dystrophin Gene. 2010 [zitiert 29. Oktober 2014]; Verfügbar unter: <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/frontdoor/index/index/docId/4797>
47. G-BA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Umsetzung der Regelungen in § 62 für schwerwiegend chronisch Erkrankte [Internet]. 2008 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-278/Chr-RL\\_2008-06-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-278/Chr-RL_2008-06-19.pdf)
48. GKV Spitzenverband. Zahlen und Grafiken - GKV-Spitzenverband [Internet]. 2014 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen\\_und\\_grafiken/zahlen\\_und\\_grafiken.jsp#lightbox](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp#lightbox)
49. Goemans N, Klingels K, van den Hauwe M, Boons S, Verstraete L, Peeters C, u. a. Six-minute walk test: reference values and prediction equation in healthy boys aged 5 to 12 years. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e84120.
50. Goemans N, van den Hauwe M, Wilson R, van Impe A, Klingels K, Buyse G. Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute-walk-distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids. *Neuromuscul Disord.* August 2013;23(8):618–23.
51. Greenberg CR, Rohringer M, Jacobs HK, Averill N, Nylén E, van Ommen GJ, u. a. Gene studies in newborn males with Duchenne muscular dystrophy detected by neonatal screening. *Lancet.* 20. August 1988;2(8608):425–7.
52. Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, u. a. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol.* April 1991;48(4):383–8.



53. Grimm T, Kress W, Meng G, Müller CR. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* Dezember 2012;31(3):179–83.
54. Gulati S, Saxena A, Kumar V, Kalra V. Duchenne muscular dystrophy: prevalence and patterns of cardiac involvement. *Indian J Pediatr.* Mai 2005;72(5):389–93.
55. GWS. Erhebung epidemiologischer Maß- und Kennzahlen für die Duchenne Muskeldystrophie [Internet]. 2013 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.aktionbenniundco.de/images/files/studies/Abschlussbericht\\_benni\\_co-neu.pdf](http://www.aktionbenniundco.de/images/files/studies/Abschlussbericht_benni_co-neu.pdf)
56. Hauser E, Toifl K, Mad A, Bittner R. The incidence of Duchenne muscular dystrophy in eastern Austria. The controversy regarding CK screening. *Wien Klin Wochenschr.* 1993;105(15):433–6.
57. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, u. a. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis.* November 2014;37(6):979–90.
58. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Mengel E, Guffon N, Valayannopoulos V, u. a. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab.* 6. September 2014;
59. Henricson E, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, u. a. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve.* Juli 2013a;48(1):55–67.
60. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, u. a. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr.* 2013b;5.
61. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, Elfring G, u. a. Percent-predicted 6-minute walk distance in duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. *PLoS Curr.* 2012;4:RRN1297.
62. Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, Bonilla E, Rowland LP. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology.* Mai 1992;42(5):967–75.
63. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.* 24. Dezember 1987;51(6):919–28.

64. Hoffmann E. Dystrophinopathies. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling [Internet]. Humana Press; 2006 [zitiert 7. November 2014]. S. 331–7. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-161-5\\_60](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-161-5_60)
65. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, Bérard C, Boespflug-Tanguy O, Bommelaer C, u. a. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol*. März 2012;16(2):149–60.
66. Imbornoni L, Price ET, Andrews J, Meaney FJ, Ciafaloni E, Cunniff C. Diagnostic and clinical characteristics of early-manifesting females with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Am J Med Genet A*. November 2014;164(11):2769–74.
67. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord*. Dezember 2003;13(10):804–12.
68. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. Dezember 1996;22(6):387–95.
69. Kirchner J. Results of the CARE-NMD questionnaire [Internet]. 2013 [zitiert 10. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.parentproject.cz/press/data/1-4kirchner-care-nmd-results.pdf>
70. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell*. 31. Juli 1987;50(3):509–17.
71. Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. März 2009;80(3):320–5.
72. Kohler M, Clarenbach CF, Böni L, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Quality of life, physical disability, and respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Oktober 2005;172(8):1032–6.
73. Kole R, Leppert BJ. Targeting mRNA splicing as a potential treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Discov Med*. Juli 2012;14(74):59–69.
74. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, u. a. The burden of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 5. August 2014;83(6):529–36.
75. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. Juni 2014;24(6):482–91.

76. Mah JK, Selby K, Campbell C, Nadeau A, Tarnopolsky M, McCormick A, u. a. A population-based study of dystrophin mutations in Canada. *Can J Neurol Sci.* Mai 2011;38(3):465–74.
77. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* November 2008;93(11):986–90.
78. Mayhew JE, Florence JM, Mayhew TP, Henricson EK, Leshner RT, McCarter RJ, u. a. Reliable surrogate outcome measures in multicenter clinical trials of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* Januar 2007;35(1):36–42.
79. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, u. a. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS ONE.* 2013;8(1).
80. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, u. a. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* September 2013a;48(3):357–68.
81. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, u. a. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve.* September 2013b;48(3):343–56.
82. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, u. a. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study--a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve.* Juli 2013c;48(1):32–54.
83. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, u. a. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* April 2010;41(4):500–10.
84. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* November 2006;130(5):1441–7.
85. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet.* Oktober 2013;21(10):1049–53.
86. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics.* Januar 1988;2(1):90–5.

87. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, u. a. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* August 2006;8(8):465–73.
88. Müller CR, Grimm T, Bettecken T, Dworniczak B, Steinbach P. Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik der Muskeldystrophien Duchenne und Becker [Internet]. 2001 [zitiert 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <http://www.medgenetik.de/sonderdruck/1999-503.PDF>
89. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* Dezember 2003;2(12):731–40.
90. Muskeldystrophie-Netzwerk e.V. (MD-NET). DIAGNOSE UND BEHANDLUNG DER MUSKELDYSTROPHIE DUCHENNE - Ratgeber für Familien. 2012; Verfügbar unter: [http://www.md-net.org/\\_dateien/Duchenne\\_Familienratgeber\\_2012.pdf](http://www.md-net.org/_dateien/Duchenne_Familienratgeber_2012.pdf)
91. Nelson SF, Crosbie RH, Miceli MC, Spencer MJ. Emerging genetic therapies to treat Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol.* Oktober 2009;22(5):532–8.
92. Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB, u. a. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 3. Differential diagnosis and prognosis. *J Med Genet.* September 1993;30(9):745–51.
93. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* November 2009;132(Pt 11):3175–86.
94. Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Mai 2014; Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
95. Pane M, Mazzone ES, Sormani MP, Messina S, Vita GL, Fanelli L, u. a. 6 Minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e83400.
96. Peltz SW, Morsy M, Welch EM, Jacobson A. Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression. *Annu Rev Med.* 2013;64:407–25.
97. Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15. April 1993;90(8):3710–4.

98. Prior TW, Bartolo C, Pearl DK, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, u. a. Spectrum of small mutations in the dystrophin coding region. *Am J Hum Genet.* Juli 1995;57(1):22–33.
99. PTC Therapeutics. Phase 2a Extension Study of Ataluren (PTC124) in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2008 [zitiert 24. November 2014]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00759876?term=PTC004&rank=2>
100. PTC Therapeutics. DMD Auswertung Fridrich-Baur-Institut 2014. Interner Report. 2014.
101. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* Oktober 2012;31(2):117–20.
102. Richards CS, Watkins SC, Hoffman EP, Schneider NR, Milsark IW, Katz KS, u. a. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* April 1990;46(4):672–81.
103. Rodger S, Lochmuller H, Tassoni A, Gramsch K, König K, Bushby K, u. a. The TREAT-NMD care and trial site registry: an online registry to facilitate clinical research for neuromuscular diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 23. Oktober 2013;8:171.
104. Rodillo EB, Fernandez-Bermejo E, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Prevention of rapidly progressive scoliosis in Duchenne muscular dystrophy by prolongation of walking with orthoses. *J Child Neurol.* Oktober 1988;3(4):269–74.
105. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, u. a. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 21. März 2002;346(12):896–903.
106. Shoshani T, Augarten A, Gazit E, Bashan N, Yahav Y, Rivlin Y, u. a. Association of a nonsense mutation (W1282X), the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel, with presentation of severe disease. *Am J Hum Genet.* Januar 1992;50(1):222–8.
107. Siciliano G, Tessa A, Renna M, Manca ML, Mancuso M, Murri L. Epidemiology of dystrophinopathies in North-West Tuscany: a molecular genetics-based revisitiation. *Clin Genet.* Juli 1999;56(1):51–8.
108. Stromberg A, Darin N, Kroksmark AK, Tulinius M. S.P.31 What was the age and cause of death in patients with Duchenne muscular dystrophy in Sweden during 2000–2010? *Neuromuscular Disorders.* 1. Oktober 2012;22(9):880–1.
109. Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Gentamicin - Ototoxicity in children [Internet]. 2008 [zitiert 13. November

- 2014]. Verfügbar unter:  
[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/subcommittee/2/gentamicin\\_rev.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/gentamicin_rev.pdf)
110. Talkop U-A, Kahre T, Napa A, Talvik I, Sööt A, Piirsoo A, u. a. A descriptive epidemiological study of Duchenne muscular dystrophy in childhood in Estonia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2003;7(5):221–6.
111. The Cystic Fibrosis Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med.* 28. Oktober 1993;329(18):1308–13.
112. Toussaint M, Steens M, Wasteels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *Eur Respir J.* September 2006;28(3):549–55.
113. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest.* Februar 2007;131(2):368–75.
114. TREAT-NMD. Statistiken - DMD- und SMA-Patientenregister für Deutschland und Österreich [Internet]. 2013 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: <https://www.treat-nmd.de/register/general/statistics/index.de.html>
115. Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel-Calemard L, u. a. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat.* Juni 2009;30(6):934–45.
116. UK National Screening Committee. Newborn Screening for Duchenne Muscular Dystrophy. Oktober 2011; Verfügbar unter: [http://www.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php?doc=196](http://www.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=196).
117. UMD-DMD France. The UMD-DMD France mutations database Search [Internet]. 2014 [zitiert 7. November 2014]. Verfügbar unter: [http://umd.be/DMD/W\\_DMD/search.shtml](http://umd.be/DMD/W_DMD/search.shtml)
118. Vignos PJ, Spencer GE, Archibald KC. Management of progressive muscular dystrophy in childhood. *JAMA.* 13. April 1963;184:89–96.
119. Villanova M, Brancalion B, Mehta AD. Duchenne muscular dystrophy: life prolongation by noninvasive ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil.* Juli 2014;93(7):595–9.
120. Wagner KR, Hamed S, Hadley DW, Gropman AL, Burstein AH, Escolar DM, u. a. Gentamicin treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy due to nonsense mutations. *Ann Neurol.* Juni 2001;49(6):706–11.

121. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*. Dezember 2005;60(12):1019–24.
122. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, u. a. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. 3. Mai 2007;447(7140):87–91.
123. Wong BLY, Christopher C. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal. *J Child Neurol*. März 2002;17(3):183–90.
124. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, u. a. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. Mai 2004;144(5):581–8.
125. Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol*. September 1999;52(9):861–73.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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



Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die nmDMD stellt eine chronische Erkrankung dar, die einer Dauertherapie bedarf. Die Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht und sollte laut Fachinformation jeden Tag in 3 Dosen eingenommen werden. (European Medicines Agency, 2014) Die erste Dosis sollte morgens, die zweite Dosis mittags und die dritte Dosis abends eingenommen werden. Die empfohlenen Dosierungsintervalle betragen 6 Stunden zwischen der morgendlichen und mittäglichen Dosis, 6 Stunden zwischen der mittäglichen und der abendlichen Dosis und 12 Stunden zwischen der abendlichen Dosis und der ersten Dosis des nächsten Tages.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Die Behandlung erfolgt täglich.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Translarna (Ataluren)	Gefähigte Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	365	Durchschnittlicher Patient 30,5kg (Median 26,7): 250mg+250mg+625mg	1125mg * 365 Tage

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Ataluren wird pro kg Körpergewicht dosiert. Die empfohlene Dosierung beträgt 40mg / kg Körpergewicht, wobei 10mg/kg morgens, 10mg/kg mittags und 20mg/kg abends eingenommen werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Dosierungsschema in der Fachinformation. In der Studie PTC007 betrug das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten im Placeboarm und in den beiden Behandlungsarmen 30,5kg (Median 26,7kg). (EMA-CHMP, 2014b) Für den Gewichtsbereich zwischen 27kg und 31kg eine tägliche Dosis von 1125mg empfohlen (Abbildung 20).

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

Abbildung 20: Dosierungsschema Ataluren laut Fachinformation, (EMA-CHMP, 2014a)

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Translarna (Ataluren)	125mg / 30 Beutel: 3.822,67 Euro 250mg / 30 Beutel: 7.588,02 Euro 1000mg / 30 Beutel: 30.180,12 Euro	3.605,83 € 7.156,14 € 28.458,00 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten für Translarna richten sich nach der jeweiligen Wirkstärke. Translarna ist in 3 Wirkstärken erhältlich wobei die Packungsgröße einer Wirkstärke jeweils 30 Beutel beträgt. Die Wirkstärke 125mg kostet zu Apothekenverkaufspreisen 3.822,67 €, 250mg kosten 7.588,02 € und 1000mg kosten 30.180,12 €. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen 7% auf den Herstellerabgabepreis (ApU) gemäß § 130a SGB V, sowie 1,80 € Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V. (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2014; GKV - Spitzenverband, 2013) Der Apothekenrabatt wird im Jahr 2015 auf 1,77 € abgesenkt. Die Kosten der GKV betragen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte jeweiligen Packungen von Translarna entsprechend 3.605,83 €, 7.156,14 € und 28.458,00 €.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung*

*zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Translarna (Ataluren)	Gehfähige Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	Genetische Diagnostik Untersuchung auf Deletionen und Duplikationen	Einmal pro Patient	Jahr 1: 20% der Population Jahr 2: 20% der Neuerkrankungen
		Genetische Diagnostik: Vollständige Untersuchung	Einmal pro Patient ohne Deletion / Duplikation	Jahr 1: 22% der nicht-untersuchten Patienten Jahr 2: 22% der bislang nicht-untersuchten Neuerkrankungen
		Cholesterin	Jährlich	1
		LDL	Jährlich	1
		HDL	Jährlich	1
		Triglyzeridspiegel	Jährlich	1
		Serumkreatinin	1-2 mal jährlich	2
		BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff)	1-2 mal jährlich	2
		Cystatin C	1-2 mal jährlich	2

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Ataluren ist nur wirksam bei DMD Patienten mit einer Nonsense Mutation. Folglich ist – auch gemäß der Fachinformation - das Vorliegen einer Nonsense Mutation im Dystrophin Gen durch Gentest nachzuweisen. Die genetische Testung von DMD Patienten zählt zur Standarddiagnostik und wird allgemein in Leitlinien empfohlen. (Bushby et al., 2010) Gentests zur Diagnostik von DMD sind im EBM Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung unter den Ziffern 11370, 11371 und 11372 definiert. (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014)

Aufgrund des bestehenden diagnostischen Standards wird der Gentest bei den meisten Patienten mit DMD heute bereits durchgeführt. Die Studie CARE-NMD hat gezeigt, dass bei ca. 80% der Patienten, die in Deutschland befragt worden sind, eine entsprechende Gendiagnostik durchgeführt worden ist. (Kirchner, 2013) Auch international hat sich die Gendiagnostik durchgesetzt, wobei erstaunlicher Weise der diagnostische Standard in Großbritannien und Dänemark niedriger zu sein scheint als in anderen europäischen Ländern.

## Patient survey: Cohort

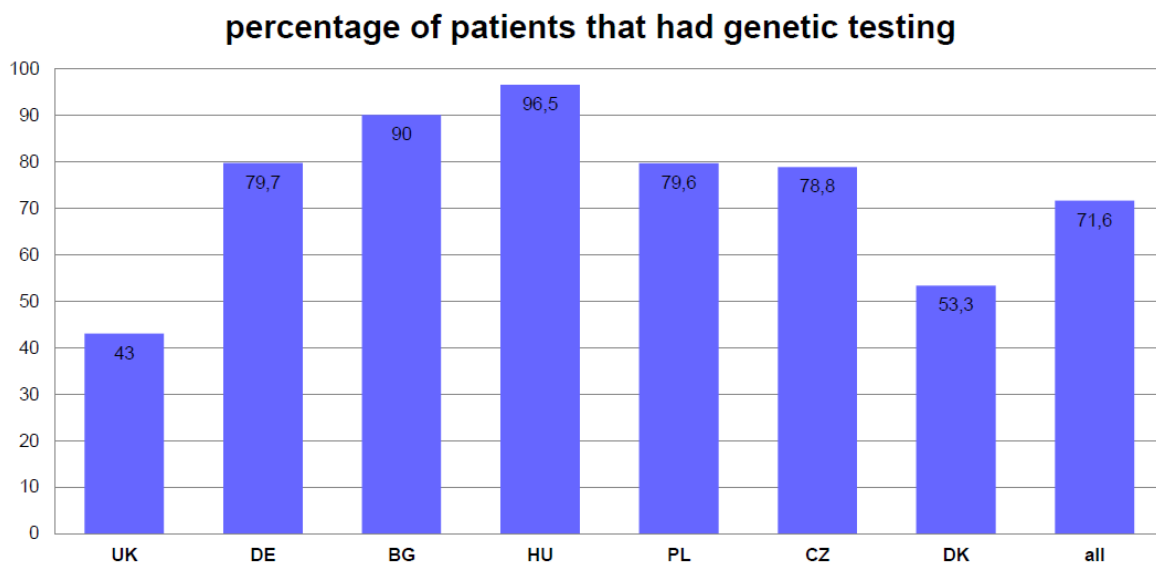


Abbildung 21: Gentest bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie, CARE-NMD 2013, (Kirchner, 2013)

Die Patienten, die in das Register TREAT-NMD eingeschlossen sind, sind ebenfalls zu 78,4% gendiagnostisch untersucht worden. (PTC Therapeutics, 2014) Aufgrund dieser Ergebnisse geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass in Deutschland in ca. 80% der Fälle eine Gendiagnostik als therapeutischer Standard bei Patienten mit DMD durchgeführt wird, die es erlaubt, nmDMD Patienten sicher zu identifizieren. In 20% der Fälle sind zusätzliche

gendiagnostische Leistungen erforderlich, die bei einer Behandlung mit Translarna als zusätzliche Kosten der GKV berücksichtigt werden müssen. Dies bedeutet, dass bei diesen Patienten eine Stufendiagnostik erforderlich ist, die zunächst nach Deletionen und Duplikationen sucht. Eine weiterführende vollständige Sequenzierung des Dystrophin Gens wird in ca. 22% der Fälle erforderlich sein, um den Anteil der Patienten mit Nonsense Mutationen zu bestimmen. (PTC Therapeutics, 2014)

Diese Diagnostik wird im ersten Jahr bei allen prävalenten Patienten, die älter als 5 Jahre und gehfähig sind, durchgeführt werden. In den Folgejahren werden nur noch die inzidenten Fälle zu zusätzlichen Leistungen führen.

Die Fachinformation sieht einige wenige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen vor, die mit der Anwendung von Ataluren umgesetzt werden sollten. Dies betrifft die Bestimmung und Überwachung einzelner Laborparameter in jährlichem oder Halbjährlichem Abstand. (EMA-CHMP, 2014a)

1. 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.
2. 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.
3. 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.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Muskeldystrophie Typ Duchenne/Becker – Untersuchung auf Deletionen und Duplikationen – auch bei bekannter Mutation EBM GOP 11370	330,64
Muskeldystrophie Typ Duchenne/Becker – vollständige Untersuchung EBM GOP 11371	5029,24
Cholesterin (GOP 32060)	0,25
LDL (GOP 32062)	0,25
HDL (GOP 32061)	0,25
Triglyzeridspiegel (GOP 32063)	0,25
Serumkreatinin (GOP 32066)	0,25
BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff) (GOP 32065)	0,25
Cystatin C (GOP 32463)	9,70

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Gebührenordnungspositionen ergeben sich aus den Anforderungen der Fachinformation. Zum einen ist Translarna nur verordnungsfähig für Patienten mit Nonsense Mutationen. Diese müssen gendiagnostisch bestimmt werden. Dazu existieren die GOP 11370 sowie 11371 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab EBM. (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014)

Die Kontrolle weiterer Laborparameter, die sich aus den Vorsichtsmaßnahmen in der Anwendung ergeben, wird ebenfalls über den EBM abgebildet und entspricht den oben dargestellten Abrechnungsziffern und Preisen. (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014)

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

*Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Translarna (Ataluren)	Gehfähige Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	Muskeldystrophie Typ Duchenne/Becker – Untersuchung auf Deletionen und Duplikationen – auch bei bekannter Mutation EBM Ziffer 11370	20% * 330,64 = 66,13 in Jahr 1	5422,50 € für die Population (n=82) im Jahr 1
		Muskeldystrophie Typ Duchenne/Becker – vollständige Untersuchung EBM Ziffer 11371	20% * 22% * 5.029,24 = 221,29 €	18.145,50 € für die Population (n=82) im Jahr 1
		Cholesterin	0,25	20,50 €
		LDL	0,25	20,50 €
		HDL	0,25	20,50 €
		Triglyzeridspiegel	0,25	20,50 €
		Serumkreatinin	0,25 * 2	41,00 €
		BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff)	0,25 * 2	41,00 €
		Cystatin C	9,70 * 2	1.590,80 €

Die Abrechnung der Laborparameter betrifft regelmäßige Kontrolluntersuchungen, die entweder jährlich oder halbjährlich durchgeführt werden sollen. Diese Untersuchungen werden für die gesamte Population (n = 82) empfohlen.

Die genetische Testung zur Bestimmung der Nonsense Mutation betrifft nur einen Teil der Population, da viele – etwa 80% - der Patienten bereits einen entsprechenden Gentest durchgeführt haben. Für die verbleibende Population führt der Gentest zu zusätzlichen

Kosten. In den Folgejahren ist der Gentest nur noch für die Neuerkrankungen relevant, so dass die Kosten systematisch sinken. Die Gensequenzierung wird nur für einen Teil der Population erforderlich, da in den meisten Fällen Deletionen oder Duplikationen ursächlich sind für den Gendefekt. Aus diesem Grund erscheint nur für ca. 22% eine vollständige Untersuchung des Dystrophin Gens zusätzlich erforderlich. In der Darstellung der zusätzlich anfallenden Kosten wird nur das Jahr 1 betrachtet.

Die Bestimmung der zugrundeliegenden Mutation der DMD zählt unterdessen – unabhängig von Ataluren – zum therapeutischen Standard.

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Translarna (Ataluren)	Gefähigte Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	= 27-31kg entsprechen (1 * 125mg + 4 * 250mg) = 1.074,35 € * 365 =392.137,75 €	82 * 392.137,75 = 32.155.295,50 €  Bei 38 Patienten: 14.901.234,50 €; bei 244 Patienten: 95.681.611,00 €
Translarna (Ataluren)	Gefähigte Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	Zusätzliche GKV Leistungen: 308,82 €	82 * 308,82 = 25.323,24 €  Bei 38 Patienten: 11.735,16 € Bei 244 Patienten: 75.352,08 €
Translarna (Ataluren)	Gefähigte Patienten mit nmDMD ab 5 Jahren	Gesamt: 392.446,57 €	Gesamt: 32.180.618,74 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Translarna® stellt eine neue Behandlungsoption für eine sehr seltene Erkrankung dar, für die bislang keine kausale Arzneitherapie verfügbar war. Die Anzahl der Patienten ist insbesondere durch die Voraussetzung einer Nonsense Mutation eingeschränkt. Die neu entstehenden Ausgaben für die GKV zur Behandlung der nmDMD werden geprägt durch die Arzneimittelkosten. Die Tagestherapiekosten für einen Patienten in der Gewichtsgruppe zwischen 27-31 kg betragen 1.074,35 Euro, so dass sich die Jahrestherapiekosten auf einen Betrag von 392.137,75 Euro belaufen. Bei einer angenommenen Patientenzahl von 82 nmDMD Patienten betragen die Gesamtausgaben der GKV 32,16 Mio. Euro. Die Prävalenz der nmDMD Patienten ist für Deutschland nicht genau bekannt. Internationale Schätzungen sind mit einer gewissen Unsicherheit verbunden, die sich in den dargestellten Konfidenzintervallen ausdrückt. Daher können in Abhängigkeit der Patientenzahlen die Ausgaben der GKV im Intervall zwischen 14,9 und 95,7 Mio. Euro liegen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen belaufen sich pro Patient auf durchschnittlich 308,82 Euro. Insgesamt führt dies zu Kosten für die GKV von 25.323,24 € bei 82 Patienten. Die Schwankungsbreite liegt zwischen 11.735,16 und 75.352,08 Euro.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für Patienten mit einer nmDMD existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Ataluren stellt die erste gentherapeutische Therapie dar, die die Erkrankung ursächlich bekämpft.

Die Zulassung von Ataluren schränkt die Patientenpopulation auf gehfähige Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit einer Nonsense Mutation im Dystrophin Gen ein. Der pU erwartet aufgrund der Schwere der Erkrankung, die in allen Fällen zu frühzeitiger Behinderung und Rollstuhlabhängigkeit führt sowie mit einer deutlich verminderten Lebensqualität und Lebenserwartung verbunden ist, dass sich die Mehrzahl der Patienten bzw. alle Patienten für eine Therapie mit Ataluren entscheiden. In der zulassungsrelevanten Studie PTC007 wurde zudem nur ein Patient (unter der hohen, nicht zugelassenen Dosis Ataluren) beobachtet, der die Therapie abgebrochen hat, so dass es derzeit keine Hinweise gibt, dass die Therapie von einer bestimmten Anzahl an Patienten vorzeitig abgebrochen werden würde.

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

Die Jahrestherapiekosten sind im Wesentlichen von zwei Faktoren abhängig: Zum einen von der Inzidenz und Prävalenz der nmDMD. Hier herrscht eine gewisse Unsicherheit über die tatsächliche Anzahl an Patienten in Deutschland, da keine epidemiologischen Studien existieren, die eine genaue Schätzung erlauben. Zum anderen hängen die Jahrestherapiekosten von der Verlängerung der ambulanten Phase der Patienten ab. Die 6MWD stellt einen Prädiktor für die Gehfähigkeit bzw. das Risiko für den Verlust der Gehfähigkeit dar. (Bushby et al., 2014; Goemans et al., 2013b; Erik Henricson et al., 2013; Mazzone et al., 2013; McDonald et al., 2013a) Durch die Behandlung mit Ataluren wird die Gehstrecke im Durchschnitt über 48 Wochen für die kITT Population um 31,3m verlängert, so dass sich die Ausdauer und Mobilität der Patienten gegenüber Placebo verbessern. (Bushby et al., 2014)

Damit verlängert sich im Prinzip auch die Zeit bis zum vollständigen Verlust der Gehfähigkeit, sofern angenommen wird, dass sich der beobachtete Therapieeffekt über die Studiendauer von 48 Wochen extrapolieren lässt.

Die Studienpopulation der PTC007 hatte einen baseline Wert von durchschnittlich 359,6m bei der Placebo-Gruppe und von 350m in der Ataluren Gruppe. (EMA-CHMP, 2014b) Unter der Annahme, dass sich der beobachtete Therapieeffekt über die Zeit proportional fortschreiben ließe, führte ein Verlust an Gehstrecke über 48 Wochen von 44,1m in der Placebo-Gruppe dazu, dass innerhalb von 7,5 Jahren ein vollständiger Verlust an Gehfähigkeit erreicht wäre. Dieser Wert hat eine gewisse Plausibilität, wenn man das Durchschnittsalter von 8,3 Jahren in der Placebo-Gruppe betrachtet. Mit einem durchschnittlichen Alter von 15,8 Jahren wäre kein Patient dieser Gruppe mehr gehfähig bzw. alle Patienten an den Rollstuhl gebunden. Extrapoliert man die Steigung der Ataluren-Gruppe bis zum Verlust der vollständigen Gehfähigkeit, so würde ein jährlicher Verlust von 12,9m ausgehend von einem baseline Wert von 350m dazu führen, dass die Gehfähigkeit im Durchschnitt erst nach 25 Jahren verloren ginge.

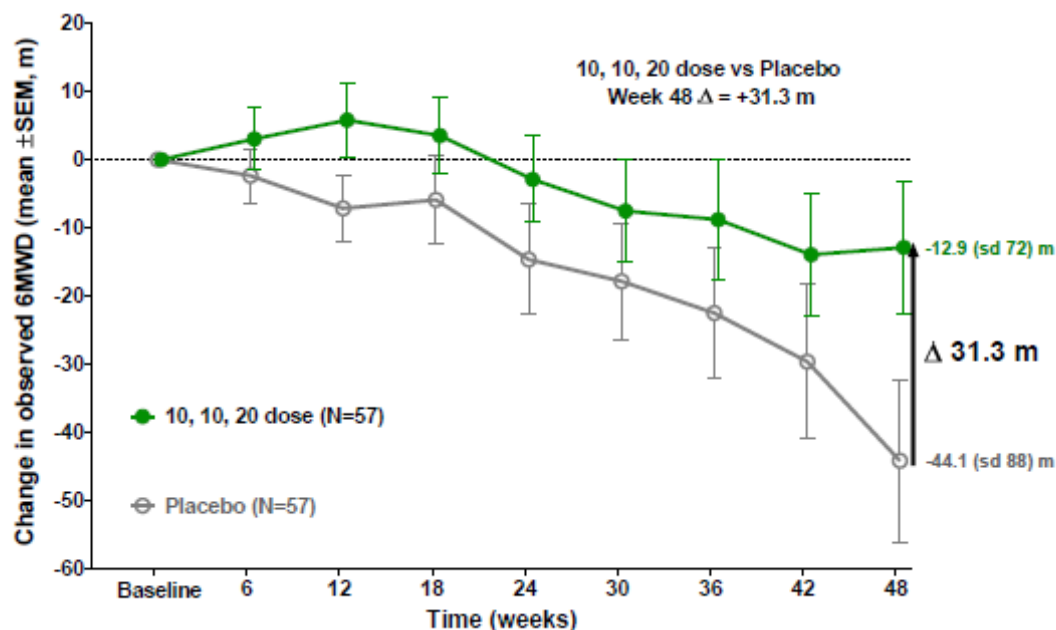


Abbildung 22: Veränderung der 6MWD. Durchschnittliche Veränderung der Ataluren 10, 10, 20mg/kg Gruppe im Vergleich zu Placebo. (Bushby et al., 2014)

Eine Änderung im Krankheitsverlauf der nmDMD Patienten durch eine Verbesserung der Gehfähigkeit kann dementsprechend einen hohen Einfluss sowohl auf die Anzahl der Patienten haben, da die ambulante Phase potenziell verlängert wird und der kritische Verlust der Gehfähigkeit verzögert wird. Zugleich ist davon auszugehen, dass sich die Lebensqualität der Patienten verbessert, indem die Behinderung verzögert und der Grad der Behinderung

verringert wird. Die Gehfähigkeit der Patienten korreliert hoch mit Angaben zur subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität. (Landfeldt et al., 2014)

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

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

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

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. SGB 5 [Internet]. 2014 [zitiert 10. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_\\_\\_130a.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___130a.html)
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, u. a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* Januar 2010;9(1):77–93.
3. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, u. a. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 5. Juli 2014;
4. EMA-CHMP. Translarna (ataluren), Assessment report for initial marketing authorisation application, EMA/369266/2014 [Internet]. 2014 [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002720/WC500171816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf)
5. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 28. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
6. GKV - Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag [Internet]. 2013 [zitiert 10. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema\\_apothekenhonorierung\\_1.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp)
7. Goemans N, van den Hauwe M, Wilson R, van Impe A, Klingels K, Buyse G. Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute-walk-distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids. *Neuromuscul Disord.* August 2013;23(8):618–23.
8. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, u. a. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr.* 2013;5.



9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM Gesamt - Stand 4. Quartal 2014 [Internet]. 2014 [zitiert 10. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/html/arztgruppen\\_ebm.php#content2398](http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398)
10. Kirschner J. Results of the CARE-NMD questionnaire [Internet]. 2013 [zitiert 10. November 2014]. Verfügbar unter: <http://www.parentproject.cz/press/data/1-4kirschner-care-nmd-results.pdf>
11. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, u. a. The burden of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 5. August 2014;83(6):529–36.
12. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, u. a. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e52512.
13. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, u. a. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve*. September 2013a;48(3):357–68.
14. PTC Therapeutics. DMD Auswertung Fridrich-Baur-Institut 2014. Interner Report. 2014.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Darüber hinaus sollte die Behandlung mit Translarna nur durch Fachärzte initiiert werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Duchenne/Becker-Muskeldystrophie haben. (EMA-CHMP, 2014a)

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

a. Patienten, die keine Nonsense-Mutation haben

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

b. Leber- und Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden.

c. Veränderungen beim Lipidprofil

Da bei einigen Patienten in klinischen Studien Veränderungen beim Lipidprofil beobachtet wurden (erhöhte Werte für Triglyzeride und Cholesterin), wird empfohlen, die Cholesterin-, LDL-, HDL und Triglyzeridspiegel bei nmDMD-Patienten, die Ataluren erhalten, jährlich oder je nach klinischem Status des Patienten häufiger zu bestimmen.

d. Hypertonie bei gleichzeitiger Anwendung von systemischen Kortikosteroiden

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

e. Überwachung der Nierenfunktion

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

f. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

g. Aminoglykoside

Es wurde für Aminoglykoside nachgewiesen, dass sie die Durchleeseaktivität von Ataluren in vitro reduzieren. Zudem hat sich gezeigt, dass Ataluren die Nephrotoxizität intravenöser Aminoglykoside erhöht. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ataluren muss

vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3). Da nicht bekannt ist, durch welchen Mechanismus Ataluren die Nephrotoxizität intravenöser Aminoglykoside erhöht, wird die gleichzeitige Anwendung von anderen nephrotoxischen Arzneimitteln und Ataluren nicht empfohlen. Falls dies nicht vermieden werden kann (z. B. Vancomycin zur Behandlung von MRSA), wird eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion angeraten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Entfällt.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

Dosierung

Ataluren sollte jeden Tag in 3 Dosen eingenommen werden.

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

s. Abbildung 20: Dosierungsschema Ataluren laut Fachinformation, (EMA-CHMP, 2014a)

### Verspätete oder versäumte Dosis

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

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

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

#### Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

#### Kinder und Jugendliche

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

### Art der Anwendung

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

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

Entfällt.

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

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

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

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird. (EMA-CHMP, 2014b)

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

Entfällt

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

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

**Zusammenfassung des „Risk Management Plan (RMP)“ für Translarna (ataluren)**  
(EMA-CHMP, 2014c)**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS (EMA-CHMP, 2014a)****Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

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

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Beschreibung	Fällig am
Der Abschluss einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Bestätigungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ataluren 10, 10, 20 mg/kg bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation (Studie PTC124-GD-020-DMD)	Vorlage des Abschlussberichts: Bis 4. Quartal 2015

(EMA-CHMP, 2014a; PTC Therapeutics, 2013)

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

Entfällt

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Keine

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

Entfällt

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EMA-CHMP. Summary of the risk management plan (RMP) for Translarna (ataluren) [Internet]. 2014 [zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002720/WC500167551.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002720/WC500167551.pdf)
2. EMA-CHMP. Translarna (ataluren), Assessment report for initial marketing authorisation application, EMA/369266/2014 [Internet]. 2014 [zitiert 29. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002720/WC500171816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf)
3. EMA-CHMP. Translarna, Ataluren - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels [Internet]. 2014 [zitiert 28. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)
4. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur [Internet]. 2004 [zitiert 28. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605>
5. PTC Therapeutics. Phase 3 Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2013



[zitiert 13. November 2014]. Verfügbar unter:  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826487?term=ataluren&rank=3>