



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Ataluren

Vom 1. Dezember 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten.....	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	13
6. Anhang	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren.....	29
1. Bewertungsgrundlagen	29
2. Bewertungsentscheidung.....	29
2.1 Nutzenbewertung	29
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	29
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.1.4 Therapiekosten.....	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37

5.1	Stellungnahme der PTC Therapeutics, Limited.....	37
5.1.1	PTC Therapeutics International Ltd. (Eingang am 21.09.2016).....	37
5.1.2	PTC Therapeutics International Ltd. (Eingang verfristet am 26.10.2016).....	89
5.2	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.....	103
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	112
5.4	Stellungnahme der Santhera (Germany) GmbH	116
D.	Anlagen.....	122
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	122

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-05) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

Begründung:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden zusätzlich Metaanalysen der beiden Studien vorgelegt. Diese Metaanalysen basierten zwar auf patientenindividuellen Daten, sind jedoch nur eingeschränkt zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet,

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

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

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

Mortalität

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

Morbidität

Veränderung der 6MWT

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

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

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

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

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

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

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

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

Timed Function Test (TFT)

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

Benötigte Zeit 10 m zu laufen/gehen

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

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

Zeit 4 Treppenstufen hinaufzusteigen

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

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

Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

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

In der Studie 007 unterschied sich der Anteil von Patienten mit SUE nur geringfügig zwischen Ataluren und Placebogruppe. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nicht auf, es gab keine Todesfälle. Die häufigsten UE für die Placebo- bzw. die Atalurengruppe waren Erbrechen (38,6 % vs. 56,1 %), Kopfschmerzen (24,6 % vs. 38,6 %) und Diarrhö (24,6 % vs. 19,3 %). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen unterschied sich nur geringfügig zwischen den Gruppen.

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

Fazit

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ataluren auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da neben den positiven Ergebnissen der bereits bewerteten Studie 007 in der nach Ablauf der Befristung vorgelegten Studie eine geringe Verbesserung in der „Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen“ und für jeweils eine Subgruppe in der „Gehstrecke im 6MWT“ sowie „Zeit bis zur 10 % Verschlechterung der 6MWT“ erreicht werden. Die Ergebnisse zur Lebensqualität und Nebenwirkungen lassen keine Aussage zur Quantifizierung des Zusatznutzens zu.

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Translarna™ (Wirkstoff: Ataluren) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Oktober 2016: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Entfällt

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2016 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – (Ablauf Befristung)

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ataluren in der Fassung des Beschlusses vom 21. Mai 2015 (BAnz AT 09. Juni 2015) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ataluren wie folgt ergänzt:

Ataluren

Beschluss vom: 1. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 1. Dezember 2016

BAnz AT 22.12.2016 B4

Anwendungsgebiet:

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

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ataluren ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

Geringer Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ca. 30 bis 40 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Translarna™ (Wirkstoff: Ataluren) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Oktober 2016: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ataluren ¹	-

II. Inkrafttreten

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

Zu Ataluren wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ataluren (Ablauf Befristung)**

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Ataluren in der Fassung des Beschlusses vom 21. Mai 2015 (BAnz AT 09.06.2015 B3) werden aufgehoben.
- Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ataluren wie folgt ergänzt:

Ataluren

Anwendungsgebiet:

Ataluren (Translarna™) ist angezeigt zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab fünf Jahren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen. Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist durch Gentest nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

Geringer Zusatznutzen

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

Mortalität (48 Wochen)					
Es traten in Studie 007 bzw. in Studie 020 keine Todesfälle im Studienzeitraum auf					
Morbidity					
Studie 020					
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N = 114)		Ataluren (N = 114)		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert
	BL	W 48	BL	W 48	
Gehstrecke 6MWT ^a (Meter)					
Absolute Veränderung ^b	363,5	306,5	365,2	326,3	n. a.
	AD: -57,6		AD: -42,2		
Veränderung im Gruppenvergleich					12,98 ^c [-7,44; 33,39] p = 0,213
Subgruppenanalyse					

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



BL < 300	233,5	96,8	256,9	129,2	-7,71 [-54,93; 39,51] p = 0,749
	N = 21		N = 24		
BL ≥ 300 bis < 400	354,5	278,0	356,7	328,9	AD ^b = 48,7 42,89 [11,75; 74,03] p = 0,007
	N = 52 AD ^b = -76,5		N = 47 AD ^b = -27,8		
BL ≥ 400	441,6	441,8	435,0	429,9	-9,51 [-43,19; 24,18] p = 0,58
	N = 41		N = 43		
BL < 350	276,7	153,0	285,6	189,3	21,89 [-12,32; 56,11] p = 0,21
	N = 41		N = 41		
BL ≥ 350	412,3	392,0	409,9	399,7	7,98 [-1,53; 33,48] p = 0,54
	N = 73		N = 73		
Zeit bis zu persistierender Verschlechterung um mindestens 10 %	N Ereignisse (Anteil in %)				HR [95 %-KI] p-Wert
Verschlechterung mindestens 10 %	114 52 (45,6)		114 49 (43,0)		0,75 [0,51; 1,12] p = 0,1603
Subgruppenanalyse	N Mediane Zeit (Tage) [95 %-KI]				HR [95 %-KI] p-Wert
< 300 Meter	21 56 [1,0; 111,0]		24 164 [1,0; 225,0]		0,48 [0,24; 0,93] p = 0,031
≥ 300 Meter bis < 400 Meter	52 280 (169,9;-)		47 (280;-)		0,79 [0,44; 1,41] p = 0,42
≥ 400 Meter	41 n. a.		43 n. a.		1,52 [0,59; 3,91] p = 0,39
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo		Ataluren		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert
Änderung TFT zu Woche 48	BL	W 48	BL	W 48	
10 m laufen/gehen Zeit, MW (s)	6,8	10,3	6,6	8,8	-1,07 [-2,4; 0,27] p = 0,12
4 Treppenstufen hinaufsteigen Zeit, MW (s)	6,4	10,6	5,9	8,8	-1,4 [-2,9; 0,05] p = 0,06
4 Treppenstufen herabsteigen Zeit, MW (s)	4,8	9,3	5,0	7,4	-1,97 [-3,52; -0,43] p = 0,01
	AD ^b = 4,5		AD ^b = 2,4		
Gesamtscore NSAA	21,9	18,4	22,2	20,1	0,80 [-0,23; 1,82] p = 0,13
Linearisierter Score NSAA	60,2	52,2	60,9	55,7	1,51 [-1,16; 4,17] p = 0,27
Studie 007					
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo (N = 57)		Ataluren (N = 57) Dosierung 10/10/20 mg/kg KG		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert
Gehstrecke 6MWT ^a	BL	W 48	BL	W 48	
MW (m)	359,6	317,4	350,0	342,7	26,44 [-4,21; 57,09] p = 0,09



Veränderung im Gruppenvergleich	Ereignisse (Anteil in %)				HR [95 %-KI] p-Wert
Verschlechterung mindestens 10 %	25 (43,9 %)		15 (26,3 %)		p = 0,0423
Zeit bis mindestens 10 % Verschlechterung					HR 0,52 [0,28; 0,966] p = 0,0386
6MWT Verbesserung mindestens 10 %	6 (10,5 %)		12 (21,1 %)		p = 0,297
Zeit bis mindestens 10 % Verbesserung					HR 1,675 [0,656; 4,277] p = 0,28
Änderung TFT zu Woche 48	BL	W 48	BL	W 48	Differenz [95 %-KI] p-Wert
Aufstehen aus Rückenlage Zeit, MW (s)	11,5	14,6	10,8	14,0	0 [-2,3; 2,3] p = 0,99
10 m laufen/gehen Zeit, MW (s)	6,9	9,9	7,5	9,1	-1,3 [-3,7; 0,9] p = 0,40
4 Treppenstufen hinaufsteigen Zeit, MW (s)	6,0	10,8	6,9	9,3	-2,4 [-4,9; 0,1] p = 0,099
4 Treppenstufen herabsteigen Zeit, MW (s)	5,5	9,6	6,1	8,5	-1,6 [-4,3; 1,0] p = 0,38

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 020

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PODCI)^d

Endpunktkategorie Endpunkt	BL	W 48	BL	W 48	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert
Subskala Transfer/Basismobilität	81,4	72,4	83,9	77,2	1,64 [-2,11; 5,39] p = 0,39
Subskala Sport/körperliche Funktion	56,0	48,3	56,2	51,1	2,15 [-1,75; 6,05] p = 0,28

Studie 007

Gesundheitsbezogene Lebensqualität PedsQL^d

Endpunktkategorie Endpunkt	BL	W 48	BL	W 48	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert
Physikalische Subskala	61,87	59,53	59,27	62,61	3,56 [-4,31; 11,42] p = 0,37
Emotionale Subskala	70,13	73,8	73,7	72,82	-0,42 [-11,5; 3,05] p = 0,25
Soziale Subskala	63,36	69,9	65,09	68,64	-2,38 [-9,52; 4,76] p = 0,051
Schulische Subskala	64,65	68,06	64,55	70,82	2,54 [-4,42; 9,5] p = 0,47
Fatigue Skala	69,7	72,85	71,62	72,62	-2,41 [-8,85; 4,03] p = 0,46



Nebenwirkungen		
Studie 020		
Endpunkt	Placebo (N = 115)	Ataluren (N = 115)
UE, Schweregrade, Abbruch wegen UE, SUE	Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)	
UE	101 (87,8)	103 (89,6)
UE nach Schweregrad		
Grad 1 (mild)	54 (47,0)	61 (53,0)
Grad 2 (moderat)	37 (32,2)	35 (30,4)
Grad 3 (schwer)	9 (7,8)	7 (6,1)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	0	0
Abbruch wegen UE	1 (0,9)	1 (0,9)
SUE	4 (3,5)	4 (3,5)
UE nach SOC/preferred term MeDRA ^e	Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)	
Gastrointestinaltrakt	48 (41,7)	52 (45,2)
Allgemeine Erkrankungen	32 (27,8)	29 (25,2)
Infektionen	50 (43,5)	63 (54,8)
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	34 (29,6)	35 (30,4)
Muskuloskelettal und Bindegewebe	32 (27,8)	32 (27,8)
Nervensystem	23 (20,0)	28 (24,3)
Respirationstrakt, Brustkorb, Mediastinum	30 (26,1)	34 (29,6)
UE nach SOC/preferred term MeDRA mit Schweregrad ≥ 3	Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)	
Blut und lymphatisches System	0	1 (0,9)
Gastrointestinaltrakt	1 (0,9)	2 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen	7 (6,1)	4 (3,5)
Infektionen	0	1 (0,9)
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	0	2 (1,7)
Muskuloskelettal und Bindegewebe	3 (2,6)	1 (0,9)
Behandlungsassoziierte hepatische und renale UE nach SOC/preferred term MeDRA	Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)	
≥ 1 behandlungsassoziiertes hepatisches oder renales UE	9 (7,8)	15 (13,0)
Allgemeine Erkrankungen	0	3 (2,6)
Hepatobiliäre Erkrankungen	1 (0,9)	0
Renale und Harnwegserkrankungen	8 (7,0)	12 (10,4)
Studie 007		
Endpunkt	Placebo (N = 57)	Ataluren (N = 57) Dosierung 10/10/20 mg/kg KG
UE, Schweregrade, Abbruch wegen UE, SUE	Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)	
UE	56 (98,2)	55 (96,5)



UE nach Schweregrad		
Grad 1 (mild)	21 (36,8)	16 (28,1)
Grad 2 (moderat)	26 (45,6)	31 (54,4)
Grad 3 (schwer)	9 (15,8)	8 (14)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	0	0
Abbruch wegen UE	0	0
SUE	3 (5,3)	2 (3,5)
UE nach SOC/preferred term MeDRA ^e	Patienten mit mindestens einem Ereignis (mit Anteil $\geq 20\%$): N (Anteil in %)	
Gastrointestinaltrakt	37 (64,9)	42 (73,7)
Allgemeine Erkrankungen	21 (36,8)	23 (40,4)
Infektionen	43 (75,4)	38 (66,7)
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	26 (45,6)	28 (49,1)
Muskuloskeletal und Bindegewebe	19 (33,3)	25 (43,9)
Nervensystem	17 (29,8)	25 (43,9)
Respirationstrakt, Brustkorb, Mediastinum	18 (31,6)	20 (35,1)
Haut, subkutanes Gewebe	18 (31,6)	19 (33,3)
UE nach SOC/preferred term MeDRA mit Schweregrad ≥ 3	Patienten mit mindestens einem Ereignis: N (Anteil in %)	
Blut und lymphatisches System	0	0
Gastrointestinaltrakt	1 (1,8)	2 (3,5)
Allgemeine Erkrankungen	6 (10,5)	4 (7)
Infektionen	0	0
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	1 (1,8)	2 (3,5)
Muskuloskeletal und Bindegewebe	0	2 (3,5)

a) 23 Patienten verloren im Studienverlauf ihre Gehfähigkeit, die 6MWT-Werte dieser Patienten wurden ab dem Zeitpunkt des Verlusts der Gehfähigkeit mit 0 registriert.

b) Angabe nur bei signifikanten Gruppenunterschieden.

c) ANCOVA-Modell mit Änderung von Baseline als abhängige Variable, unabhängige Variablen. Stratifizierungsfaktoren (Alter $< 9/ \geq 9$ J.; Baseline 6MWT $< 350/\geq 350$ m; Dauer Kortikosteroidtherapie (≥ 6 bis $< 12/\geq 12$ Monate), Therapie, Baseline 6MWT als Kovariate.

d) Je höher der Score, desto besser die Lebensqualität.

e) Häufigkeit $\geq 5\%$ der Patienten.

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

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

ca. 30 bis 40 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Translarna™ (Wirkstoff: Ataluren) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Oktober 2016: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)

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

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ataluren*	

II.

Inkrafttreten

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

* Der pharmazeutische Unternehmer hat das Fertigarzneimittel Translarna™ (Wirkstoff Ataluren) zum 1. April 2016 vom Markt genommen. Zu Ataluren wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsordnung der Schiedsstelle eingesehen werden.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Ataluren zur Behandlung von der der Duchenne-Muskeldystrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juni 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Ataluren eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Ataluren \(Neubewertung nach Fristablauf\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ataluren (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ataluren
- **Handelsname:** Translarna™
- **Therapeutisches Gebiet:** Duchenne-Muskeldystrophie (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** PTC Therapeutics International Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-239)

- **Modul 1 (517,1 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1507/2016-05-31_Modul1_Ataluren.pdf)
- **Modul 2 (464,9 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1508/2016-05-30_Modul2_Ataluren.pdf)
- **Modul 3 (2,5 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1509/2016-05-31_Modul3A_Ataluren.pdf)
- **Modul 4 (4,1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1510/2016-05-31_Modul4A_Ataluren.pdf)
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (1,6 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1513/2016-06-01_D-239_Ataluren_Unterlage-Kap5-%C2%A717-Abs.1-VerfO.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2016 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (418,9 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1511/2016-06-01_D-239_Ataluren_Nutzenbewertung-G-BA.pdf)
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (134,7 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1512/2016-06-01_D-239_Ataluren_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2016
- Mündliche Anhörung: 10.10.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2016 per E-Mail
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die

Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren
Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ataluren%20-%202016-06-01-D-239>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ataluren - 2016-06-01-D-239*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.10.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.12.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/149/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/149/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.10.2016 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Ataluren</p>

Stand: 26.09.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
PTC Therapeutics, Limited	21.09.2016 26.10.2016 (verfristet)
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	22.09.2016
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2016
Santhera (Germany) GmbH	22.09.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PTC Therapeutics, Limited						
Schopen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boulding, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hofmann, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Schnorpfeil, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. D	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Santhera (Germany) GmbH						
Schupp, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Müller-York, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der PTC Therapeutics, Limited

5.1.1 PTC Therapeutics International Ltd. (Eingang am 21.09.2016)

Datum	21.September 2016
Stellungnahme zu	Ataluren/Translarna™ (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-239)
Stellungnahme von	PTC Therapeutics, Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten Modul 4

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ataluren wurde im Jahr 2014 aufgrund der placebokontrollierten, doppelblinden Phase 2b-Studie PTC124-GD-007-DMD von der EMA zugelassen. Ataluren wird angewendet für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren. Mit Markteintritt in Deutschland wurde Ataluren vom G-BA bewertet und mit Beschluss vom 21. Mai 2015 wurde das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Indikation als „gering“ festgelegt und der Beschluss gleichzeitig bis zum 1. Juni 2016 befristet.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der neuen Phase 3-Studie PTC124-GD-020-DMD hat der Gemeinsame Bundesausschuss am 01. September 2016 die Nutzenbewertung (Neubewertung nach Fristablauf) für den Wirkstoff Ataluren (Translarna™) veröffentlicht. Dabei sind die Studienergebnisse der beiden randomisierten Studien PTC124-GD-007-DMD und PTC124-GD-020-DMD zu berücksichtigen. Der G-BA stimmt dabei mit dem pU überein, dass die Effektgrößen der Endpunktparameter aus einer Meta-analyse der beiden Studien zu bestimmen sind. Die Nutzenbewertung muss sich folglich auf die Gesamteffektschätzer der Metaanalysen beziehen.</p> <p>Die Zusammenfassung von Ergebnissen aus mehr als einer Studie ist in der Nutzenbewertung sehr klar nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin definiert, und wird bei Vorliegen von homogenen Resultaten aus den eingeschlossenen Studien mithilfe von Metaanalysen durchgeführt. In Metaanalysen wird aus den in den einzelnen Studien gemessenen Effektstärken unter Berücksichtigung der Fallzahlen und der Varianzen ein Gesamteffektschätzer berechnet, der schließlich die Grundlage der Nutzenbewertung darstellt. Die Identifikation von poten-</p>	

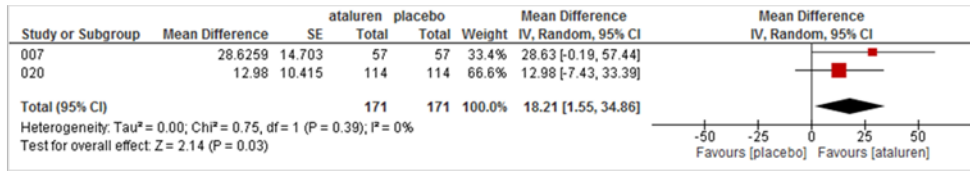
Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tiellen Effektmodifikatoren durch Subgruppenanalysen erfolgt im Nachgang für diejenigen Endpunkte, deren Gesamteffektschätzer statistisch signifikante Ergebnisse liefern [1] [2]. Auch die Subgruppenanalysen werden mithilfe von Metaanalysen auf Basis des gesamten Studienpools durchgeführt. Hierbei müssen Subgruppeneffekte bewertet werden, wenn sich auf Basis der metaanalytischen Daten eine statistische Interaktion zwischen den Subgruppen nachweisen lässt. Wenn signifikante Subgruppeninteraktionen nicht vorliegen, sind die einzelnen Subgruppeneffekte nicht sinnvoll bewertbar. Vielmehr ist in diesem Fall die einzige Bewertungsgrundlage der Gesamteffektschätzer aus der Metaanalyse.</p> <p>Der pU ist dieser üblichen Vorgangsweise bei der Darstellung der Studiendaten im Dossier entsprechend der geforderten Methodik exakt gefolgt. Demgegenüber weicht der Gemeinsame Bundesausschuss von der Methodik der evidenzbasierten Medizin bei der Auswertung der Metaanalysen in einem solchen Ausmaß ab, dass ein systematischer Ansatz nicht mehr erkennbar ist.</p> <p>Schwerpunktmäßig beschäftigt sich diese Stellungnahme mit folgenden Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metaanalysen des gesamten Studienpools ▪ Bestimmung von Effektmodifikatoren (Metaanalysen von Subgruppen) ▪ Bewertung des Endpunkts „10%-ige Verschlechterung im 6MWT“ ▪ Ableitung der Patientenrelevanz von bewertungsrelevanten Endpunkten 	<p>↓</p>

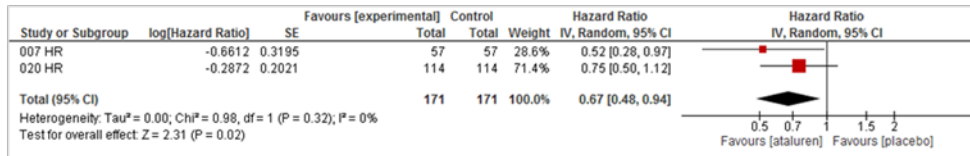
Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die o. a. Themenbereiche zu Modul 4 werden nachfolgend kurz zusammengefasst und im Abschnitt „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ im Detail aufgegriffen.</p> <p>Die Stellungnahme zu Modul 3 folgt in diesem Dokument nach der Stellungnahme zu Modul 4.</p> <p>Für die Bestimmung der Effektgrößen von bewertungsrelevanten Endpunkten legt der pU im Dossier Metaanalysen der Gesamtpopulationen des eingeschlossenen Studienpools vor (Abbildung 1). Alle Effektschätzer der eingeschlossenen Studien sind für die fünf berichteten Endpunkte homogen ($I^2=0$) und die Gesamteffektschätzer aller Endpunkte zeigen deutlich signifikante Behandlungseffekte. Die Power des Studienpools ist daher ausreichend, um einen deutlichen Behandlungseffekt von Ataluren über alle Wirksamkeitsendpunkte in den gesamten Studienpopulationen zu demonstrieren. Zudem entspricht die Ergebnissicherheit der berichteten Metaanalysen dem höchsten, in der evidenzbasierten Medizin erreichbaren Evidenzgrad 1a.</p>	

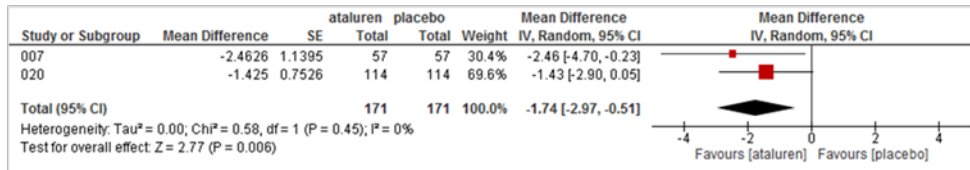
6MWT



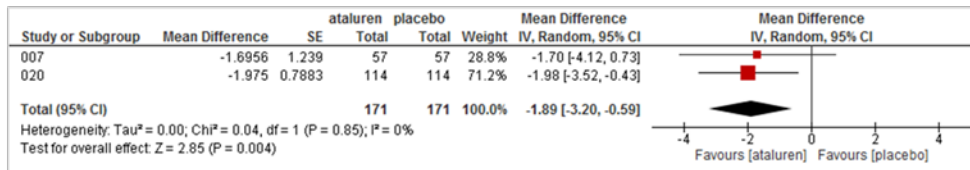
10%
worsening



4 stair
climb



4 stair
descend



10 m r/w

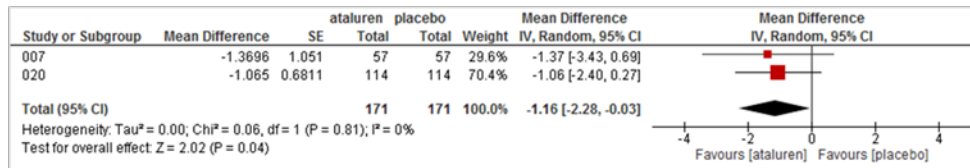


Abbildung 1: Metaanalysen für den primären Endpunkt und für die sekundären Endpunkte aus dem eingeschlossenen Studienpool (Gesamtpopulationen der Studien PTC007+PTC020)

Die Ergebnisse der im Dossier vorgelegten Metaanalysen der Gesamtpopulationen werden jedoch vom G-BA in der Nutzenbewertung nicht betrachtet, obwohl sie eine notwendige Voraussetzung für die nachfolgende Bewertung von Effektmodifikatoren (Subgruppenanalysen) darstellen. Zudem wird ein patientenrelevanter Effekt, der sich schon in dieser Metaanalyse der Gesamtpopulation zeigt, nicht berichtet, obwohl er in die Nutzenbewertung eingehen muss (Endpunkt „10%-ige Verschlechterung im 6MWT“).

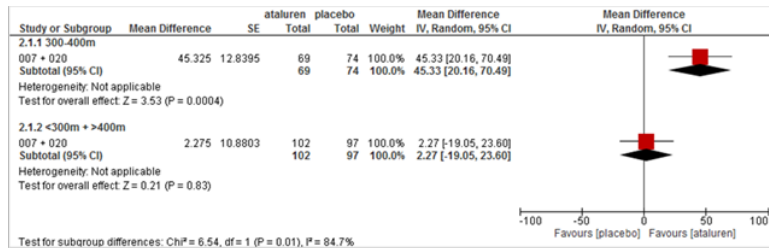
Die Fragestellung, ob die Gesamteffektschätzer der Metaanalysen durch Effektmodifikatoren beeinflusst sind, wird im Dossier ebenfalls strikt nach den derzeit anerkannten Regeln der evidenzbasierten Medizin adressiert. Als einziger, signifikanter Effektmodifikator wurde die Baseline-6-Minuten Gehstrecke identifiziert. Die Analysen des Effektmodifikators BL-6MWT (Subgruppenanalysen) wurden ebenso auf der Ebene von Metaanalysen durchgeführt. Die Subgruppenanalysen auf Meta-Ebene zeigen auffallend homogene Effekte über vier Wirksamkeitsendpunkte, und die Resultate sind aufgrund der Methodik gleichfalls der Evidenzstufe 1a zuzuordnen. Interessanterweise zeigen die Ergebnisse, dass die eingesetzten Messinstrumente unterschiedliche Mess-Sensitivitäten („Assaysensitivität“) in unterschiedlichen Phasen der Krankheitsprogression aufweisen. Die biologische Plausibilität hierfür wird im Dossier ausführlich dargestellt. Eine wichtige Schlussfolgerung hieraus ist die Erkenntnis, dass der Therapieeffekt in den Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien offensichtlich deutlich unterschätzt wird (Abbildung 2, vgl. Abbildung 1).

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden zusätzlich Metaanalysen der beiden Studien vorgelegt. Diese Metaanalysen basierten zwar auf patientenindividuellen Daten, sind jedoch nur eingeschränkt zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet, da es fraglich ist, ob die beiden Studienpopulationen ausreichend ähnlich sind. In der Studie 007 ist nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten in der Phase des rasch progredienten Verlustes der Gehfähigkeit, der sogenannten „ambulatory decline phase“ (ADP). Die Population der Studie 020 umfasst jedoch aufgrund ihrer Einschlusskriterien ausschließlich Patienten in der ADP. Da sich also der Anteil von Patienten in der ADP zwischen den beiden Studien unterscheidet, sind diese Studien nicht in Gänze in einer Metaanalyse auswertbar.

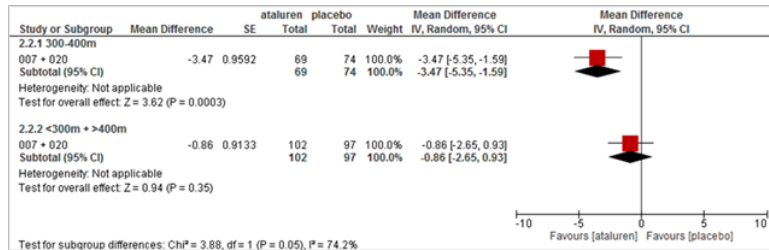
Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer für unter anderem die Subgruppe von Patienten mit ≥ 300 bis < 400 m 6MWT (bei Baseline) eine metaanalytische Auswertung vorgelegt. Diese Subgruppe ist eine Teilpopulation des gesamten Anwendungsgebiets (in Studie 007 waren es bei Baseline 39,6% und bei Studie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

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

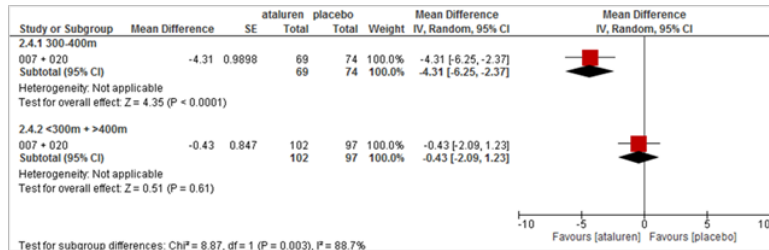
6MWT



4 stair climb



4 stair desc



10 m r/w

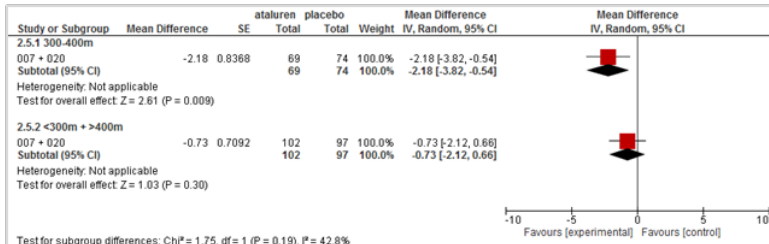


Abbildung 2: Subgruppeninteraktion der Subgruppen 300-400m versus (<300m + >400m) aus den Gesamtpopulationen der Studien PTC007 und PTC020

Die Bewertung der Subgruppenanalysen wird in der Nutzenbewertung ebenfalls nicht methodengerecht adressiert. Der G-BA bezieht sich bei der Fragestellung zu dem potentiellen Effektmodifikator „Baseline-6MWD“ auf eine Meta-analyse aus dem Zulassungsdossier (und nicht auf die im Dossier berichteten Metaanalysen), in die nur die Subgruppe der PTC007 Studie eingeschlossen ist, und nicht die Gesamtpopulation. Diese Subgruppe ist die nicht stratifizierte PTC007 ADP-Subgruppe, die nach den Merkmalen Alter, Gehstrecke, Kortikoidbehandlung vorselektiert ist. Unter anderem führt dies dazu, dass die zugelassene Patientenpopulation in den Metaanalysen nicht mehr vollständig repräsentiert ist.

Aus dieser ADP-Subgruppe werden dann weitere Subgruppen gebildet (<300m, 300-400m, >400m), die in Metaanalysen mit Subgruppen der Studie PTC020 eingehen (<300m, 300-400m, >400m). Diese Populationen sollen nun als Basis für die Fragestellung einer alleinigen Effektmodifikation durch die BL-6MWD dienen. In dieser Konstellation ist die Fragestellung jedoch nicht beantwortbar.

Eine wissenschaftlich begründbare Aussage zu dem fraglichen Effektmodifikator (BL 6MWD) ist auf Basis der vom G-BA bewerteten Metaanalyse unmöglich, da mehrere und unterschiedliche Subgruppenmerkmale in unbalancierter Weise mit der Studienpopulation der Studie PTC020 verglichen werden. Alle in der Nutzenbewertung gezogenen Schlussfolgerungen zu Subgruppeneffekten sind daher formell zu beanstanden.

Unverständlichlicherweise wird zudem eine Subgruppenbewertung des Endpunkts „10%-ige Verschlechterung der 6MWD“ auf alleiniger Basis der PTC020 Studie durchgeführt, obwohl hierfür eine methodische Begründung fehlt. Der G-BA identifiziert dabei eine Subgruppe in der Studie PTC020 (<300m), in der er einen signifikanten Behandlungseffekt erkennt. Diesem signifikanten Effekt werden nicht-signifikante Effekte aus den Subgruppen 300-400m und >400 m gegenübergestellt, und daraus wird gefolgert, dass sich die Subgruppen in ihren Effektstärken signifikant unterscheiden. Diese Vorgangsweise wird in der wissen-

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

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

schaftlichen Literatur und im IQWiG-Methodenpapier [2] als systematischer Fehler bewertet. Um die oben angeführte Schlussfolgerung in der Nutzenbewertung zu begründen, müsste eine signifikante Subgruppeninteraktion zwischen den 3 Subgruppen vorliegen (<300m, 300-400m, >400m). Dies ist jedoch nicht der Fall (siehe Abbildung 5 und 6). Daraus folgt zwingend, dass der Gesamteffekt für den Endpunkt „10%-ige Verschlechterung im 6MWT“ in die Nutzenbewertung eingehen muss. Dies ist jedoch nicht geschehen.

Wie in jeder Nutzenbewertung ist der wichtigste Schritt in der Auswertung der Studiendaten die Bestimmung von patientenrelevanten Therapieeffekten. Der pU legt hierzu im Dossier ausführliche Bewertungen mithilfe von standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Effektgröße Hedges' g) für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte vor. Diese Auswertungen bleiben in der vorliegenden Nutzenbewertung in der Gänze unbewertet.

Des Weiteren zitiert der G-BA in der öffentlichen Nutzenbewertung Ergebnisse aus den im Dossier als vertraulich gekennzeichneten Unterlagen. Diese Ergebnisse werden falsch zitiert und veröffentlicht.

Der pU reicht aus den oben genannten Gründen im Rahmen dieser Stellungnahme weitere Daten nach, um die im Dossier vorgelegten Auswertung noch umfangreicher zu belegen:

- Baselinekriterien zu Bestimmung der klinischen Vergleichbarkeit der einzelnen Studien im Studienpool (Tabelle 1)
- Subgruppenanalysen des Endpunkts „10%-ige Verschlechterung im 6MWT (Abbildung 5 und 6)
- Berechnung der Effektgröße Hedges' g für die vom G-BA in der Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen (Abbildung 7)
- Korrekturen der vom G-BA falsch berichteten Datensätze (Tabelle 2)

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

Da sich die Ausführungen zur Zusammenfassung der Ergebnisse im Dossier des pU und in der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses methodisch gravierend unterscheiden, ist eine detaillierte Kommentierung aus Sicht des pU unvermeidlich.

Vorab werden daher aus Gründen der Vereinfachung schematische Kurzfassungen der unterschiedlichen Positionen abgebildet, auf die im Folgenden Bezug genommen wird:

- Rationale der Präsentation des Datenpools in Modul 4 nach den Vorgaben der evidenzbasierten Medizin (Abbildung 3)
- Rationale der Nutzenbewertung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Abbildung 4)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten Modul4

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 38 ff	<p>Anmerkung: (Schritt 1-3 Abb. 3, Abb.4):</p> <p>Im ersten Schritt einer systematischen Bewertung von mehr als einer Studie werden (unter der Voraussetzung der klinischen Homogenität) die gesamten Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien in einer Meta-analyse zusammengefasst. Subgruppenanalysen, die möglicherweise vorliegende Effektmodifikatoren adressieren sollen, werden erst in einem nachfolgenden Schritt durchgeführt, da signifikante und homogene Ergebnisse für die Gesamteffektschätzer im ersten Schritt hierfür Voraussetzung sind.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss wählt für die Zusammenfassung der Ergebnisse aus den beiden randomisierten Studien PTC124-GD-007-DMD und PTC124-GD-020-DMD die Subgruppe der „ambulatory decline phase“ (ADP) aus PTC007 und die gesamte Studienpopulation der Studie PTC020. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass die ADP Subgruppe der Studie PTC007 den <i>Einschlusskriterien</i> der Studie PTC 020 in Bezug auf das Alter, Gehstrecke zu Baseline, und Kortikoidbehandlung entspricht, und dass diese Meta-analyse für regulatorische Zwecke prädefiniert wurde.</p> <p>Diese Vorgangsweise kann aus folgenden Gründen nicht nachvollzogen werden:</p>	<p>In der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Studie 020 wurden Patienten stratifiziert für die Faktoren Alter, Dauer der Einnahme von Kortikosteroiden und Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zu Baseline eingeschlossen und für 48 Wochen behandelt. Einschlusskriterien waren u.a. 6MWT von ≥ 150 m und ≤ 80 % des Normalwertes für Alter und Größe und eine seit 3 Monaten vor Studieneinschluss stabile systemische Kortikosteroidtherapie. Die Studienpopulation umfasste eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden u.a. für die folgenden Endpunkte präspezifiziert: 6MWT bei Randomisierung (≥ 350 m / < 350 m), 6MWT zu Baseline (< 300 m, ≥ 300 bis < 400 m, ≥ 400 m), Dauer der Kortikosteroidbehandlung vor Baseline (≥ 6 Monate bis < 12 Monate / ≥ 12 Monate) und Altersgruppe (< 9 / ≥ 9 Jahre).</p> <p>Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer für unter anderem die Subgruppe von Patienten mit ≥ 300 bis < 400 m 6MWT (bei Baseline) eine metaanalytische Auswertung vorgelegt. Diese Subgruppe ist eine Teilpopulation des gesamten Anwendungsgebiets (in Studie 007 waren es bei Baseline 39,6% und bei Studie 020 43,4%). Daher kann diese Metaanalyse für diese Teilpopulation unterstützend für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Als primäre Analysepopulation wurde in den beiden Studien PTC007 und PTC020 die Auswertung der Gesamtpopulation in SAP und Protokoll prädefiniert. Der Einschluss der ADP Subgruppe (PTC007) in die metaanalytische Bewertung widerspricht der Definition der primären Analysepopulation. Die im Zulassungsdossier beschriebene Meta-analyse, die die PTC007 ADP Subgruppe und die PTC020 Studie einschließt, kann daher nicht als Bewertungsgrundlage für die Nutzenbewertung gelten. ▪ Meta-analysen, die für regulatorische Zwecke durchgeführt werden und Meta-analysen, die in der evidenzbasierten Medizin eingesetzt werden verfolgen völlig unterschiedliche Fragestellungen und Zielsetzungen [3]. Die im SAP der Studie PTC020 prä-definierte Meta-analyse ist nicht geeignet, die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten. Zudem sind Meta-analysen, die im Rahmen des HTA durchgeführt werden, in der Regel nie im Studienprotokoll prä-spezifiziert. Sie müssen auch nicht für die frühe Nutzenbewertung präspezifiziert sein. Die in der Nutzenbewertung angeführten Hinweise, dass die vom pU durchgeführten Meta-analysen nicht in Studienprotokoll oder im SAP prädefiniert waren, sind in diesem Zusammenhang unverständlich und widersprechen der üblichen Vorgangsweise in der Nutzenbewertung. ▪ Durch den Einschluss einer nicht-stratifizierten Subgruppe (PTC007 ADP) geht die Randomisierung der Studie PTC007 	<p>werden.</p> <p>Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen fügen keine zur Beurteilung der Angemessenheit der Metaanalyse geeigneten Daten hinzu.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verloren. Als Resultat wird somit vom G-BA eine Meta-analyse bewertet, die eine RCT-Population und eine Nicht-RCT-Population umfasst. In dieser Meta-analyse werden daher zwei unterschiedliche Evidenzstufen miteinander vermischt. Dies ist im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V nicht zulässig.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Nutzenbewertung vom 2. März 2015 und vom 1. September 2016 (Neubewertung) stellt der G-BA explizit fest, dass er „das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt“. Dies tut er gerade nicht, da er die ADP-Subgruppe der Studie PTC007 anstelle der Gesamtpopulation der Studie PTC007 bewertet. <p>Des Weiteren stellt der G-BA in der Nutzenbewertung vom 2. März 2015 fest, dass in die Bewertung gemäß Zulassungsstatus folgende Patienten in der folgenden Indikation eingeschlossen werden: Muskeldystrophie vom Typ Duchenne infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren. Dies ist im Einklang mit §5 (3) AMNutzenV. In der Nutzenbewertung vom 1. September 2016 weicht der G-BA jedoch von dem Prinzip der Bewertung der zugelassenen Population ab, da er die ADP-Subgruppe der Studie PTC007 bewertet und dadurch Patienten im Alter von 5-6 Jahren aus der Bewertung ausschließt. Dies ist NICHT im Einklang mit §5 (3)</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AMNutzenv, der als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens u.a. die arzneimittelrechtliche Zulassung benennt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 21. Mai 2015 wird die ADP Subgruppe der Studie PTC007 von der Bewertung mit folgender Begründung ausgeschlossen: „Es wurde eine nicht präspezifizierte Subgruppe aufgrund der jeweiligen Ergebnisse für den 6MWT zu Studienbeginn definiert, die Patienten in einer Phase der schnellen Krankheitsprogression, der sogenannten „decline phase“, adressieren soll. Im Anwendungsgebiet von Ataluren ist eine Patientenpopulation entsprechend der „decline phase“ nicht genannt.“ Dem schließt sich der pU an, zumal eine signifikante Subgruppeninteraktion zwischen der ADP-Subgruppe und der komplementären non-ADP Subgruppe auch nicht nachweisbar ist. Die Bewertung der ADP Subgruppe im Rahmen der Metaanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung vom 1. September 2016 ist somit nicht begründbar, und steht zudem im direkten Widerspruch zu den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 21. Mai 2015. ▪ Die Bewertung der Metaanalyse, die die ADP Subgruppe der Studie PTC007 enthält, ist aus folgendem weiterem Grund nicht zulässig: Die ADP Subgruppe wird auf Basis der Subgruppenmerkmale Baseline-6MWD, Alter, und Kortikoidbehandlung gebildet. Es sind jedoch keine signifikanten Interaktionen zwischen 	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung und dem Merkmal Alter oder dem Merkmal Kortikoidbehandlung in beiden Studien nachweisbar (Modul 4, Tabelle 4.41; CSR PTC007, Tabelle 14.2.1.18A, Tabelle 14.2.1.17A). Der Einschluss der ADP-Subgruppe in eine Metaanalyse der beiden Studien ist allein aus diesem Grund für die Nutzenbewertung nicht gerechtfertigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dem vom G-BA vorgebrachten Argument der vergleichbaren Altersverteilung der PTC007 ADP-Subgruppe und der Studie PTC020 (Seite 41, Zeile 2 ff), welches implizit eine klinische Homogenität der beiden Populationen suggeriert, kann nicht gefolgt werden. Es setzt voraus, dass das Alter den relevantesten prognostischen Faktor für den Krankheitsverlauf in der gegenständlichen Indikation darstellt. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die Kinetik der rapiden Krankheitsverschlechterung ist zwar sehr konstant, der Beginn der rapiden Krankheitsverschlechterung korreliert jedoch nur gering mit dem Alter. Ein besser geeigneter prognostischer Faktor ist die Baseline 6-Minuten-Gehstrecke. Wie in dem vorliegenden Nutzendossier gezeigt, ist die BL 6-Minuten-Gehstrecke nicht nur ein geeigneter prognostischer Faktor, sondern auch ein prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg mit Ataluren. Dieser Baseline-Faktor ist daher zu bevorzugen, wenn eine klinische Vergleichbarkeit der beiden Studien zu beurteilen ist. Ein Vergleich der Baselinecharakteristika in Bezug auf die BL 6-Minuten Gehstrecke zeigt, dass die Gesamtpopulation der PTC007 Studie der PTC020 Studie klinisch ähnlicher ist 	<p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden zusätzlich Metaanalysen der beiden Studien vorgelegt. Diese Metaanalysen basierten zwar auf patientenindividuellen Daten, sind jedoch nur eingeschränkt zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet, da es fraglich ist, ob die beiden Studienpopulationen ausreichend ähnlich sind. In der Studie 007 ist nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten in der Phase des rasch progredienten Verlustes der Gehfähigkeit, der sogenannten „ambulatory decline phase“ (ADP). Die Population der Studie 020 umfasst jedoch aufgrund ihrer Einschlusskriterien ausschließlich Patienten in der ADP. Da sich also der Anteil von Patienten in der ADP zwischen den beiden Studien unterscheidet, sind diese Studien nicht in Gänze in einer Metaanalyse auswertbar.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als die ADP Subgruppe der PTC007 Studie. Der Unterschied in der BL 6MWD zwischen der Studie PTC007 und der Studie PTC020 beträgt im Mittel 8,12 Meter, während der Unterschied zwischen der PTC007 ADP Subgruppe und der Studie PTC020 21,05 m Meter beträgt (s. Tabelle 1). Das Argument, dass die PTC007 ADP Subgruppe der PTC020 Population klinisch ähnlicher ist als die PTC007 Population ist somit nicht haltbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier eine sachgerechte und methodengerechte Auswahl des Studienpools vor. Dieser Vorgangsweise ist in der Nutzenbewertung zu folgen.</p>	
S 38, Zeile 14:	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Beschreibung der Meta-Analysen findet sich in der Nutzenbewertung die Feststellung, dass die Studienpopulation mit einer BL Gehstrecke von 300-400m der ADP-Subgruppe im engeren Sinn entspricht. Es ist völlig unklar, was damit gemeint wäre. Die beiden Subgruppen unterscheiden sich grundsätzlich in der Auswahl der Patientenpopulationen und in den Subgruppenmerkmalen (Subgruppenmerkmal BL 6MWD für die 300-400m Subgruppe; Subgruppenmerkmale BL 6MWD und Alter und Kortikoidbehand-</p>	<p>In der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Studie 020 wurden Patienten stratifiziert für die Faktoren Alter, Dauer der Einnahme von Kortikosteroiden und Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zu Baseline eingeschlossen und für 48 Wochen behandelt. Einschlusskriterien waren u.a. 6MWT von ≥ 150 m und ≤ 80 % des Normalwertes für Alter und Größe und eine seit 3 Monaten vor Studieneinschluss stabile systemische Kortikosteroidtherapie. Die Studienpopulation umfasste eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lung für die ADP-Subgruppe). Der G-BA zieht zur Bewertung der Subgruppeneffekte, wie oben beschrieben, eine Meta-analyse aus dem Zulassungsdossier heran, die aus der ADP Subgruppe (Studie PTC007) eine weitere Subgruppe (300-400m) bildet. Die beiden Subgruppen können sich somit nicht entsprechen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Nutzenbewertung muss differenziert werden zwischen der Subgruppe 300-400m (aus den gesamten Studienpopulationen der Studie PTC007), sowie der Subgruppe 300-400m (aus der ADP-Subgruppe der Studie PTC007). Die erste ist Bewertungsgrundlage im Dossier des pU, letztere ist Bewertungsgrundlage in der Nutzenbewertung.</p> <p>Vorsorglich wird auch darauf hingewiesen, dass die Bewertung der Subgruppe 300-400m, die aus der ADP-Subgruppe der Studie PTC007 gebildet wird nicht methodengerecht ist.</p> <p>Eine methodengerechte Vorgangsweise für die Durchführung einer Meta-analyse ist in dem zu bewertenden Modul 4 dargestellt.</p>	<p>Subgruppenanalysen wurden u.a. für die folgenden Endpunkte prä-spezifiziert: 6MWT bei Randomisierung (≥ 350 m / < 350 m), 6MWT zu Ba-seline (< 300 m, ≥ 300 bis < 400 m, ≥ 400 m), Dauer der Kortikosteroid-behandlung vor Baseline (≥ 6 Monate bis < 12 Monate / ≥ 12 Monate) und Altersgruppe (< 9 / ≥ 9 Jahre).</p> <p>Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer für unter anderem die Subgruppe von Patienten mit ≥ 300 bis < 400 m 6MWT (bei Baseline) eine metaanalytische Auswertung vorgelegt. Diese Subgruppe ist eine Teilpopulation des gesamten Anwendungsgebiets (in Studie 007 waren es bei Baseline 39,6% und bei Studie 020 43,4%). Daher kann diese Metaanalyse für diese Teilpopulation unterstützend für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen fügen keine zur Beurteilung der Angemessenheit der Metaanalyse geeigneten Daten hinzu.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 42 f</p> <p>S. 44</p> <p>S. 47</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>(Schritt 4 Abb. 3, Abb. 4):</p> <p>Die in Modul 4 vorgelegte Meta-analyse der Gesamtpopulationen für die Studien PTC007 und PTC020 zeigt einen homogenen und patienten-relevanten Therapieeffekt für den Endpunkt „10%-ige Verschlechterung im 6MWT“ (Kapitel 4.3.1.3.1.1. Abb. 7). Im Ausmaß ist dieser Effekt aufgrund der Lage des Gesamteffektschätzers als beträchtlich zu quantifizieren.</p> <p>Die Darstellung dieses bewertungsrelevanten Ergebnisses fehlt in der Nutzenbewertung vollständig, obwohl sie im Dossier beschrieben ist. Bei dem Endpunkt der 10%-igen Verschlechterung im 6MWT handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, der vom B-GA bereits in der ersten Nutzenbewertung von Ataluren positiv bewertet worden ist, und die Grundlage für einen quantifizierbaren Zusatznutzen darstellte.</p> <p>Anstelle der Bewertung des Gesamteffektschätzers der Gesamtpopulationen wird in der Nutzenbewertung der Effekt für diesen Endpunkt aus der 300-400m Subgruppe beschrieben, der aus der Meta-analyse stammt, welche die ADP-Subgruppe der Studie PTC007 mit einschließt.</p> <p>Der Grund für die Bewertung des Therapieeffekts aus der 300-400m Subgruppe ist nicht ersichtlich. Die Nutzenbewertung weist zwar auf den nicht-signifikanten Effekt für diesen Endpunkt in der</p>	<p>In Studie 020 zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten mit 6MWT zu Baseline von < 300 Metern eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der „Zeit bis zur mind. 10% Verschlechterung 6MWT“. Im Median dauert es in der Placebogruppe 56 Tage und in der Interventionsgruppe 164 Tage (HR 0,48 [95%-KI 0,24 m bis 0,93 m] p = 0,031).</p> <p>In der Studie 007 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (HR 0,52 [95%-KI 0,28 bis 0,966] p = 0,039), nicht aber für die ebenfalls erhobene Zeit bis 10 % Verbesserung der 6MWT.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit \geq 10% Verschlechterung der 6MWT war in der Studie 007 für Ataluren mit 43,9 % signifikant höher als für Placebo mit 26,3 %, in der Studie 020 unterschieden sich diese Anteile mit 45,6 % bzw 43,0 % nur geringfügig und nicht signifikant. Für den nur in Studie 007 gemessenen Anteil der Patienten mit \geq 10 % Verbesserung war der Unterschied von 10,5 % für Placebo und 21,1 % für Ataluren nicht signifikant.</p> <p>In der Metaanalyse der Subpopulation der Patienten mit 6MWT zu Baseline von \geq 300 bis < 400 Meter wurde für den Endpunkt Zeit bis mindestens 10% Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Meta-analyse der 300-400m Subgruppe hin, liefert aber keine Begründung warum der Subgruppeneffekt überhaupt bewertet werden kann. Tatsächlich zeigt sich aber, dass eine Bewertung des Zusatznutzens aus dieser Subgruppe methodenwidrig ist. Wie im gegenständlichen Modul 4 beschrieben ist, wurden Subgruppeneffekte nur beschrieben, wenn sich für die Interaktion von Subgruppen ein signifikanter p-Wert ergibt. Dies ist für diesen Endpunkt gerade NICHT der Fall.</p> <p>Aus diesem Grund werden zur nochmaligen Klarstellung die Daten der Heterogenitätstests der Subgruppen (<300, ≥300 bis <400, ≥400 m) für den Endpunkt „10%-ige Verschlechterung der 6MWD“ nachgereicht. In Abbildung 5 dieser Stellungnahme wird die nicht signifikante Subgruppeninteraktion aus der vom pU berichteten Meta-analyse für die Gesamtpopulationen beider Studien ausgewiesen (p=0.91). Hieraus ergibt sich, dass für die vorliegende Meta-analyse der Gesamteffektschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen werden muss. In Abbildung 6 wird die nicht signifikante Subgruppeninteraktion aus der vom G-BA bewerteten Meta-analyse berichtet, in welche die ADP-Subgruppe der Studie PTC007 eingeschlossen war (p=0.37).</p> <p>Im IQWiG Methodenpapier [2] wird diese Situation wie folgt beschrieben:</p> <p>„Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen muss anhand eines adäquaten Homogeni-</p>	<p>Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen fügen keine zur Beurteilung der Angemessenheit der Metaanalyse geeigneten Daten hinzu.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>täts- bzw. Interaktionstests vorgenommen werden. Der Befund, dass in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, in einer anderen aber nicht, kann (inferenzstatistisch) nicht als das Vorliegen eines Subgruppeneffekts interpretiert werden.“</p> <p>Daraus ergibt sich zwingend, dass für die Bewertung des Endpunkts die Meta-analyse der Ausgangspopulationen (Gesamtpopulationen) herangezogen werden muss, und nicht eine Subgruppe. Es erübrigt sich damit auch der für den G-BA scheinbar nicht erklärbare Befund eines signifikanten Effekts in der Subgruppe < 300 m (S.42, Zeile 32ff der Nutzenbewertung).</p> <p>Vorsorglich sei auch hier darauf verwiesen, dass die vom G-BA bewertete Meta-analyse in welche die ADP-Subgruppe der Studie PTC007 eingeschlossen war, nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. In der Gesamtschau ist festzuhalten, dass für den Endpunkt „10%-ige Verschlechterung der 6MWD“ nur die Effektgröße bewertet werden kann, die sich aus der Meta-analyse der Gesamtpopulationen ergibt. Eine Bewertung oder Interpretation der Subgruppeneffekte ist in diesem Zusammenhang methodisch nicht sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den End-</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	punkt „Zeit bis zu einer mindestens 10%igen Verschlechterung im 6MWT“ ist vom pU im gegenständlichen Modul 4 sachgerecht vorgelegt worden. Für die Nutzenbewertung ist die Effektgröße aus der Meta-analyse der Gesamtpopulationen heranzuziehen, wie in Modul 4 berichtet.	
S.47, Tab. 19 S.47, Tab.19 Fuss- note 2 S.44 Zeile 10	<p>Anmerkung: (Schritt 5-6 Abb. 3, Abb. 4):</p> <p>Aus den im Modul 4 (Kapitel 4.3.1.3.1) vorgelegten Ergebnissen der Meta-analysen für die Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien ergaben sich signifikante Gesamteffektschätzer für die folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-Minuten-Gehtest ▪ Zeit bis zu einer mindestens 10%igen Verschlechterung im 6MWT ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinaufzusteigen ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinabzusteigen ▪ Zeit, um 10 m zu gehen oder zu rennen <p>Für die <i>präspezifizierten</i> Subgruppenmerkmale zeigte sich nur für</p>	<p>In der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Studie 020 wurden Patienten stratifiziert für die Faktoren Alter, Dauer der Einnahme von Kortikosteroiden und Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zu Baseline eingeschlossen und für 48 Wochen behandelt. Einschlusskriterien waren u.a. 6MWT von ≥ 150 m und ≤ 80 % des Normalwertes für Alter und Größe und eine seit 3 Monaten vor Studieneinschluss stabile systemische Kortikosteroidtherapie. Die Studienpopulation umfasste eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden u.a. für die folgenden Endpunkte präspezifiziert: 6MWT bei Randomisierung (≥ 350 m / < 350 m), 6MWT zu Baseline (< 300 m, ≥ 300 bis < 400 m, ≥ 400 m), Dauer der Kortikosteroidbehandlung vor Baseline (≥ 6 Monate bis < 12 Monate / ≥ 12 Monate) und Altersgruppe (< 9 / ≥ 9 Jahre).</p> <p>Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer für unter anderem die Subgruppe von Patienten mit ≥ 300 bis < 400 m 6MWT (bei</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Merkmal BL-6MWT (Schwellenwerte: <300, ≥300 bis <400, ≥400 m) im Interaktionstest ein signifikanter p-Wert (mit Ausnahme des Endpunkts „10%-ige Verschlechterung im 6MWT“, für den sich kein signifikanter Interaktionstest ergab, und für den der Gesamteffektschätzer aus der Meta-analyse bewertungsrelevant ist).</p> <p>Aus diesem Grund wurden für die verbleibenden vier bewertungsrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen auf der Basis von Metaanalysen durchgeführt. Für folgende Endpunkte wurde auf Grund von signifikanten Subgruppeninteraktionen nicht mehr der Gesamteffektschätzer, sondern die entsprechenden Subgruppeneffekte in die Ausmaßbewertung des Zusatznutzens eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-Minuten-Gehtest ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinaufzusteigen ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinabzusteigen ▪ Zeit, um 10 m zu gehen oder zu rennen <p>Dieser Schritt diente sowohl der Identifikation von Subgruppen, in denen signifikante Therapieeffekte erkennbar waren, als auch der Identifikation von <i>patientenrelevanten</i> Therapieeffekten in den Subgruppen.</p> <p>Auch in diesem Schritt unterscheiden sich die Bewertungen des pU grundsätzlich von den in der Nutzenbewertung veröffentlichten Bewertungen:</p>	<p>Baseline) eine metaanalytische Auswertung vorgelegt. Diese Subgruppe ist eine Teilpopulation des gesamten Anwendungsgebiets (in Studie 007 waren es bei Baseline 39,6% und bei Studie 020 43,4%). Daher kann diese Metaanalyse für diese Teilpopulation unterstützend für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen fügen keine zur Beurteilung der Angemessenheit der Metaanalyse geeigneten Daten hinzu.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-Minuten-Gehtest <p>In Studie 020 zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von ≥ 300 bis < 400 Meter eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der Wegstrecke; die Differenz von Placebo- und Ataluren-Gruppe liegt bei 42,89 Meter (95%-KI 11,75 m bis 74,03 m; p=0,007). Das untere Konfidenzintervall lag somit unterhalb der im Dossier vorgegebenen Relevanzschwelle von 30 Metern.</p> <p>In Studie 007 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied der 6MWT für die Gesamtpopulation. Für die Subpopulation der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von ≥ 300 bis < 400 Meter lag keine gesonderte Auswertung vor.</p> <p>In der Metaanalyse der Subpopulation der Patienten mit einer 6MWT von ≥ 300 bis < 400 Meter zu Baseline wurde eine statis-</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Nutzenbewertung wird explizit darauf hingewiesen, dass für die sekundären Endpunkte (TFTs) in der Studie PTC020 keine Subgruppenanalysen präspezifiziert waren. Die Rationale für diesen Kommentar erschließt sich dem pU nicht. Vielmehr ist es die gängige Praxis in der Nutzenbewertung bei Vorliegen von signifikanten Subgruppeninteraktionen alle bewertungsrelevanten Endpunkte auf diese Interaktion zu untersuchen. Der G-BA selbst hat den pU im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2014-B-086) darauf hingewiesen: „Im Rahmen der Nutzenbewertung werden Studienergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmодifikatoren untersucht. Die Untersuchung von Subgruppen kann die Identifizierung von verschiedenen Patientengruppen mit unterschiedlichem therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen. Im Dossier sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für <u>alle</u> für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte darzustellen, nicht nur für die Effektivitäts-Endpunkte.“ Ein Ausschluss der Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte (TFTs) ist daher nicht akzeptabel. 	<p>tisch signifikant geringere Abnahme im Studienzeitraum gefunden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinaufzusteigen <p>Weder in der Studie 020, noch in der Studie 007, wurde für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Änderung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinaufzusteigen gefunden.</p> <p>In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline ≥ 300 bis < 400 Meter für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinaufzusteigen gefunden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinabzusteigen <p>In der Studie 020, nicht aber in der Studie 007, wurde für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen gefunden.</p> <p>In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline ≥ 300 bis < 400 Meter für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen gefunden.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte (TFTs) sind auf Basis der Meta-Analysen in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Die methodengerechte Vorgangsweise für die Durchführung von Subgruppenanalysen im Rahmen einer Meta-Analyse ist in dem zu bewertenden Modul 4 dargestellt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit, um 10 m zu gehen oder zu rennen <p>In den Studien 007 und 020 wurde keine statistisch signifikante Änderung der benötigten Zeit 10 m zu laufen/gehen gefunden.</p> <p>In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline ≥ 300 bis < 400 Meter für Ataluren eine statistisch signifikante geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 10 m zu laufen/gehen gefunden.</p>
<p>S.44 Zeile 1</p> <p>S.44 Zeile 10</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird in der zusammenfassenden Einschätzung zur Wirksamkeit folgende Aussage getroffen:</p> <p>„Für den primären Endpunkt ergibt sich kein statistisch signifikanter Effekt.“</p> <p>Es ist völlig unklar worauf sich diese inkorrekt veröffentlichte Aussage bezieht. Der pU weist im Dossier ausführlich aus, dass der Therapieeffekt für den primären Endpunkt auf Basis des zu bewertenden Studienpools statistisch signifikant ist. Falls sich die o. a. Aussage nur auf die Studie PTC020 beziehen sollte, wäre auch dies irreführend und nicht methodengerecht. Bewertungsbasis für die zusammenfassende Einschätzung der Wirksamkeit muss der</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-Minuten-Gehtest <p>In Studie 020 zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von ≥ 300 bis < 400 Meter eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der Wegstrecke; die Differenz von Placebo- und Ataluren-Gruppe liegt bei 42,89 Meter (95%-KI 11,75 m bis 74,03 m; $p=0,007$). Das untere Konfidenzintervall lag somit unterhalb der im Dossier vorgegebenen Relevanzschwelle von 30 Metern.</p> <p>In Studie 007 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied der 6MWT für die Gesamtpopulation. Für die Subpopulation der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von ≥ 300 bis < 400 Meter lag keine gesonderte Auswertung vor.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschlossene Studienpool sein.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird in der zusammenfassenden Einschätzung zur Wirksamkeit auch folgende Aussage getroffen:</p> <p>„Die Ergebnisse der TFTs zeigten tendenziell einen Vorteil für die Atalurengruppe.“</p> <p>Diese Feststellung ist wiederum falsch und widerspricht schon der Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 19 der Nutzenbewertung, die statistisch signifikante Effekte mit niedrigem Verzerrungspotential für die TFTs ausweist. Im Gegensatz zur Kommentierung in der Nutzenbewertung beschreibt der pU jedoch signifikante Vorteile für Ataluren zu den TFTs sowohl in den Meta-analysen der Gesamtpopulationen, als auch für die 300-400m Subgruppe. Die Effekte der beiden Treppensteigttests sind in der 300-400m Subgruppe zudem patientenrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte (TFTs) sind sachgerecht und widerspruchsfrei in der Nutzenbewertung auszuweisen.</p>	<p>In der Metaanalyse der Subpopulation der Patienten mit einer 6MWT von ≥ 300 bis < 400 Meter zu Baseline wurde eine statistisch signifikant geringere Abnahme im Studienzeitraum gefunden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinaufzusteigen <p>Weder in der Studie 020, noch in der Studie 007, wurde für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Änderung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinaufzusteigen gefunden.</p> <p>In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline ≥ 300 bis < 400 Meter für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinaufzusteigen gefunden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinabzusteigen <p>In der Studie 020, nicht aber in der Studie 007, wurde für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen gefunden.</p> <p>In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline ≥ 300 bis < 400 Meter für Ataluren eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 4 Treppenstufen hinabzusteigen gefunden.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit, um 10 m zu gehen oder zu rennen <p>In den Studien 007 und 020 wurde keine statistisch signifikante Änderung der benötigten Zeit 10 m zu laufen/gehen gefunden.</p> <p>In der Metaanalyse der Studien 007 und 020 wurde in der Subgruppe 6MWT bei Baseline ≥ 300 bis < 400 Meter für Ataluren eine statistisch signifikante geringere Verschlechterung der benötigten Zeit 10 m zu laufen/gehen gefunden.</p>
S.21 Zeile 18ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Für die Effektstärken der bewertungsrelevanten Endpunkte leitet der pU die Patientenrelevanz, wo zutreffend, aus standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges' g) ab, da für die Endpunkte in der zugelassenen Orphan Indikation noch keine validierten Responsekriterien vorliegen. Er hält sich dabei an die im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2014-B-086) vom G-BA getroffene Feststellung, dass „zur Begründung eines minimalen klinisch relevanten Unterschiedes (MID) ankerbasierte Methoden den Verteilungsbasierten prinzipiell vorgezogen würden“ und „so sind bei der verteilungsbasierten Ableitung der MID die getroffenen Annahmen zu begründen, insbesondere, wenn von im Forschungsbereich gebräuchlichen Standards (0,5 x SD) abgewichen wird.“</p> <p>An dieser Stelle sei noch hervorgehoben, dass der G-BA die 0,5 x</p>	<p>Der 6-Minuten-Gehtest untersucht standardisiert die Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können. Der Endpunkt 6MWT ist bei der Duchenne-Muskeldystrophie patientenrelevant. Die Operationalisierung der Messung der Gehstrecke wird in den vorliegenden Studien als valide eingeschätzt. Die Validität der im Dossier gewählten Relevanzschwelle von 30 m ist nicht abschließend zu bewerten.</p> <p>In Studie 020 zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von ≥ 300 bis < 400 Meter eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der Wegstrecke; die Differenz von Placebo- und Ataluren-Gruppe liegt bei 42,89 Meter (95%-KI 11,75 m bis 74,03 m; $p=0,007$). Das untere Konfidenzintervall lag somit unterhalb der im Dossier vorgegebenen Relevanzschwelle von 30 Metern.</p> <p>In Studie 007 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SD als individuelle Responseschwelle betrachtet. Andererseits stellt er auf S. 30 der Nutzenbewertung fest, dass die untere Grenze des 95%-igen Konfidenzintervalls für den 6MWT unterhalb der vom pU gewählten Relevanzschwelle (30m; 0.3 x SD lag). Wenn bei diesem Ansatz das Kriterium gelten sollte, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls über dem relevanten Responsekriterium liegen soll, dann wird gleichzeitig gefordert, dass nahezu 100% der Patienten im Verum-Arm Responder sein müssten. Diese Anforderung wäre nachvollziehbar unrealistisch hoch.</p> <p>Da der pU derzeit die Anforderungen an ein ankerbasiertes Responsekriterium nicht erfüllen kann, weist er mittels der Effektstärke Hedges' g im Dossier für die Metaanalysen der Subgruppe 300-400m einen patientenrelevanten Zusatznutzen für folgende Endpunkte aus: 6MWT; Zeit, um 4 Treppenstufen hinaufzusteigen; Zeit, um 4 Treppenstufen hinabzusteigen (Tabelle 4-81; Modul 4). Die Effektstärke Hedges' g wird in der Nutzenbewertung regelhaft verwendet, um die Frage der Patientenrelevanz zu adressieren. Auf diese essentiellen Auswertungen wird in der Nutzenbewertung allerdings aus unerfindlichen Gründen nicht weiter eingegangen, sie verbleiben unkommentiert.</p> <p>Vorsorglich werden aus diesem Grund vom pU die Berechnungen der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges' g) für diejenigen Effekte der Metaanalysen vorgelegt, die der G-BA für die Bewertung herangezogen hat (Abbildung 7). Für diese Auswertungen</p>	<p>der 6MWT für die Gesamt-population. Für die Subpopulation der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von ≥ 300 bis < 400 Meter lag keine gesonderte Auswertung vor.</p> <p>In der Metaanalyse der Subpopulation der Patienten mit einer 6MWT von ≥ 300 bis < 400 Meter zu Baseline wurde eine statistisch signifikant geringere Abnahme im Studienzeitraum gefunden..</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>würden sich patientenrelevante Effekte für folgende Endpunkte ergeben, da das untere Band des Konfidenzintervalls über dem Schwellenwert von 0,2 liegt: 6MWT, Zeit um 4 Treppenstufen hinabzusteigen (300-400m Subgruppen).</p> <p>Vorsorglich wird jedoch auch darauf verwiesen, dass der Einschluss der ADP-Subgruppe der Studie PTC007 (bzw. eine daraus weiter gebildete Subgruppe mit dem Merkmal 300-400m) in eine Meta-analyse mit der Studie PTC020 nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. Vielmehr müssen die methodengerechten Auswertungen des pU zur Patientenrelevanz aus dem Dossier in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Nachweise der Patientenrelevanz von Therapieeffekten mittels Hedges'g in der 300-400m Subgruppe muss für die folgenden Endpunkte bewertet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-Minuten-Gehtest ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinaufzusteigen ▪ Zeit, um 4 Treppenstufen hinabzusteigen 	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.38 Kapitel 2.5.2 Tab. 18 S. 47 Tab. 19</p>	<p>Anmerkung: Die in Tabelle 18 der Nutzenbewertung angegebenen Daten sind größtenteils falsch aus der vorgelegten Dokumentation entnommen und veröffentlicht. In Tabelle 2 dieser Stellungnahme werden die korrigierten Werte für die vom G-BA bewerteten Analysen der Tabelle 18 (Nutzenbewertung) zusammengefasst. Zudem sind die Angaben der entsprechenden Daten für die bewertete Meta-analyse auch in der Tabelle 19 der Nutzenbewertung in unakzeptabler Weise fehlerhaft veröffentlicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der pU besteht auf einer korrekten Wiedergabe der bewerteten Daten. Die Datengrundlage der korrekt durchgeführten Metaanalysen ist in Modul 4 des pU ausführlich beschrieben. Letztere muss die Basis einer methodengerechten Nutzenbewertung darstellen.</p>	<p>Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen fügen keine zur Beurteilung der Angemessenheit der Metaanalyse geeigneten Daten hinzu.</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (Modul 3)

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PTC begrüßt, dass das IQWiG die überarbeitete Prävalenz- und Inzidenzberechnung in der Nutzenbewertung zu Ataluren aufgegriffen hat. In der Tat handelt es sich bei der Erkrankung Duchenne Muskeldystrophie infolge einer Nonsense Mutation ab 5 Jahren bis zum Verlust der Gehfähigkeit (nmDMD) um eine sehr seltene Erkrankung.</p>	<p>Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung</p>
<p>PTC ist weiterhin anderer Auffassung als das IQWiG hinsichtlich der Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichts der Zielpopulation. Sowohl die klinischen Studien als auch empirische Daten aus den Abrechnungen der Apotheken zeigen, dass sich die Patienten in einem niedrigeren Gewichtsbereich bewegen als vom IQWiG anhand der Daten gesunder Jungen geschätzt.</p>	<p>Für die Ermittlung des Körpergewichts: der pharmazeutische Unternehmer legte weder im Dossier noch in der Literatur der Stellungnahme belastbare Evidenz für ein durchschnittlich geringeres Körpergewicht von Jungen mit nMDMD im Vergleich mit gesunden Jungen in der entsprechenden Altersspanne vor. Daher wird zur Ermittlung des Verbrauchs auf allgemeine Angaben zum Körpergewicht zurückgegriffen.</p> <p>Verbrauch für Körpergewicht (KG) 33,12 kg, entsprechend der Dosierungstabelle der Fachinformation für 32 – 35 kg/KG:KG. Durchschnitt der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von 5 bis 16 Jahren (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) gewichtet mit dem Anteil der gehfähigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe</p>
<p>PTC sieht den durch die Schiedsstelle vom 25.2.2016 festgelegten Erstattungsbetrag als Grundlage der Berechnung der Jahrestherapiekosten an. Die Entscheidung der Schiedsstelle wurde dem IQWiG zur Verfügung gestellt.</p>	<p>Grundsätzlich basieren die Therapiekosten auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe.</p> <p>Allerdings kann die Kostenberechnung zum jetzigen Zeitpunkt nicht auf die Angaben der Lauer-Taxe zurückgreifen, da der pharmazeutische Unternehmer das Fertigarzneimittel Translarna™ (Wirkstoff Ataluren) zum 1. April 2016 vom Markt genommen hat. Zu Ataluren wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics, Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da zum jetzigen Zeitpunkt kein Preis öffentlich zugänglich ist, wird hier die Herleitung der Kosten dargestellt, jedoch ohne Angabe eines Preises.
PTC hat auf die Kalkulation zusätzlich notwendiger GKV Leistungen verzichtet, da der G-BA die damit verbundenen Kosten nicht in seinem Beschluss vom 21. Mai 2015 berücksichtigt hat. Die Daten werden hiermit nachgeliefert. Die Notwendigkeit zusätzlicher GKV Leistungen leitet sich nach wie vor aus der Fachinformation zu Ataluren ab und hat sich seit Dezember 2014 nicht verändert. Die Kosten für den genetischen Test werden nicht separat aufgeführt, da die genetische Testung der DMD Kinder als therapeutischer Standard angesehen werden kann.	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Entfällt

Stellungnahme zu spezifische Aspekten Modul 3

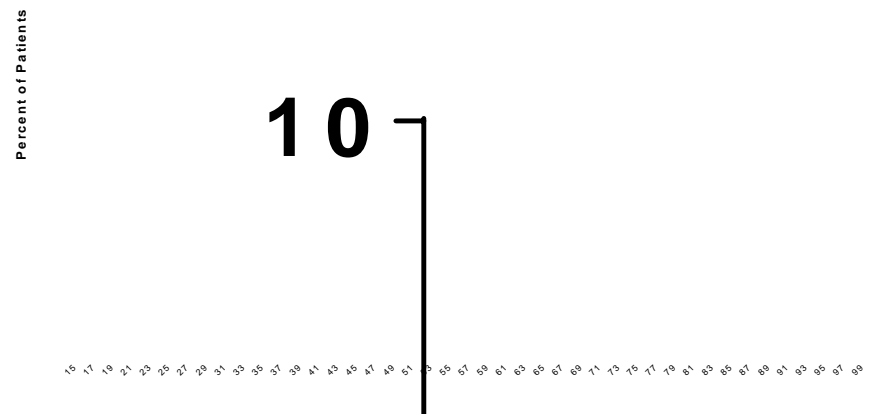
Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, S. 6, 8	Anmerkung: Das IQWiG kritisiert in der Dossierbewertung G16-05 zu Ataluren, dass der durchschnittliche Verbrauch pro Patient zu niedrig berechnet sei, und schlägt vor, den durchschnittlichen Verbrauch anhand der Gewichtsdaten von gesunden Jungen zu kalkulieren. Während der pharmazeutische Unternehmer (pU) das Durchschnittsgewicht	Für die Ermittlung des Körpergewichts: der pharmazeutische Unternehmer legte weder im Dossier noch in der Literatur der Stellungnahme belastbare Evidenz für ein durchschnittlich geringeres Körpergewicht von Jungen mit nMDMD im Vergleich mit gesunden Jungen in der entsprechenden Altersspanne vor. Daher wird zur Ermittlung des Verbrauchs auf allgemeine Angaben zum Körper-

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in einem Band von 27-31 kg sieht, führt der Ansatz des IQWiG dazu, dass die Kinder mit Duchenne Muskeldystrophie infolge einer Nonsense Mutation (nmDMD) ein höheres Gewicht in einem Band von 32-35 kg haben.</p> <p>Der Verbrauch ist insofern von Bedeutung als Ataluren in Abhängigkeit des Körpergewichts dosiert werden muss, so dass ein höheres Gewicht in der Konsequenz zu einem höheren Preis führt.</p> <p>Der pU hat das Gewicht aus verschiedenen Quellen und Informationen abgeleitet. Zum einen liegen Daten aus den klinischen Studien vor, die der zugelassenen Indikation entsprechen. In der Studie PTC007 waren Kinder und Jugendliche mit nmDMD eingeschlossen im Alter zwischen 5 – 20 Jahren. In der Studie PTC020 waren Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 7 – 16 Jahren eingeschlossen. Das durchschnittliche Gewicht betrug in der Studie PTC007 im Placeboarm 28,6 kg und im Verumarm 31,2 kg. Der Median lag bei 25,6 kg in der Placebogruppe und bei 27,0 kg in der Atalurengruppe. In der Studie PTC020 mit der älteren Population ohne 5- und 6-jährige Kinder betrug das Durchschnittsgewicht 30,62 kg und 31,42 kg. Der Median lag bei 27 kg und 29,3 kg. Somit lässt sich für die gesamte Population an nmDMD Patienten aus den Studien 007 / 020 ein durchschnittliches Gewicht von 30,9 kg bei einem Median von 27,1 kg ermitteln. Beide Studien zusammen stellen sicher die beste empirische Basis für Patienten mit nmDMD weltweit dar.</p>	<p>gewicht zurückgegriffen.</p> <p>Verbrauch für Körpergewicht (KG) 33,12 kg, entsprechend der Dosierungstabelle der Fachinformation für 32 – 35 kg/KG.:KG. Durchschnitt der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von 5 bis 16 Jahren (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) gewichtet mit dem Anteil der gefähigen Patienten der jeweiligen Altersgruppe</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verteilung der Patienten der Studien 007 / 020 nach Baseline Gewicht (n = 342)</p>  <p>Zusätzlich gilt es zu berücksichtigen, dass in der Studie 020 keine Patienten im Alter von 5 und 6 Jahren eingeschlossen waren, die in die niedrigste Gewichtsklasse fallen. In der Studie 007 waren einige wenige Patienten mit BMD (Becker Muskeldystrophie) eingeschlossen.</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sen, die aufgrund des höheren Alters auch ein höheres Gewicht aufwiesen. Beide Faktoren führen dazu, dass das tatsächliche Gewicht der Patienten noch niedriger liegt. Empirisch zeigt sich, dass die nmDMD Patienten im Durchschnitt in die Gewichtsklasse 27-31 kg fallen.</p> <p>Dies kann anhand der Apothekenbestellungen, die ab 2015 bis 08/2016 eingegangen sind, evaluiert werden (s. Tabelle 3):</p> <p>Die Auswertung der bei PTC eingegangenen Apothekenbestellungen seit Anfang 2015 bis 08/2016 bestätigt die Position von PTC, dass das durchschnittliche Gewicht der nmDMD Patienten in Deutschland unter 30 kg liegt. Da das Medikament Translarna nur von wenigen Patienten in Anspruch genommen werden kann, werden die bestellenden Apotheken unmittelbar von PTC über einen Großhändler beliefert. Aus den Abrechnungsdaten der letzten 1,5 Jahre lässt sich aufgrund der Verordnungsmuster, die sich entsprechend den Vorgaben der Fachinformation eindeutig den jeweiligen Gewichtsbereichen zuordnen lassen, das Gewicht der Patienten berechnen.</p> <p>In der Berechnung wurde wie folgt vorgegangen: zunächst wurden aus den Bestelldaten für jede Apotheke die Anzahl der Tage ermittelt, für die Ware zur Verfügung gestellt worden ist. Dabei wurde der Zeitraum in Tagen von der ersten Bestellung in 2015 oder 2016 bis</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur letzten Bestellung (in 2015 oder 2016) abzüglich eines Tages ermittelt. Für diesen Zeitraum wurden die bestellten Mengen in mg aufsummiert. Aus beiden Informationen lässt sich die DDD (defined daily dose) pro Apotheke ermitteln. Dabei wird davon ausgegangen, dass aufgrund der wenigen Patienten mit unterschiedlichen Wohnorten, jeweils eine Apotheke einem Patienten zugeordnet werden kann. Die Zahl der Apotheken entspricht nicht der Prävalenz, da die Daten auch privat Versicherte umfassen. Zudem können Apothekenwechsel stattfinden. Die Daten wurden daraufhin überprüft, ob die Verordnungsmenge und das Verordnungsmuster auf einen oder mehrere Patienten hinweisen. Beispielsweise wurden in wenigen Fällen DDDs, die oberhalb von 4000 mg lagen – und damit ein Gewicht von über 100 kg unterstellen – überprüft und ggf. anhand der Bestellmuster auf mehrere Patienten aufgeteilt (Tabelle 3).</p> <p>Da die bestellten Mengen aufgrund von Urlaubszeiten, Apothekenwechseln, Compliance etc. von der in der Fachinformation empfohlenen DDD abweichen können, wurde für jede Apotheke zusätzlich die DDD zugewiesen, die sich aus einer korrekten Dosierung für die entsprechende Gewichtsklasse ergeben würde. Beide Werte werden in der Tabelle 3 ausgewiesen. Es ergibt sich für die empirisch aufgrund der bestellten Mengen ermittelten Werte ein Mittelwert von 1133 mg pro Tag und für die entsprechend der Fachinformation ermittelten Werte ein Mittelwert von 1153 mg pro Tag. Der Median liegt bei 970 mg und 1000 mg.</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesen DDD Werten lässt sich das durchschnittliche Körpergewicht ermitteln, in dem 40 mg pro kg Körpergewicht angesetzt werden. Daraus resultiert, dass die Patienten im Durchschnitt weniger als 30 kg wiegen.</p> <p>Darüber hinaus hat der pU Insight Health als unabhängigen Dienstleister beauftragt, eine Analyse der Verordnungsdaten patientenbezogen vorzunehmen, um aus dem Muster der verordneten Packungen und Wirkstärken Rückschlüsse auf das Gewicht zu ziehen. Diese Auswertung wurde bereits im Dossier des pU präsentiert. In der Fachinformation werden pro Gewichtsbereich Kombinationen von Packungen und Wirkstärken vorgegeben, die eindeutige Rückschlüsse auf das Körpergewicht der Patienten ermöglichen. Diese Analyse ergibt ebenfalls, dass die Patienten mit nmDMD in Deutschland im Zeitraum zwischen der Markteinführung am 1.12.2014 und der Außer-Vertriebnahme im März 2016 ein durchschnittliches Gewicht im Bereich von 27 -31 kg haben. Die Originaldaten konnten dem IQWiG aus Datenschutzgründen, da es sich um eine sehr kleine Population handelt, nicht zur Verfügung gestellt werden. Allerdings lässt sich die Analyse natürlich anhand der Abrechnungsdaten der Krankenkassen reproduzieren.</p> <p>Es ist unbestritten, dass die Anthropometrie der Kinder mit nmDMD</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anders verläuft als die gesunder Jungen [4, 5, 6, 7]. So sind Patienten mit nmDMD typischer Weise deutlich kleiner als gesunde Jungen, weisen demgegenüber aber einen höheren BMI (body mass index) auf. Die Effekte werden durch die Behandlung mit Kortikosteroiden verstärkt [8, 9, 10, 11, 12]. Dabei gibt es zusätzlich Unterschiede zwischen den verschiedenen Kortikosteroiden und Dosierungsschemata [13]. Bei älteren Patienten ist durchaus auch zu beobachten, dass die Jungen gegenüber gesunden Jungen an Gewicht verlieren.</p> <p>Die Berechnung des IQWiG unterstellt, dass die körperlichen Unterschiede hinsichtlich Größe und Gewicht bei Jungen mit nmDMD sich exakt kompensieren, so dass einfach das Gewicht gesunder Jungen verwendet werden kann. Für diese Annahme gibt es allerdings keine Evidenz. Vielmehr weisen alle Untersuchungen und Studien darauf hin, dass nmDMD Kinder ein niedrigeres Durchschnittsgewicht haben. Dies wird auch in der Guideline des NICE zu Ataluren vom 20.7.2016 reflektiert, in der mit einem durchschnittlichen Gewicht von 26 kg kalkuliert wird [14].</p> <p>Wenn in der Publikation von West (2013) [5] darauf hingewiesen wird, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des medianen Körpergewichts in der Gewichtsentwicklung zwischen den Jungen mit und ohne DMD besteht ($p=0,31$), so muss dazu angemerkt werden, dass die Populationen, die hier verglichen werden, nicht</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der zugelassenen Population von Ataluren entsprechen. West (2013) betrachtet eine Population im Alter zwischen 2 - 12 Jahren. Insbesondere in den ersten Lebensjahren sind kaum Unterschiede zwischen den Jungen feststellbar, so dass dieses Ergebnis nicht als Beleg für Gewichtsunterschiede herangezogen werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Evidenz aus den klinischen Studien, der empirischen Analyse der Verordnungsdaten und der Gewichtsbeurteilung des NICE muss das Durchschnittsgewicht der Jungen mit nmDMD in dem niedrigeren Gewichtsband zwischen 27-31 kg angesetzt werden. Die unterschiedliche Anthropometrie der nmDMD Jungen im Vergleich zu gesunden Jungen führt dazu, dass die Kinder kleiner und damit leichter sind.</p>	
IQWiG, S. 6	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Kostenberechnung des pU hat auf Basis der Entscheidung der Schiedsstelle vom 25.02.2016 stattgefunden. Die Entscheidung der Schiedsstelle ist öffentlich einsehbar, auch wenn die Vertragspartner einer Veröffentlichung nicht zugestimmt haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Grundsätzlich basieren die Therapiekosten auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe.</p> <p>Allerdings kann die Kostenberechnung zum jetzigen Zeitpunkt nicht auf die Angaben der Lauer-Taxe zurückgreifen, da der pharmazeutische Unternehmer das Fertigarzneimittel Translarna™ (Wirkstoff Ataluren) zum 1. April 2016 vom Markt genommen hat. Zu Ataluren wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle</p>

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Kostenberechnung anhand der Entscheidung der Schiedsstelle ist nachvollziehbar und wurde als Quelle zur Verfügung gestellt.	nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden. Da zum jetzigen Zeitpunkt kein Preis öffentlich zugänglich ist, wird hier die Herleitung der Kosten dargestellt, jedoch ohne Angabe eines Preises.
IQWiG, S. 6f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden im Dossier des pU nicht ausgewiesen, da der erste Beschluss des G-BA vom 21.5.2015 über die frühe Nutzenbewertung von Ataluren diese Kosten nicht aufgeführt hat. Dies ist nicht gleichbedeutend mit der Feststellung des IQWiG, dass der pU angegeben habe, es seien keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig. Die Vorgehensweise des pU beruht alleine auf der Tatsache, dass der G-BA in seinem Beschluss auf die Darstellung dieser Kosten verzichtet hat und sich seit dem Beschluss keine Änderungen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen laut Fachinformation ergeben haben. Laut Fachinformation wird empfohlen, die Cholesterin-, LDL, HDL- und Triglyzidrispiegel jährlich oder, je nach klinischem Status des Patienten häufiger zu bestimmen. Zudem wird empfohlen, alle 6 bis 12 Monate oder je nach klinischem Status des Patienten häufiger die Werte für Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Cystatin C</p>	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																				
	<p>zu bestimmen.</p> <p>Die Kosten für die genetische Diagnostik wird nicht gesondert ausgewiesen, da diese Vorgehensweise nicht nur Voraussetzung für die Verordnung von Translarna™ ist, sondern auch als medizinischer Standard angesehen wird.</p> <p>Tabelle: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)</p> <table border="1" data-bbox="293 879 1128 1390"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</th> <th>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</th> <th>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</th> <th>GOP (Gebührenordnungsposition)</th> <th>Preis in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cholesterin</td> <td>Jährlich</td> <td>1</td> <td>32060</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>Jährlich</td> <td>1</td> <td>32062</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>Jährlich</td> <td>1</td> <td>32061</td> <td>0,25</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	GOP (Gebührenordnungsposition)	Preis in Euro	Cholesterin	Jährlich	1	32060	0,25	LDL	Jährlich	1	32062	0,25	HDL	Jährlich	1	32061	0,25	<p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Entfällt</p>
Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	GOP (Gebührenordnungsposition)	Preis in Euro																		
Cholesterin	Jährlich	1	32060	0,25																		
LDL	Jährlich	1	32062	0,25																		
HDL	Jährlich	1	32061	0,25																		

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <tr> <td>Triglyzeridspiegel</td> <td>Jährlich</td> <td>1</td> <td>32063</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>Serumkreatinin</td> <td>1-2 mal jährlich</td> <td>2</td> <td>32067</td> <td>0,40</td> </tr> <tr> <td>BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff)</td> <td>1-2 mal jährlich</td> <td>2</td> <td>32065</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>Cystatin C</td> <td>1-2 mal jährlich</td> <td>2</td> <td>32463</td> <td>9,70</td> </tr> </table>	Triglyzeridspiegel	Jährlich	1	32063	0,25	Serumkreatinin	1-2 mal jährlich	2	32067	0,40	BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff)	1-2 mal jährlich	2	32065	0,25	Cystatin C	1-2 mal jährlich	2	32463	9,70					
Triglyzeridspiegel	Jährlich	1	32063	0,25																						
Serumkreatinin	1-2 mal jährlich	2	32067	0,40																						
BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff)	1-2 mal jährlich	2	32065	0,25																						
Cystatin C	1-2 mal jährlich	2	32463	9,70																						
<p>Vorgeschlagene Änderung: Die zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend der Vorgaben der Fachinformation summieren sich auf 21,70 Euro pro Patient, wenn die jeweils maximale Anzahl an Untersuchungen unterstellt wird.</p>																										

Abbildungen (zu Abbildungen 1 und 2 siehe Text)

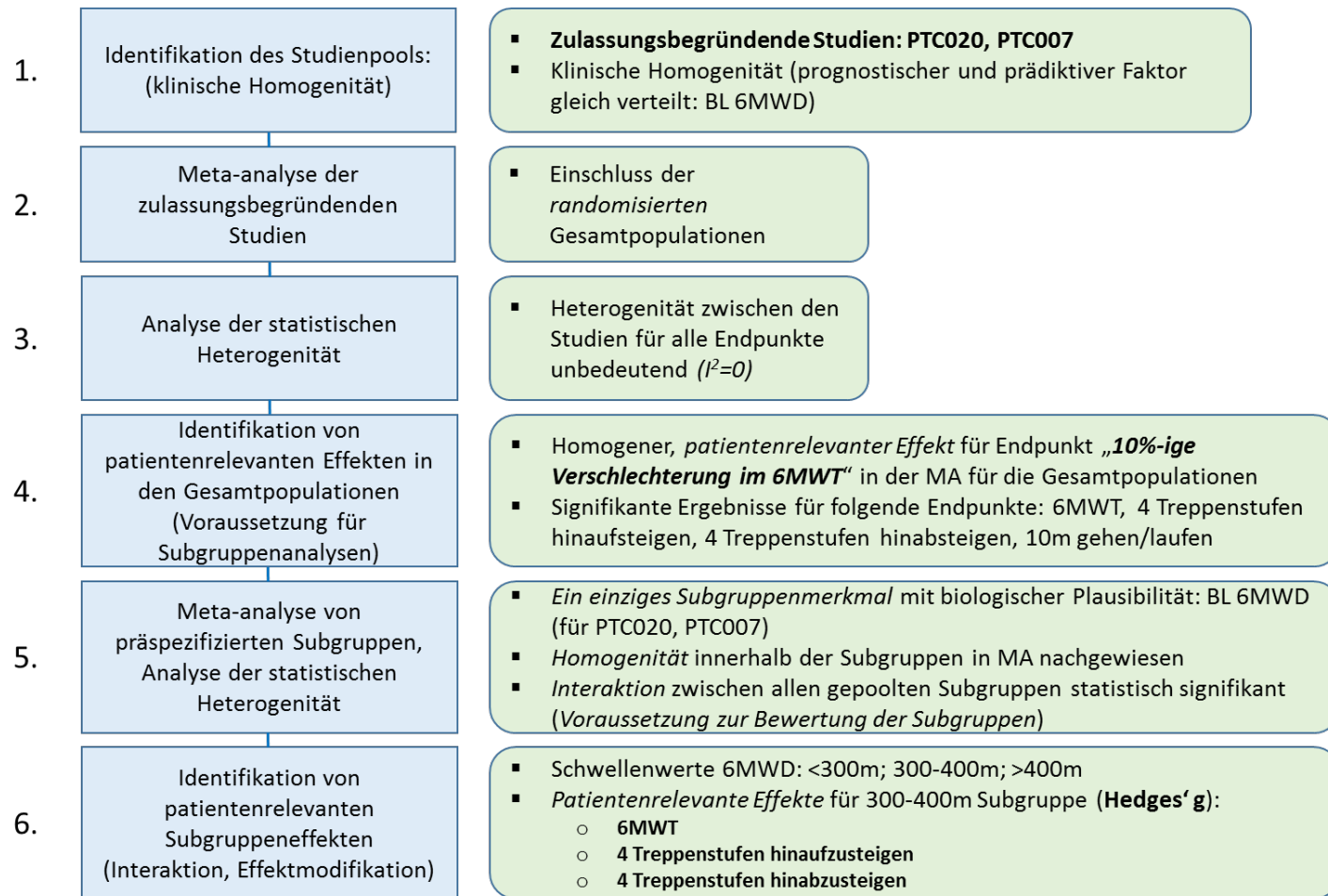


Abbildung 3: Rationale der Präsentation des Datenpools in Modul 4 (nach Ryan R; Cochrane Consumers and Communication Review Group, 2014 [1])

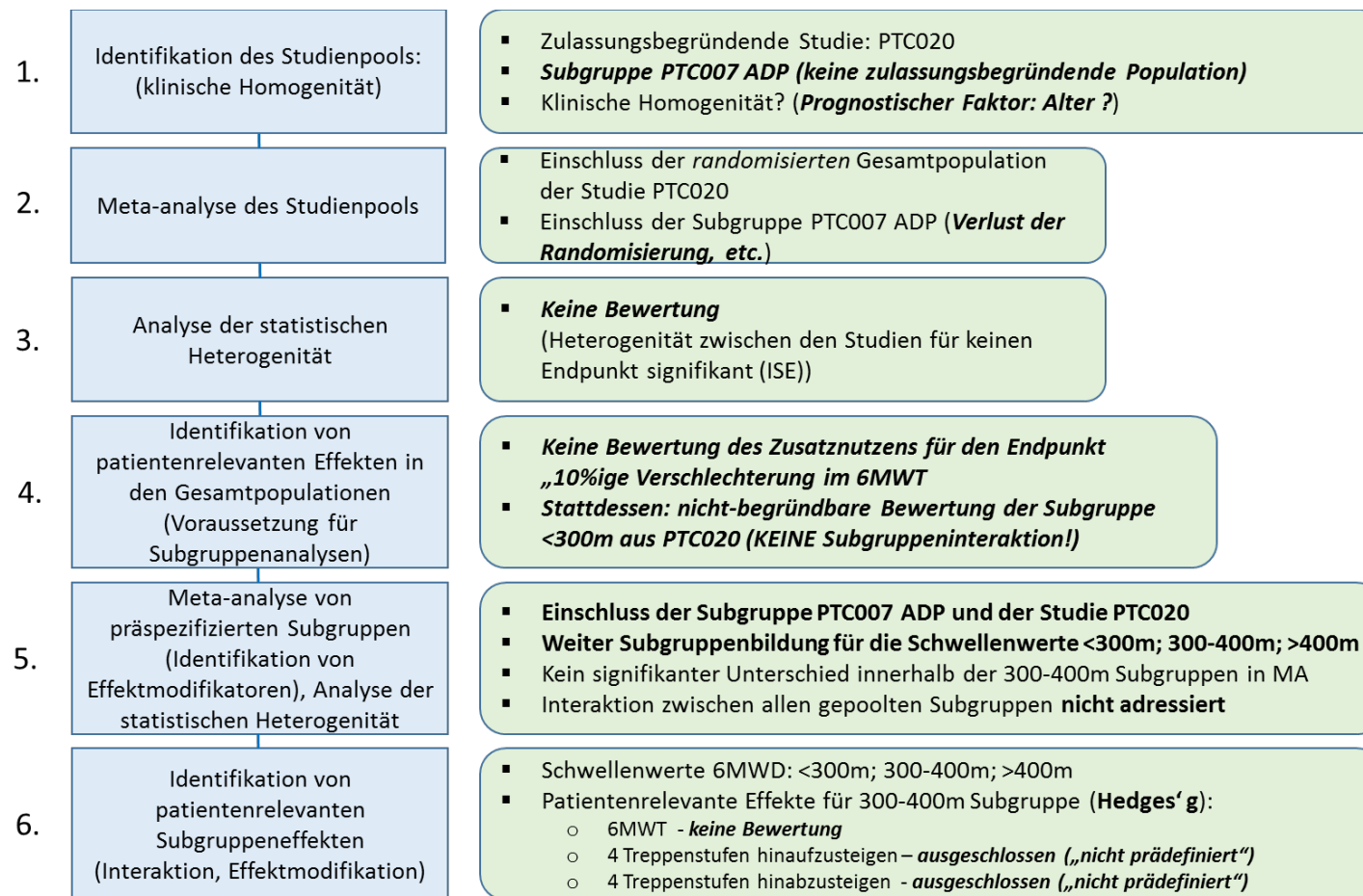


Abbildung 4: Rationale der Nutzenbewertung (G-BA)

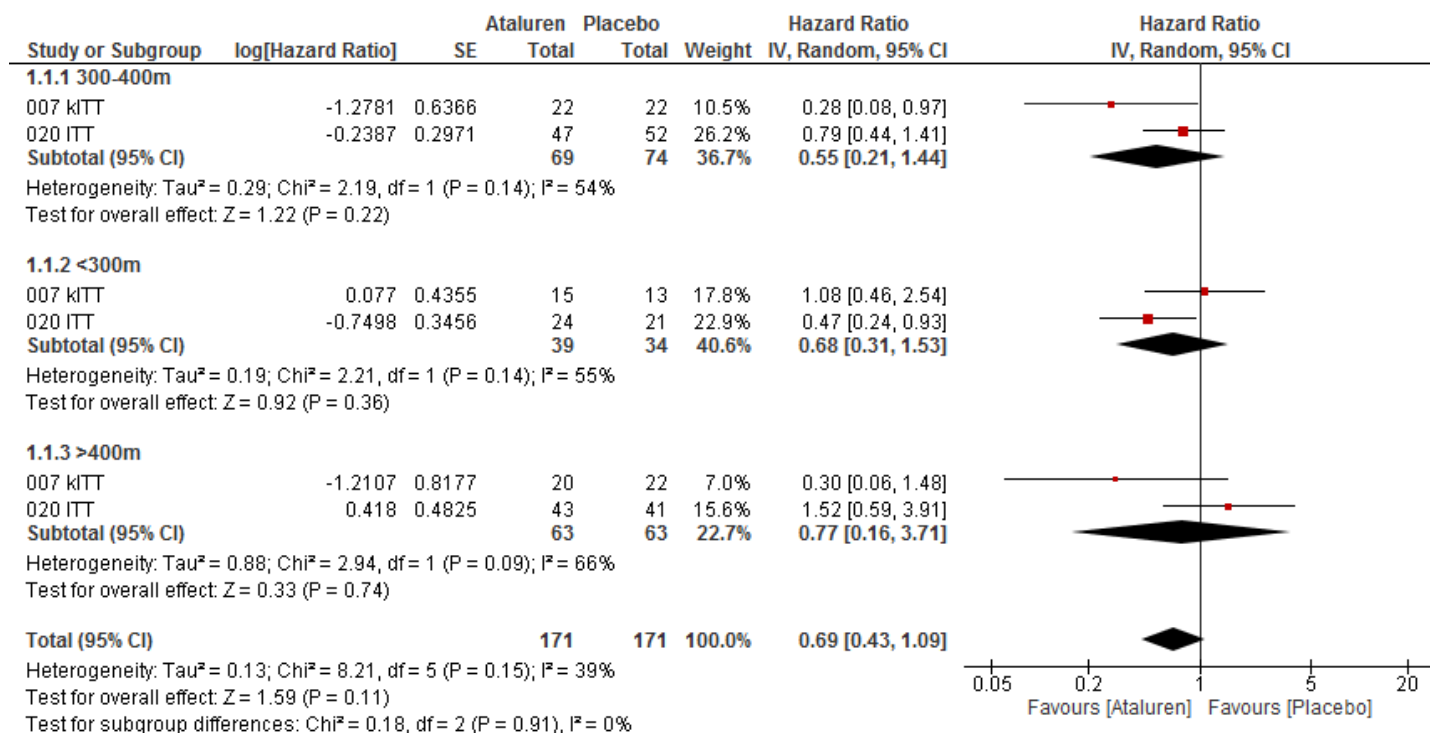


Abbildung 5: Meta-analyse der Subgruppen (<300, ≥300 bis <400, ≥400 m) für „10%-ige Verschlechterung der 6MWD“ aus PTC124-GD-007-DMD (Gesamtpopulation) und PTC124-GD-020-DMD (Gesamtpopulation); Ataluren versus Placebo

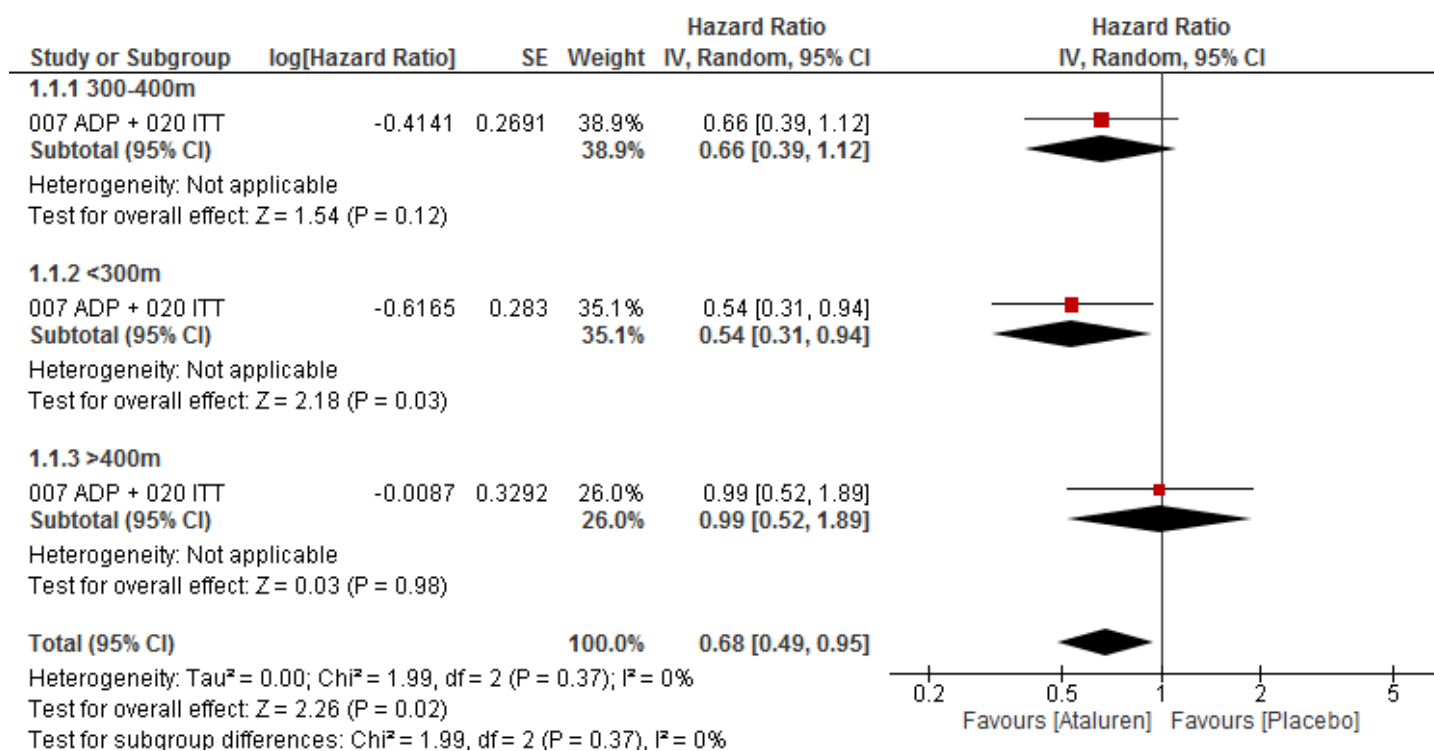
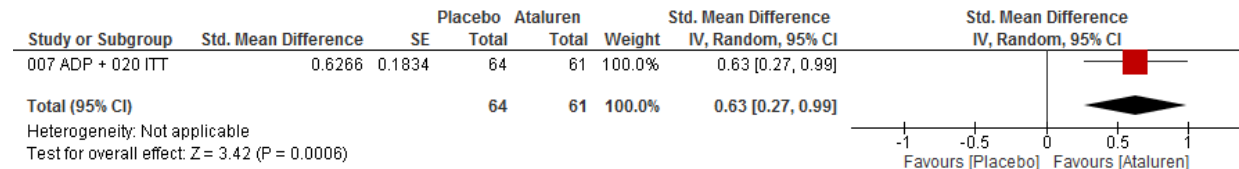
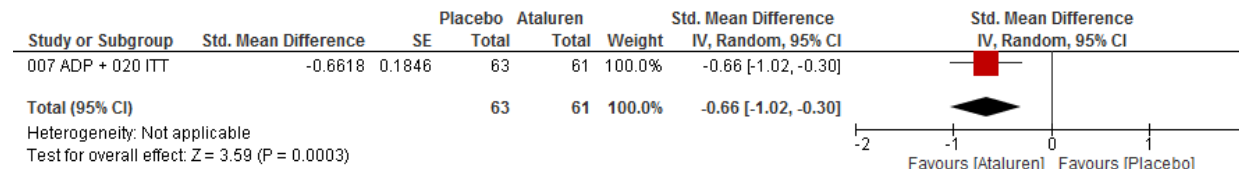


Abbildung 6: Meta-analyse der Subgruppen (<300, ≥300 bis <400, ≥400 m) für „10%-ige Verschlechterung der 6MWD“ aus PTC124-GD-007-DMD (ADP Sub-gruppe) und PTC124-GD-020-DMD (Gesamtpopulation); Ataluren versus Placebo

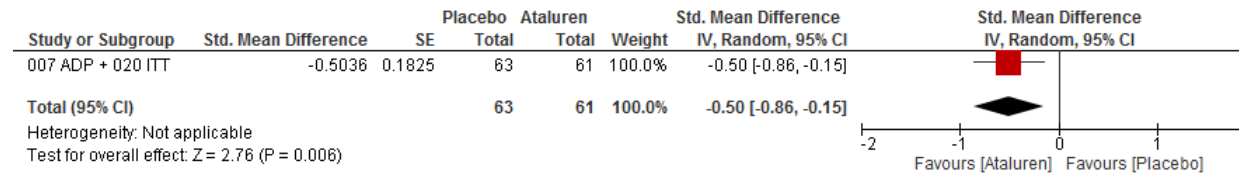
6MWT



Zeit um 4 Treppenstufen hinabzusteigen



Zeit um 4 Treppenstufen hinaufzusteigen



Zeit um 10m zu gehen/laufen

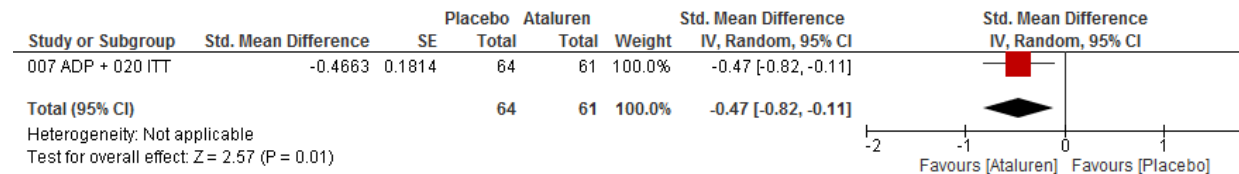


Abbildung 7: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen (Hedges'g) für Gesamteffektschätzer der Subgruppe 300-400m (Meta-analyse PTC007 ADP+PTC020 ITT)

Tabellen

Tabelle 1: Baseline 6MWD (PTC007, PTC007 ADP, PTC 020) und Baseline-Unterschiede 6MWD

Baseline 6MWD [m]				Delta 6MWD [m]	
007 ADP		020 ITT		007 ADP-020 ITT	
Mean	SE	Mean	SE	Effect Estimate	SE
342.4	57.3	363.4	54.2	-21.05	78.9
007 kITT		020 ITT		007 kITT-020 ITT	
Mean	SE	Mean	SE	Effect Estimate	SE
355.3	64.5	363.4	54.2	-8.12	84.3

Tabelle 2: Korrektur der Tabelle 18 (Nutzenbewertung): Ergebnisse der Metaanalyse der Patienten aus den Studien 007 und 020 in der Subgruppe ≥ 300 bis < 400 Meter (**ADP**) im 6MWT im Vergleich zu Placebo

Endpunkt	Studie 007 Δ LS Mean, SE	Studie 020 Δ LS Mean, SE	Metaanalyse Δ LS Mean, SE/HR 95%-KI p-Wert
Absolute Veränderung im 6MWT zu Woche 48 (m) ¹⁾	48,7 (21,635) 67.5 (28.282)	42,9 (15,886)	44,0 (12,805) (10,836; 70,031) p=0,0004 48.8 (13.851) (21.648, 75.942) P=0.0004
Die oben angeführten Daten sind für diese Auswertung falsch zitiert, die korrekten Daten wären wie oben korrigiert anzugeben			
Zeit bis zu persistierender Verschlechterung um mind. 10 % ²⁾	HR 0,27	HR 0,79	HR 0,66 (0,39;1,12) p=0,1243
Die oben angeführten Daten für die Subgruppe 300-400m können NICHT zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da die Interaktion zwischen den Subgruppen nicht signifikant ist. Folglich muss die Effektgröße herangezogen werden, die sich aus der Meta-analyse der Gesamtpopulationen ergibt			
Änderung in der proximalen Muskelfunktion („Timed Function Tests“) zu Woche 48¹⁾			
10 m laufen/gehen (s)	-3,2 (1,543) -2.2 (2.023)	-1,8 (0,999)	-2,2 (0,830) (-3,877; -0,500) p=0,0077 -1.9 (0.896) (-3.675, -0.164) p= 0.0321
Die oben angeführten Daten sind für diese Auswertung falsch zitiert, die korrekten Daten wären wie oben korrigiert anzugeben			
benötigte Zeit, um 4 Treppenstufen hinaufzusteigen (s)	-3,4 (1,742) -0.8 (2.298)	-3,5 (1,150)	-3,4 (0,960) (-5,316; -1,554) p=0,0003 -2.9 (1.028) (-4.939, -0.908) p= 0.0045
Die oben angeführten Daten sind für diese Auswertung falsch zitiert, die korrekten Daten wären wie oben korrigiert anzugeben			
benötigte Zeit, um 4 Treppenstufen hinunterzusteigen (s)	-4,1 (1,870) -1.7 (2.453)	-4,4 (1,165)	-4,3 (0,989) (-6,223; -2,347) p=0,0004

			-3.9 (1.052) (-5.928, -1.803) p= 0.0002
Die oben angeführten Daten sind für diese Auswertung falsch zitiert, die korrekten Daten wären wie oben korrigiert anzugeben			

~~1) Quelle: CTD 2.7.3, S. 70, 77, CTD-ISE Tab. 3.1.2, S. 140~~

1) CTD-ISE Tab. 3.1.1, S. 138

~~2) Quelle: CTD 2.7.3, S. 70, CTD-ISE Tab. 3.2.1, S. 143~~

Tabelle 3: Gewichtsberechnung aus Apothekenbestellungen(*)

Lfd. Nr. der bestel- lenden Apotheke	Bestellmenge			Tage von der 1. Bestellung in 2015 bis zur letzten Bestellung	Total mg	DDD in mg / Tag nach Bestell- menge	abgeleitete DDD gemäß Fachinfo und Verord- nungs-muster	resultierendes Körpergewicht nach Gewichts- bereich in kg	Anmerkungen
	125 mg	250 mg	1000 mg						
1		1		530	472500	892	1000	24-26 kg	
Mittelwert						1.133	1.153		
Median						970	1.000		

(*) Den detaillierten Inhalt dieser Tabelle stellt der pU dem G-BA gerne auf vertraulicher Basis zur Verfügung

Literaturverzeichnis

- [1] Ryan R; Cochrane Consumers and Communication Review Group. 'Heterogeneity and subgroup analyses in Cochrane Consumers and Communication Review Group reviews: planning the analysis at protocol stage. February 2014
- [2] IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.2, 2015
- [3] EMA. Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. CPMP/EWP/2330/99. 2001
- [4] Sarrazin E, von der Hagen M, Schara U, von Au K, Kaindl AM. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Jan;18(1):38-44. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.08.008. Epub 2013 Sep 25. PubMed PMID: 24100172.
- [5] West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, Andrews J, Meaney FJ, Oleszek J, Miller LA, Matthews D, DiGuseppi C. Patterns of growth in ambulatory males with Duchennemuscular dystrophy. *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1759-1763.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.004. Epub 2013 Oct 6. Pub-Med PMID: 24103921.
- [6] Lamb MM, West NA, Ouyang L, Yang M, Weitzenkamp D, James K, Cifaloni E, Pandya S, DiGuseppi C; Muscular Dystrophy Surveillance, Research, and Tracking Network (MD STARnet). Corticosteroid Treatment and Growth Patterns in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:207-213.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.067. Epub 2016 Mar 30. PubMed PMID: 27039228.
- [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*. 2013 Aug;23(8):618-23. doi: 10.1016/j.nmd.2013.05.006. Epub 2013 Jun 13. PubMed PMID: 23770101.
- [8] Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003725
- [9] Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005 Nov;84(11):843-50. PubMed PMID: 16244521.
- [10] Moxley RT 3rd, Pandya S, Cifaloni E, Fox DJ, Campbell K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term cortico-steroid treatment: implications for management. *J Child Neurol*. 2010 Sep;25(9):1116-29. doi: 10.1177/0883073810371004. Epub 2010 Jun 25. Re-view. PubMed PMID: 20581335.
- [11] Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 Feb 2;86(5):465-72. doi: 10.1212/WNL.0000000000002337. Review. PubMed PMID: 26833937; PubMed Central PMCID: PMC4773944.
- [12] Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 5;(5):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4. Review. PubMed PMID: 27149418.
- [13] ten Dam K, de Groot IJ, Noordam C, van Alfen N, Hendriks JC, Sie LT. Normal height and weight in a series of ambulant Duchenne muscular dystrophy patients using the 10 day on/10 day off prednisone regimen. *Neuromuscul Disord*. 2012 Jun;22(6):500-4. doi: 10.1016/j.nmd.2012.01.005. Epub 2012 Mar 4. PubMed PMID: 22390890.

[14] NICE. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. Highly specialised technologies. Published: 20 July 2016. nice.org.uk/guidance/hst3, accessed 20. September 2016

5.1.2 PTC Therapeutics International Ltd. (Eingang verfristet am 26.10.2016)

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Ataluren / Translarna™
Stellungnahme von	<i>PTC Therapeutics International Ltd.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der mündlichen Anhörung am 10.10.2016 zu Ataluren - Vorgangsnummer 2016-06-01-D-239 – wurde die Reliabilität des Endpunktes der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWT) diskutiert. Dabei tauchten im Wesentlichen 2 Fragestellungen auf, die möglicherweise nicht ganz zufriedenstellend beantwortet werden konnten, so dass wir hier die Gelegenheit wahrnehmen, diese Aspekte noch einmal aufzugreifen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ist der supportive Endpunkt der „dauerhaften 10%-igen Verschlechterung in der 6-Minuten-Gehstrecke“ dadurch verzerrt, dass bereits bei der Messung eine intraindividuelle Variabilität von 20% zugelassen worden ist?2. Hängen die signifikanten und patientenrelevanten Effekte der Veränderung im 6MWT in der Subgruppe der Patienten zwischen 300 – 400 m davon ab, dass der Test nur in dieser Gruppe sensitiv ist oder von der Wirksamkeit des Arzneimittels? <p>Beide Fragen betreffen letztlich die Messgenauigkeit des 6MWT, wobei in der ersten Frage die Test-Retest-Reliabilität thematisiert wird, und in der Frage die Assaysensitivität. Die Antworten sind für uns eindeutig: die Daten der Studie PTC020 zeigen eine sehr niedrige Test-Retest-Variabilität, so dass der Endpunkt „dauerhafte 10%-ige Verschlechterung im 6MWT als valide eingestuft werden muss. Die Wirksamkeit von Ataluren wird durch die Ergebnisse der Studie PTC020 nicht in Frage gestellt. Vielmehr zeigen die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dargestellten Meta-Analysen und die Auswertung der Subgruppen, dass Ataluren wirksam die Gehfähigkeit der Patienten verbessert. Der 6MWT ist in bestimmten Patientenpopulationen aufgrund des Krankheitsverlaufs nicht ausreichend sensitiv, um die Wirksamkeit von Ataluren darzustellen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1	<p>Fragestellung:</p> <p>Eines der Einschlusskriterien der Studie PTC020 war wie folgt definiert: zum Zeitpunkt des Screenings der Patienten wird eine Messung der 6-Minuten-Gehstrecke durchgeführt, und zu Baseline werden an 2 Tagen nochmals unabhängige Messungen der 6-Minuten-Gehstrecke erhoben. Die Messungen sollten nicht mehr als 20% voneinander abweichen (CSR, Seite 24).</p> <p>Ist der Endpunkt „10%-ige persistierende Verschlechterung im 6MWT“ daher ein valider Endpunkt, wenn die Variabilität der Messung des 6MWT bis zu 20% betragen konnte?</p> <p>Stellungnahme des pU:</p> <p>Das oben angeführte Kriterium (20%-ige Variabilität der Messung im 6MWT) wurde in der Studie PTC020 als Einschlusskriterium mit dem Ziel aufgenommen, Patienten zu identifizieren, deren Gehstrecke zu Baseline auf Grund einer vorangegangenen Verletzung nicht dem zu erwartenden Wert entspricht.</p> <p>In der vorhergehenden Phase 2b Studie PTC007 führten die Verletzungen von zwei Patienten vor dem Baseline-Test zu einer Verkürzung der Baseline-Gehstrecke. Mit der Genesung der verletzten Patienten kam es in der Folge zu einer artifiziell verlängerten Geh-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>strecke über den Rest der Studiendauer. Dies resultierte in einer potentiellen Verzerrung der Ergebnisse für den 6MWT, die sich auch darin zeigt, dass in der Bewertung der Ergebnisse der Studie PTC007 zwischen ITT und cITT Population unterschieden wird, um diese Verzerrung zu berücksichtigen.</p> <p>Die Definition eines 20%-igen Schwellwerts für die Identifikation von verletzungsbedingten Änderungen im 6MWT reflektiert jedoch keine hohe Variabilität im 6MWT, die die Messung einer 10%-igen Veränderung für den Endpunkt „10%-ige persistierende Verschlechterung im 6MWT“ in Frage stellen würde. Die Test-Retest Reliabilität für den 6MWT wurde vor der Studienplanung von McDonald (2010) bestimmt, und zeigte für die Messwerte von zwei Visiten eine hohe Korrelation ($r=0.91$), und einen mittleren Unterschied von nur 4 m bei einer mittleren Ausgangsstrecke von 360 m. Die Autoren erwarten in klinischen Studien eine etwas höhere Variabilität, die zum Großteil aus der Variabilität der Messungen zwischen den unterschiedlich Prüfzentren zu begründen ist.</p> <p>Vom pU werden hiermit Daten zur Test-Retest Reliabilität aus der Studie PTC020 nachgereicht, um die Validität des Endpunkts „10%-ige persistierende Verschlechterung im 6MWT“ zu belegen:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Für die Baseline-Messungen an zwei unterschiedlichen Tagen wurden die erhobenen 6-Minuten-Gehstrecken ausgewertet. Es zeigt sich eine hohe Korrelation der beiden Messungen ($r=0,97$) bei einem Mittelwertunterschied von -7,66 Metern (SD: 21,8 m; 95% KI: -10,5; -4,8), der somit lediglich 2,1% der gemessenen Gehstrecke entspricht (siehe Tabelle).</p> <table border="1" data-bbox="277 839 1158 1131"> <thead> <tr> <th>6MWD (m)</th> <th>N</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Minimum</th> <th>Lower Quartile</th> <th>Median</th> <th>Upper Quartile</th> <th>Maximum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BL Day 1</td> <td>228</td> <td>360,571</td> <td>77,117</td> <td>151,0</td> <td>309,5</td> <td>369,45</td> <td>416,0</td> <td>541,0</td> </tr> <tr> <td>BL Day 2</td> <td>226</td> <td>368,171</td> <td>78,540</td> <td>134,0</td> <td>321,0</td> <td>378,50</td> <td>429,0</td> <td>535,0</td> </tr> <tr> <td>Day 1 – Day 2</td> <td>226</td> <td>-7,656</td> <td>21,832</td> <td>-71,0</td> <td>-20,0</td> <td>-6,00</td> <td>5,5</td> <td>74,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine Gehstreckenveränderung von 10% aller Baseline-Werte in der Studie PTC020 (Mittelwert: 363 m, Minimum: 142,5 m, Maximum: 526 m) liegt folglich außerhalb des 95%-igen Konfidenzintervalls des Unterschieds von zwei aufeinanderfolgenden Messungen.</p> <p>Zudem ist zu beachten, dass in der time-to-event Analyse für den</p>	6MWD (m)	N	Mean	SD	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum	BL Day 1	228	360,571	77,117	151,0	309,5	369,45	416,0	541,0	BL Day 2	226	368,171	78,540	134,0	321,0	378,50	429,0	535,0	Day 1 – Day 2	226	-7,656	21,832	-71,0	-20,0	-6,00	5,5	74,0	
6MWD (m)	N	Mean	SD	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum																														
BL Day 1	228	360,571	77,117	151,0	309,5	369,45	416,0	541,0																														
BL Day 2	226	368,171	78,540	134,0	321,0	378,50	429,0	535,0																														
Day 1 – Day 2	226	-7,656	21,832	-71,0	-20,0	-6,00	5,5	74,0																														

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt „10%-ige persistierende Verschlechterung im 6MWT“ nur Events erhoben wurden, deren Veränderungswerte nach der ersten Überschreitung des Responsekriteriums dauerhaft über einer 10%-igen Verschlechterung des Baseline-Wertes verblieben, demnach also über mehrere Messpunkte eine Bestätigung stattgefunden hat.</p> <p>Der Endpunkt „10%-ige persistierende Verschlechterung im 6MWT“ ist daher auf Basis der Präzision der Messungen für den 6MWT ein valider Endpunkt.</p>	
2	<p>Fragestellung:</p> <p>Hängen die beobachteten Subgruppeneffekte von der Sensitivität der Messung oder der Wirksamkeit des Arzneimittels ab?</p> <p>Stellungnahme des pU:</p> <p>Sweeney et al. (2014) haben in einer Studie unter Verwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) in einer natürlichen Verlaufsstudie den Zusammenhang zwischen der Gehfähigkeit im 6MWT und der Degeneration des gesunden Muskelgewebes (Ersatz durch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a</p>

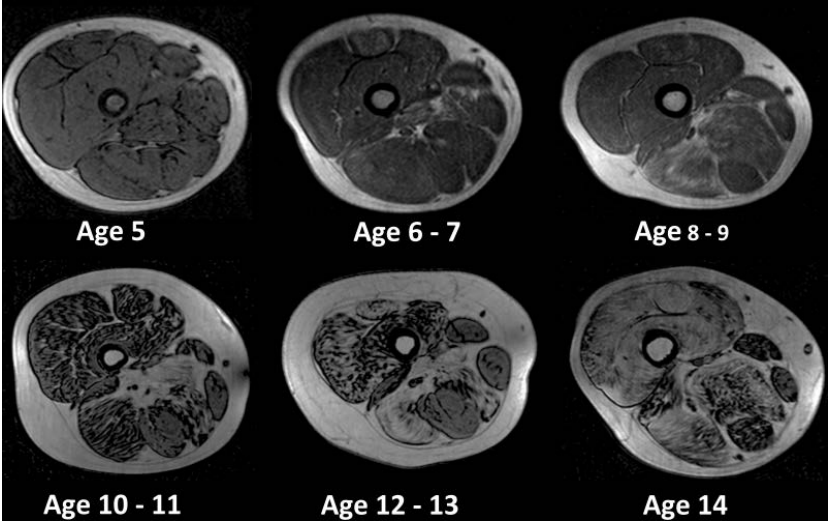
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fibrotisches Gewebe und Fettgewebe) an 129 DMD Patienten untersucht. Sweeney et al. (2014) konnten schon in frühen Krankheitsstadien eine Schädigung des gesunden Muskelgewebes in DMD Patienten nachweisen, während sich die funktionale Performance der Patienten in diesem Stadium noch verbesserte oder zumindest stabil blieb. Eine Degeneration des gesunden Muskelgewebes korreliert in frühen Krankheitsstadien somit nicht direkt mit der 6MWD, da der Einfluss der Gewebeschäden auf die Gehfähigkeit erst verzögert auftritt. Während der Ersatz des durch die Erkrankung geschädigten Muskelgewebes durch Fettgewebe im Krankheitsverlauf stetig zunimmt (Abbildung 1, 2), ist der vollständige Verlust der Gehfähigkeit im späten Krankheitsverlauf ein rapider Prozess, der durch Unterschreiten eines kritischen Schwellenwertes von gesundem Muskelgewebe ausgelöst wird. Ab einem im MRT nachweisbaren Anteil an Fettgewebe in der Muskulatur (Musculus vastus lateralis) von ca. 80% verlieren die Patienten in kurzer Zeit ihre Gehfähigkeit (Abbildung 3). Eine proportionale Korrelation der Abnahme des gesunden Muskelgewebes mit der Abnahme der 6MWD wurde von Sweeney nur in einem Band der BL 6MWD von ca. 300-400 m – also in der mittleren Phase der Krankheitsprogression – gezeigt (Abbildung 4).</p>	

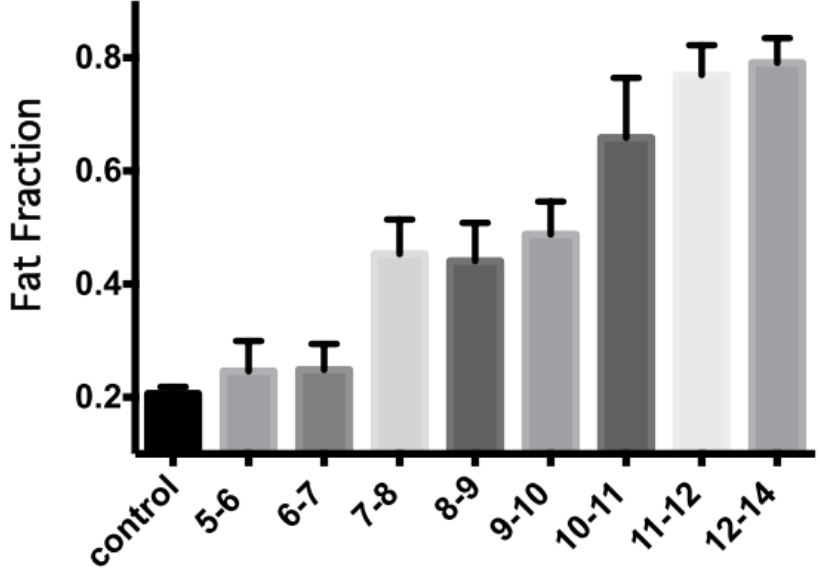
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Magnetresonanztomographie des Oberschenkels von Patienten mit DMD im Alter von 5-14 Jahren</p>	

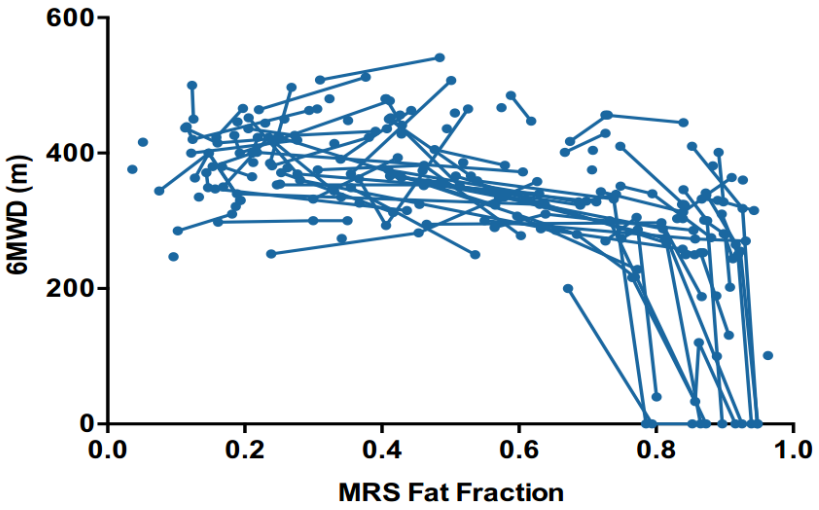
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 2: Fettgehalt des M. vastus lateralis von Patienten mit DMD im Alter von 5-14 Jahren</p>	

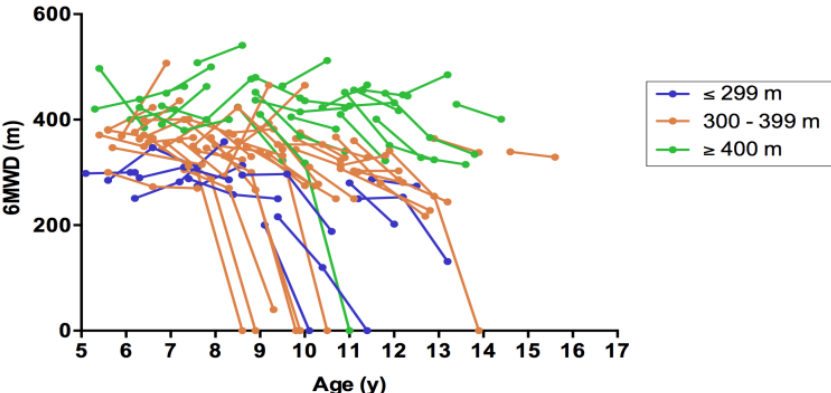
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 3: Beziehung zwischen Fettfraktion im M. vastus lateralis und dem Verlust der Gehfähigkeit</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 4: Beziehung zwischen Alter und Verlust der Gehstrecke im 6MWT</p> <p>Da Dystrophin nur eine intakte Muskulatur vor Schäden schützen kann und deren Funktion stabilisiert, steht zu erwarten, dass eine früh eingeleitete Dystrophin-regenerierende Therapie mit Ataluren die intakte Muskulatur und Muskelfunktion erhält und damit die Krankheitsprogression verzögert. Die Ergebnisse von Sweeney et al. (2014) prognostizieren aber auch, dass der Therapieerfolg einer im frühen Krankheitsstadium eingeleiteten Dystrophin-</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>regenerierenden Intervention im 6MWT nur nach einer längeren Beobachtungsdauer erkennbar wird, da ein Einfluss auf die Gehfähigkeit erst nach weiter fortgeschrittenen Muskelgewebsschäden sichtbar wird.</p> <p>Dies erklärt, warum vornehmlich in der Gruppe der Patienten zwischen 300-400 m Baseline-Gehstrecke die Therapieeffekte einer Dystrophin-restaurierenden Therapien effizient messbar sind.</p> <p>Aufgrund der präsentierten Daten, die einerseits einen signifikanten Effekt für die Gesamtpopulation bei der „dauerhaften 10%-igen Verschlechterung im 6MWT“ belegen und aufgrund des Wirkmechanismus von Ataluren erscheint es gerechtfertigt, dass der Effekt der Muskel-stabilisierenden Therapie mit Ataluren nicht auf die Subgruppe mit einer 6MWD von ≥ 300 bis < 400 m beschränkt sein kann. In dieser Patientengruppe sind jedoch die Testsysteme besonders sensitiv, sodass im Rahmen einer klinischen Studie ein Effekt innerhalb eines Jahres auch messbar ist. Voraussetzung ist, dass der Abbau der Muskulatur nicht bereits so weit fortgeschritten ist, dass die Patienten in Bezug auf die Gehfähigkeit nicht mehr von der Therapie mit Ataluren profitieren können.</p>	

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Sweeney L, Vandenborne K. Developing Skeletal Muscle MRI/MRS as a biomarker for DMD therapeutic development. *Imaging DMD Project* [Internet]. 2014 [zitiert 13. Februar 2016]. Verfügbar unter: http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/Session_8_-_Sweeney_b.pdf?docID=15384

5.2 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Ataluren/Translarna™
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei dem Arzneimittel Ataluren (Translarna™) handelt es sich um ein Arzneimittel für seltene Leiden. Translarna wird laut Fachinformation angewendet für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen. Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist durch Gentest nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a</p>
<p><u>Gesamte Evidenz zu Ataluren im zugelassenen Anwendungsgebiet sollte betrachtet werden</u></p> <p>Die Zusatznutzenbewertung des G-BA befasst sich im Kern mit der Analyse der Studie PTC020 sowie der im SAP präspezifizierten Meta-Analyse der beiden Studien 007 und 020 bezogen auf die sogenannte „ambulatory decline phase“-Subpopulation. Zusätzlich werden Subgruppenanalysen des primären und einzelner sekundärer Endpunkte dargestellt.</p> <p>Entsprechend der in der AM-NutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie werden Meta-Analysen einem höheren Evidenzniveau zugeordnet als Analysen einzelner randomisierter Studien.</p> <p>Der BPI bemängelt, dass die Ergebnisse der Meta-Analyse nicht vollständig in der Zusatznutzenbewertung aufgelistet sind, so dass in der Zusatznutzenbewertung des G-BA wesentliche Informationen nicht dargestellt werden.</p> <p>Bei Ataluren handelt es sich um ein Arzneimittel für eine äußerst selte-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ne Erkrankung (Ultra Orphan Indikation), in der zwei randomisiert kontrollierte Studien mit einer relativ kleinen Population vorliegen. Umso wichtiger erscheint, dass die Ergebnisse der Meta-Analyse aufgeführt und sachgerecht bewertet werden.</p>	
<p><u>Meta-Analyse für die Nutzenbewertung muss sich auf ITT Population beziehen</u></p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Durchführung und die Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse durch den G-BA sowie die Betrachtung von Subgruppen zur Erklärung der Effekte. Der G-BA leitet die Meta-Analyse für die „ambulatory decline phase“ - Gruppe aus dem SAP ab, während der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier die Meta-Analyse auf Basis der ITT Populationen der Studien 007 und 020 durchgeführt hat.</p> <p>Die Durchführung der Meta-Analyse auf Basis der ITT Population ist aus Sicht des BPI sachgerecht, da einerseits die gesamte zugelassene Population abgebildet wird. Andererseits existieren allgemein akzeptierte Kriterien für die Durchführung einer Meta-Analyse, die sich an der Ähnlichkeit der Populationen der eingehenden Studien orientieren, so dass sich für diese Art der Analyse in der evidenzbasierten Medizin nicht die Notwendigkeit ergibt, dass die Analyse im SAP präspezifiziert sein muss. Meta-Analysen werden im Rahmen der Zusatznutzenbewertung meist post-hoc durchgeführt und haben insofern nicht die Voraussetzung einer prospektiven Studienplanung.</p>	<p>Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden zusätzlich Metaanalysen für die Studien 007 und 020 vorgelegt. Diese Metaanalysen basierten zwar auf patientenindividuellen Daten, sind jedoch nur eingeschränkt zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet, da es fraglich ist, ob die beiden Studienpopulationen ausreichend ähnlich sind. In der Studie 007 ist nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten in der Phase des rasch progredienten Verlustes der Gehfähigkeit, der sogenannten „ambulatory decline phase“ (ADP). Die Population der Studie 020 umfasst jedoch aufgrund ihrer Einschlusskriterien ausschließlich Patienten in der ADP. Da sich also der Anteil von Patienten in der ADP zwischen den beiden Studien unterscheidet, sind diese Studien nicht in Gänze in einer Metaanalyse auswertbar.</p>
<p><u>Subgruppenanalysen – auch im Rahmen von Meta-Analysen – müssen statistisch begründet werden können</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Betrachtung von Subgruppen sind ebenfalls Kriterien definiert, die als Voraussetzung für Subgruppeneffekte angesehen werden müssen. So verlangt die Betrachtung von Subgruppen im Allgemeinen zunächst einen signifikanten Effekt auf der Populationsebene (IQWiG 2015). Im nächsten Schritt wird geprüft, ob statistisch abgrenzbare Subgruppen für einen Effekt verantwortlich zeichnen ($p < 0,05$ für die Interaktion der Subgruppen untereinander). Der G-BA fordert zudem generell bei der Dossiererstellung, dass Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt werden müssen, unabhängig davon, ob diese Analysen im SAP präspezifiziert waren.</p> <p>Die in der vorliegenden Nutzenbewertung geäußerte Kritik, dass Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte nicht im SAP vordefiniert waren, ist vor diesem Hintergrund nicht nachvollziehbar.</p>	<p>nach § 35a</p>
<p><u>Anforderungen für MCIDs bei seltenen Erkrankungen nicht weiter erhöhen</u></p> <p>Der G-BA bewertet die Subgruppe 300 – 400 m der Studie 020 für den Endpunkt 6-Minuten-Gehtest (6MWT). Im Ergebnis wird der Endpunkt für diese Subgruppe als signifikant dargestellt, wobei der Gehstreckenunterschied allerdings als „unterhalb der Relevanzschwelle“ liegend beschrieben wird, da die untere Grenze des Konfidenzintervalls (11,75 m) unterhalb der zuvor beschriebenen Schwelle von 30 m liege (S.29f).</p> <p>Dies stellt eine methodische Anforderung dar, die zum einen nicht belegt wird und zum anderen kaum zu erfüllen ist.</p> <p>Beim MCID für den 6MWT handelt es sich um ein verteilungsbasiertes Maß, das sich auf das Delta der Populationsmittelwerte bezieht, und nicht auf patientenindividuelle Responsekriterien. Ein verteilungsbasier-</p>	<p>Der 6-Minuten-Gehtest untersucht standardisiert die Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können. Der Endpunkt 6MWT ist bei der Duchenne-Muskeldystrophie patientenrelevant. Die Operationalisierung der Messung der Gehstrecke wird in den vorliegenden Studien als valide eingeschätzt. Die Validität der im Dossier gewählten Relevanzschwelle von 30 m ist nicht abschließend zu bewerten.</p> <p>In Studie 020 zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von ≥ 300 bis < 400 Meter eine statistisch signifikant geringere Verschlechterung der Wegstrecke; die Differenz von Placebo- und Ataluren-Gruppe liegt bei 42,89 Meter (95%-KI 11,75 m bis 74,03 m; $p=0,007$). Das untere Konfidenzintervall lag somit unterhalb der im Dossier vorgegebenen Relevanzschwelle von 30 Metern.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tes Maß wird üblicherweise vom G-BA nicht akzeptiert (s. erste Nutzenbewertung zu Ataluren, G-BA 2015), hier aber für die Argumentation herangezogen, da internationale Experten und die EMA eine Differenz von 30 m für den 6MWT als klinisch relevant betrachten.</p> <p>Der G-BA fordert darüber hinaus jedoch, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls ≥ 30 m sein muss. Der Bezug auf die untere Grenze des Konfidenzintervalls bedeutet, dass gefordert wird, dass 95% der Gruppe oberhalb des MCID liegen müssen.</p> <p>Dies ist in sich ein Widerspruch, da der Populationsmittelwert dann sehr viel größer als 30 m sein müsste. Vielmehr müsste bei dieser Argumentation in Anlehnung an die Vorgangsweise bei dramatischen Effekten ein konkretes Delta des Populationsmittelwerts (Punktschätzer), sowie ein Schwellenwert für den p-Wert definiert werden, der das Maß der Ergebnissicherheit definiert.</p> <p>Folglich sollte der G-BA – unabhängig vom Konfidenzintervall – einen signifikanten Unterschied von ≥ 30 m akzeptieren, sofern die MCID als valide akzeptiert wird.</p>	<p>In Studie 007 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied der 6MWT für die Gesamt-population. Für die Subpopulation der Patienten mit einer Gehstrecke zu Baseline von ≥ 300 bis < 400 Meter lag keine gesonderte Auswertung vor.</p> <p>In der Metaanalyse der Subpopulation der Patienten mit einer 6MWT von ≥ 300 bis < 400 Meter zu Baseline wurde eine statistisch signifikant geringere Abnahme im Studienzeitraum gefunden.</p>
<p><u>Mindestens die berechneten Effektmaße anstelle von MCIDs akzeptieren</u></p> <p>Als Alternative zu MCIDs hat der pU das Effektmaß Hedges' g berechnet, das jedoch in der Dossierbewertung des G-BA nicht aufgegriffen wird. Während bspw. die Patientenrelevanz des 6MWT in der ersten Nutzenbewertung zu Ataluren hinsichtlich der Validierung kritisiert worden ist (G-BA 2015), wird das gleiche Maß in der vorliegenden Dossierbewertung als Kriterium herangezogen. Dabei verzichtet der G-BA darauf, die im Dossier dargestellten Effektmaße (Hedges' g), die nach</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem Methodenpapier des IQWiG die Quantifizierung eines Zusatznutzens erlauben, in der Nutzenbewertung aufzuführen. Diese Herangehensweise trifft auf mehrere für die Bewertung relevante Endpunkte zu (6-Minuten-Gehtest (6MWT), timed function tests (TFTs)).</p>	
<p><u>Empirische Daten aus den Studien zum Körpergewicht der DMD Jungen verwenden</u></p> <p>Hinsichtlich der Prävalenzberechnung folgt das IQWiG dem Ansatz des pU, so dass die Prävalenz nunmehr mit 34 – 42 Patienten niedriger angegeben wird als im ersten G-BA-Beschluss (82 - 110 Patienten).</p> <p>Es lässt sich aber nicht nachvollziehen, warum das IQWiG nicht in der Lage ist, auf Basis der Entscheidung der Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V vom 25.02.2016 die Jahrestherapiekosten von Ataluren zu berechnen.</p> <p>Der BPI kritisiert ebenfalls die Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichts durch das IQWiG auf der Basis von anthropometrischen Daten gesunder Jungen. Weder die Gewichtsdaten, die sich aus den Studien 007 und 020 ermitteln lassen, noch die empirischen Daten auf der Basis von Verordnungen basierend auf einer Analyse von Insight Health werden seitens des IQWiG akzeptiert.</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG führt in der Konsequenz zu höheren Jahrestherapiekosten, ohne dass eine nachvollziehbare Begründung für die Herangehensweise des IQWiG vorliegt.</p> <p>Da dem pU keine Verordnungsdaten der GKV zur Ableitung der realen Therapiekosten zur Verfügung stehen, ist es unverständlich, dass die</p>	<p>Grundsätzlich basieren die Therapiekosten auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe.</p> <p>Allerdings kann die Kostenberechnung zum jetzigen Zeitpunkt nicht auf die Angaben der Lauer-Taxe zurückgreifen, da der pharmazeutische Unternehmer das Fertigarzneimittel Translarna™ (Wirkstoff Ataluren) zum 1. April 2016 vom Markt genommen hat. Zu Ataluren wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.</p> <p>Da zum jetzigen Zeitpunkt kein Preis öffentlich zugänglich ist, wird hier die Herleitung der Kosten dargestellt, jedoch ohne Angabe eines Preises.</p> <p>Hinweis: Die folgende Textpassage entstammt den TG von Ataluren D-149</p> <p>Zur Ermittlung des Verbrauchs wird auf allgemeine Angaben zum Körpergewicht zurückgegriffen. Dabei wird das durchschnittliche Körpergewicht der männlichen Bevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe von</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Analysen auf Basis des ‚Patienttracker‘ von Insight Health nicht akzeptiert werden. Es ist nachvollziehbar, dass diese Daten aus datenschutzrechtlichen Gründen nur als Aggregatdaten angeboten werden können.	5 bis 16 Jahren ⁴ mit dem Anteil der gefährigten Patienten der jeweiligen Altersgruppe aus der Studie von McDonald et al. 2013 ⁵ gewichtet. Es errechnet sich ein durchschnittliches Körpergewicht von 33,12 kg unter Berücksichtigung der abnehmenden Gefährigkeit mit zunehmendem Alter (IQWiG G14-13).

⁴ Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 05.11.2014 [Zugriff: 18.12.2014].

⁵ McDonald CM et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy; design of protocol and the methods used. Muscle Nerve 2013; 48(1): 32-54.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren, 2015.

IQWiG. Methodenpapier 4.2, 2015.

PTC Therapeutics. Aktuelle Fachinformation Translarna. Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Ataluren (Translarna™)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2016 die von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Ataluren (Translarna™) von PTC Therapeutics International Limited veröffentlicht.</p> <p>Ataluren ist zugelassen zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren.</p> <p>Bei der Nutzenbewertung handelt es sich um ein erneutes Bewertungsverfahren nach Ablauf der Befristung eines zurückliegenden Beschlusses aus dem Jahr 2015. In seinem ersten Beschluss stufte der G-BA den Zusatznutzen als gering ein.</p> <p>Die aktuelle Nutzenbewertung des G-BA wurde auf Basis einer inzwischen neu vorliegenden Studie (PTC124-GD-020-DMD) sowie einer Meta-Analyse durchgeführt. In seiner zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht der G-BA positive Effekte in einer Reihe von Morbiditätsendpunkten (z.B. Veränderung im 6-Minuten-Gehtest und Zeit bis zu einer persistierenden Verschlechterung um mindestens 10 %).</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a</p>
<p>Fehlende Berücksichtigung der Auswertungen zu standardisierten Mittelwertdifferenzen und der Meta-Analysen auf ITT-Basis</p> <p>Für die Relevanzbetrachtung der Therapieeffekte wertet der Hersteller ergänzend standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) für verschiedene Endpunkte aus. Auf diese Analysen und Bewertungen wird jedoch seitens des G-BA in der Nutzenbewertung nicht eingegangen. Eine Kommentierung dieser Vorgehensweise ist in der Nutzenbewer-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tung nicht enthalten. Diese Vorgehensweise ist nicht nachvollziehbar, insb. da der G-BA die Angaben zu verwendeten MCID's (Minimal clinically important difference) kritisch diskutiert.</p> <p>Der Hersteller stellt im Dossier zu mehreren Endpunkten Metaanalysen der Studien 007 und 020 dar. Die Metaanalysen werden auf der Basis der ITT-Populationen der beiden Studien durchgeführt. Diese Analysen werden in der Nutzenbewertung vom G-BA nicht kommentiert. Es werden lediglich Ergebnisse auf Basis einer Subgruppe (ADP) dargestellt. Diese Vorgehensweise des G-BA ist nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Santhera (Germany) GmbH

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Ataluren/Translarna™
Stellungnahme von	Santhera (Germany) GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Santhera

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Bei Ataluren (Translarna™) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Das Medikament hat am 27.05.2005 eine Orphan Designation für Duchenne Muskeldystrophie (DMD) erhalten (EU/3/05/278) [1]. Translarna™ wird angewendet für die Behandlung der DMD infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten im Alter ab 5 Jahren [2].</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ataluren wurden patientenrelevante Endpunkte – vorwiegend bezüglich der motorischen Funktion der Extremitäten – herangezogen. Neben Untersuchungen zu dieser motorischen Funktion wurden Daten zur Sicherheit und Lebensqualität erhoben. Jedoch betrifft DMD als generalisierte neuromuskuläre Erkrankung auch weitere muskuläre Funktionen wie die der Atemmuskulatur, was bei DMD zu einer sich progressiv verschlechternden Lungenfunktion führt und mit entsprechenden massiven zusätzlichen Gesundheitseinschränkungen verbunden ist.</p> <p>Die respiratorische Insuffizienz ist immer noch eine der Hauptursachen der Morbidität und der Mortalität bei Patienten mit DMD [3]. Bei 70 % der Patienten führen respiratorische Probleme zum Versterben und nahezu jeder Patient entwickelt ab einem bestimmten Alter eine respiratorische Insuffizienz [4]. Während sich die Überlebenszeit von Patienten mit DMD durch Maßnahmen der Beatmung über die Jahre verbessert hat, bleibt das Versagen der Atemfunktion die häufigste Todesursache [5].</p> <p>Die Leitlinie der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) „<i>Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy</i>“ empfiehlt daher die Messung der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ataluren nach § 35a</p>

Stellungnehmer: Santhera

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lungenfunktion als geeigneten Parameter für die Erfassung der Krankheitsprogression und dem entsprechend angepassten Krankheitsmanagement [6].</p> <p>Das Ausmaß der Einschränkung der Lungenfunktion korreliert bis zu einem gewissen Grad mit der allgemeinen Muskelschwäche und der körperlichen Behinderung [7]. Der Zeitpunkt der beginnenden Abnahme der Lungenfunktion aufgrund der Schwächung der Atemmuskulatur ist für die meisten Patienten zumeist nicht erkennbar, da dieser Prozess zunächst asymptomatisch verläuft. Erst mit weiter abnehmender Lungenfunktion auf Werte < 80 % der ursprünglichen Kapazität kommt es als zu diesem Zeitpunkt wichtigstem Symptom zu einer relevanten Abschwächung des Hustenstoßes und zu einer verringerten Ventilation. Die Folgen hiervon sind z. B. vermehrt auftretende Pneumonien, Atelektase und eine zunehmende respiratorische Insuffizienz [8].</p> <p>Um die respiratorischen Folgen von DMD im Verlaufe der Erkrankung entsprechend kontrollieren zu können, werden u. a. die Überwachung der Lungenfunktion und die Verwendung unterstützender Maßnahmen wie beispielsweise Verwendung von Geräten zur Erleichterung des Abhustens oder nicht-invasiver künstlicher Beatmung vorgeschlagen. Ferner wird die Verwendung von Lungenfunktionsparametern als primäres Ziel klinischer Studien empfohlen. Die heute zur Verfügung stehenden Methoden für deren Messung sollten aber auch bereits in sehr frühen Stadien der DMD für die Überwachung der Patienten eingesetzt werden [9].</p> <p>Gemäß der Leitlinie der American Thoracic Society aus dem Jahr 2004 ist die standardisiert durchgeführte Spirometrie zur Messung von FVC (Forced Vital Capacity), FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 Second), MIP (Maximum Inspiratory Pressure), MEP (Maximum Expiratory Pressure) sowie PCF (Peak Cough Flow) ein geeignetes Instrument zur Di-</p>	

Stellungnehmer: Santhera

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>agnose und Auswertung der Krankheitsprogression. Die Messungen sind bei jedem Arztbesuch und in regelmäßigen Abständen durchzuführen [8].</p> <p>Die EMA stimmt dem in ihrer Leitlinie zu, da eine der Hauptauswirkungen der DMD der zunehmende Verlust von aktiv nutzbarem Lungenvolumen ist. Daher muss die Lungenfunktion regelmäßig und im Verlauf der Erkrankung durch geeignete Messparameter erfasst werden. Messungen von FVC, VC (Vital Capacity), PEF (Peak Expiratory Flow) und FEV₁ müssen im Einklang mit den derzeitigen Standards durchgeführt werden [6].</p> <p>Die Lungenfunktion dient bei den Patienten mit DMD als ein wichtiges Maß für deren Gesundheitszustand. Die zur Messung der Lungenfunktion eingesetzten Testverfahren sind in den relevanten Leitlinien verankert und deren Beobachtung und regelmäßige Messung gehören zur klinischen Praxis. Die mindestens jährliche Beurteilung der Lungenfunktion mit Hilfe von FVC (im Sitzen) wird für gehfähige Patienten im Alter von 6 Jahren und älter empfohlen [10].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Hinzuziehen und Berücksichtigung von Daten zur Lungenfunktion gemessen mittels Spirometrie wie z. B. PEF und FVC im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung von DMD, im vorliegenden Fall bei der Bewertung von Translarna™.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – 3-[5-(2-fluoro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzoic acid for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.
2. PTC Therapeutics International Limited Stand: November 2015. Fachinformation Translarna™ 125 mg/250 mg/1000 mg – Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
3. Mayer, O. H., Finkel, R. S., Rummey, C., Benton, M. J., Glanzman, A. M., Flickinger, J., Lindstrom, B. M. & Meier, T. 2015. Characterization of pulmonary function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol*, 50, 487-94.
4. Simonds, A. K. 2002. Respiratory complications of the muscular dystrophies. *Semin Respir Crit Care Med*, 23, 231-8.
5. Phillips, M. F., Quinlivan, R. C., Edwards, R. H. & Calverley, P. M. 2001. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 2191-4.
6. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
7. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) 2009. S2-Leitlinie – Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz.
8. Finder, J. D., Birnkrant, D., Carl, J., Farber, H. J., Gozal, D., Iannaccone, S. T., Kovesi, T., Kravitz, R. M., Panitch, H., Schramm, C., Schroth, M., Sharma, G., Sievers, L., Silvestri, J. M. & Sterni, L. 2004. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 170, 456-65.
9. LoMauro, A., D'Angelo, M. G. & Aliverti, A. 2015. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Thorax*, 70, 1475-88.
10. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J. & Constantin, C. 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*, 9, 77-93.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ataluren

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Oktober 2016
von 16.20 Uhr bis 17.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **PTC Therapeutics Limited:**

Herr Boulding
Herr Dr. Hofmann
Herr Dr. Schopen
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santhera Pharmaceuticals:**

Herr Dr. Müller-York
Herr Dr. Schupp

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Schnorpfeil
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16.20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses, erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf. Wir beschäftigen uns erneut mit Ataluren, Erstbeschluss vom 21. Mai 2015, befristet wegen noch ausstehender EMA-Daten. Jetzt neues Dossier und eine entsprechende Nutzendossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2016, die Gegenstand des heutigen Stellungnahmeverfahrens und der heutigen mündlichen Anhörung und Ihnen im Übrigen bekannt ist. Stellung genommen haben PTC Therapeutics Limited, der pharmazeutische Unternehmer, Santhera Pharmaceuticals, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Kliniker haben nicht Stellung genommen, obgleich sie wie in jedem Verfahren zur Stellungnahme aufgefordert oder um Stellungnahme gebeten worden sind.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für PTC Therapeutics Limited sind Herr Boulding, Herr Dr. Hofmann, Herr Dr. Schopen und Herr Dr. Werner da, für Santhera sind Herr Dr. Müller-York und Herr Dr. Schupp da, für den BPI Herr Dr. Schnorpfeil und Herr Dr. Wilken – noch am alten Platz – und für den vfa Herr Dr. Rasch. Herr Werner ist abwesend.

Seien Sie herzlich willkommen. Geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb immer, bevor Sie das Wort ergreifen, den Namen nennen und das Entsendeunternehmen bzw. die Institution. Wir haben hier im vorliegenden Fall, wie gesagt, Neubewertungen nach Fristablauf.

Wir haben die Ergebnisse der verblindeten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie inzwischen vorliegen. Ein neuer EMA-Bewertungsbericht liegt derzeit noch nicht vor. Wir sehen, dass der primäre Endpunkt, die Verbesserung der Gehstrecke, in der Gesamtgruppe nach 48 Wochen nicht signifikant ist. Lebensqualitätsdaten, auch körperliche Funktionen, sind ebenfalls relativ unauffällig. Nur in einer von fünf Subgruppen nach Gehstrecke basal liegen signifikante Ergebnisse vor, über die wir sicher diskutieren müssen. Wie gesagt: Keine Stellungnahme ist von Klinikern eingegangen, und die Fragestellung, die wir heute sicherlich sehr intensiv diskutieren müssen, ist, ob die Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit den positiven Effekten auf eine von fünf Subgruppen Relevanz hat, was von der Fragestellung abzuleiten ist: Welche Relevanz hat diese eine Subgruppe, in der es dann positive Effekte gibt? Darüber werden wir sicherlich zu diskutieren haben. Selbstverständlich können wir auch alle anderen Punkte, die aus Ihrer Sicht wichtig und wesentlich sind, hier gerne und ausführlich erörtern.

Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz aus seiner Sicht einzuführen, was die relevanten Punkte sind. Dann machen wir eine Frage- und Antwort-Runde und schauen einmal, was wir im Verlauf der nächsten Stunde oder eineinhalb Stunden hier noch an Evidenz hervorzulocken vermögen oder an bislang verborgener Evidenz auf den Tisch legen oder an interessanten Fragen beantworten. – Wer beginnt? – Herr Schopen, bitte schön.

Herr Dr. Schopen (PTC Therapeutics): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Meine Damen und Herren, ich möchte ganz kurz noch zwei Worte mehr zu den PTC-Team-Mitgliedern sagen. Ich selber bin Geschäftsführer bei PTC Deutschland und vertrete heute hier die PTC

Therapeutics International. Mit mir im PTC-Team ist Herr Dr. Werner gekommen. Herr Dr. Werner ist Leiter unserer Medizin in Deutschland, und dieses einleitende Statement teilen wir uns. Er wird direkt im Anschluss nach mir noch ein paar vertiefende Kommentare zur aktuellen Nutzenbewertung aus seiner medizinischen Sicht geben wollen.

Mit uns ist auch Herr Mark Boulding. Das ist der Herr, der zu meiner Linken sitzt. Herr Mark Boulding ist Chief Legal Officer in unserer Zentrale in den USA, ist aber vor allen Dingen hier, weil er schon sehr lange beim Unternehmen ist. Er ist 15 Jahre beim Unternehmen, er ist im Vorstand des Unternehmens, und die Zulassungsabteilung berichtet auch zu ihm. Wir haben uns gedacht: Fall es Fragen gibt, die etwas den unmittelbaren Kontext überschreiten – auch von der Zulassungstechnischen Seite, vielleicht auf europäischer Ebene –, wäre er ein Ansprechpartner. Mark Boulding spricht nicht Deutsch, und wir haben dieses Mal davon abgesehen, Übersetzer mitzubringen. Ich glaube, wir haben da letztes Mal zwei Herren hinter uns ziemlich frustriert. Deshalb versuchen wir beide hier – Herr Werner und ich –, dann zu übersetzen und ihn nach Bedarf ins Gespräch zu bringen.

Der Vierte im Bunde von uns ist Herr Hofmann. Er hat uns als Externer bei der Datenanalyse und der Erstellung der Dossiers unterstützt.

Ich glaube, zu PTC brauche ich nicht viel zu sagen: kleines Start-up-Unternehmen, weniger als 300 Mitarbeiter. Wir fokussieren auf die Forschung und Entwicklung von innovativen Therapien, schwerpunktmäßig im Bereich seltener Erkrankungen. Das Produkt, das wir heute besprechen, ist das einzige, aber auch das am weitesten entwickelte Produkt, das wir haben. Es ist gezielt für die Erkrankung von zugrundeliegenden Nonsense-Mutationen entwickelt worden und hat eine EMA-Zulassung. Wir entwickeln basierend auf demselben Wirkstoffmechanismus auch in anderen Indikationen wie zystischer Fibrose, Mukopolysaccharidose 1; all das sei nur am Rande erwähnt.

DMD – das brauche ich auch nicht zu sagen – ist eine seltene Erkrankung. Was noch einmal aus unserer Sicht wichtig ist, ist, dass die Subindikation innerhalb der DMD Duchenne, mit der wir es hier zu tun haben, eine sehr seltene Erkrankung ist. Es sind letztendlich nur die Patienten, die älter als fünf Jahre und gehfähig sind, und wir schätzen, dass es 34 bis 42 Patienten in Deutschland sind. Dazu haben wir die Rationale eingereicht; aber ich kann Ihnen auch hands on sagen: Wir haben in zwei Jahren hier jeden Stein in Deutschland mit allen Muskelzentren umgedreht und gesucht und gesucht. Ich glaube, wir sind jetzt schon am Maximum angekommen und sind insofern sehr sicher, dass wir es hier mit einer sehr kleinen gezielten Patientengruppe zu tun haben.

Die Patienten verlieren üblicherweise oder im Durchschnitt mit zehn bis zwölf Jahren die Gehfähigkeit, und insofern ist der Verlust der Gehfähigkeit prognostisch für den weiteren und dann auch unumkehrbaren Krankheitsverlauf; daher ist er der primäre Endpunkt unserer Studien gewesen. Darüber hinaus verspricht der Wirkmechanismus – dazu gibt es sehr gute präklinische Daten –, dass er auch in anderer Muskulatur, die jenseits der Gehfähigkeit zur Wirkung kommt, einen Benefit bringt. Es sei nur am Rande erwähnt, dass letzte Woche bei der World Muscle Society erstmals Daten von uns vorgestellt worden sind, die den Einfluss von Ataluren auf die Lungenfunktion zeigen; wir können das unseren Langzeitstudien entnehmen.

Mir ist sehr wichtig, an dieser Stelle zu sagen: Ataluren haben wir im Dezember 2014 hier in Deutschland im Markt eingeführt. Nach neun Monaten waren alle uns bekannten passenden

Patienten auf Therapie. Ich denke, das spricht für den dringenden medizinischen Bedarf. Es spricht vielleicht auch für das Produkt. Es war für uns sicherlich alles andere als einfach, als wir nach Verhandlungen mit dem KGV-SV und nach Schiedsstellenspruch das Produkt außer Vertrieb nehmen mussten. Das war sicherlich eine der schwersten Entscheidungen, die wir treffen mussten. Ich kann dazu, wenn Interesse besteht, etwas mehr sagen. Ich möchte an dieser Stelle nur sagen, dass wir, als wir diesen Beschluss gefasst hatten, aus unserer Sicht sehr sorgfältig mit allen Zentren gesprochen haben und ihnen Zeit gegeben haben, sich darauf vorzubereiten. Es haben dann auch intensive Gespräche der Patienten mit den einzelnen Versicherungen stattgefunden. Ich bin persönlich und, ich glaube, auch im Namen des Unternehmens sehr erleichtert, von den Muskelzentren zu hören, dass alle Patienten dieses Produkt weiter haben wollten, und es im Augenblick über Importe auch beziehen können. Die einzelnen Versicherungen haben dabei eine sehr konstruktive und pragmatische Rolle gespielt.

Nach vorne blickend kann ich nur sagen: Das ist einer der Hauptgründe, warum wir uns jetzt sehr freuen, wieder hier zu sein und durch diesen Prozess zu gehen, dass wir jede Gelegenheit suchen, dieses Produkt wieder in Deutschland einzuführen. Aber vielleicht kommen wir dazu auch noch einmal separat.

In der aktuellen zweiten Nutzenbewertung können wir jetzt voll umfänglich die gesamte Evidenz präsentieren. In der ersten Nutzenbewertung war es eine Phase-IIb-Studie, jetzt kommt eine Phase-III-Studie hinzu. Wenn man bedenkt, wie klein die Patientenpopulation ist, so denken wir, dass das eine Menge an Evidenz ist, die wir hier zur Verfügung stellen können. Wir hoffen auf Ihre Zustimmung, dass eine Metaanalyse grundsätzlich und vor dem Hintergrund der sehr begrenzten Patientenzahlen die angemessene Methodik ist, zwei unabhängige randomisierte kontrollierte Studien auszuwerten. Wir haben bezugnehmend auf das IQWiG-Methodenpapier die Resultate der Metaanalyse eingereicht. Wir haben signifikante und patientenrelevante Effekte gefunden und demonstriert. In ihrer Gesamtheit und in der kurzen Zusammenfassung hier haben wir signifikante Resultate für den primären Endpunkt präsentiert, den unterstützenden Endpunkt einer dauerhaften 10-prozentigen Verschlechterung der Gehstrecke und drei Zeitfunktionstests.

Wir haben die Nutzenbewertung, die Sie uns gegeben haben, aufmerksam gelesen. Wir haben im Wesentlichen einige Kritikpunkte, und wir haben eine andere Herangehensweise. Unsere Kritikpunkte sind sicherlich, dass die Resultate der Metaanalyse aus unserer Sicht nicht voll umfänglich in der Nutzenbewertung reflektiert worden sind. Der Therapieeffekt in der Gesamtpopulation für den Endpunkt 10-prozentige Verschlechterung wurde nicht berücksichtigt. Analysen zur Patientenrelevanz dieser Endpunkte sind auch nicht dargestellt worden. Des Weiteren sind einige Daten fehlerhaft aus den Studienberichten kopiert worden. Vielleicht können wir heute darüber reden, wenn Sie entsprechende Fragen haben, die Sie uns stellen wollen.

Unsere Herangehensweise ist auch eine andere gewesen. PTC hat die gesamte Studienpopulation einbezogen, der G-BA die sogenannte ADP-Population. Wir sind überzeugt, dass unsere Herangehensweise voll im Einklang mit den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin ist und eins zu eins die IQWiG-Methodik reflektiert, und insofern reflektiert es dann auch die von der Zulassung betroffene Patientenpopulation voll umfänglich. Allerdings muss ich, müssen wir, auch sagen: Unabhängig von allen statistischen Überlegungen, ob wir nun die sogenannte G-BA-Metaanalyse oder die PTC-Metaanalyse nehmen, wir denken, dass beide zu fast identischen Aussagen kommen, auch was die vorteilhaften Resultate für Ataluren an-

geht. Wir interpretieren das so, dass es doch eigentlich nur die Stärke unserer Daten und die Robustheit der Resultate unterstreicht.

Abschließend möchte ich aus meiner Sicht nur noch einmal kurz betonen, dass wir sehr daran interessiert sind, Translarna in Deutschland wieder in den Verkehr bringen zu können. Wir betrachten dieses jetzt angelaufene Verfahren und den sich dann anschließenden Verhandlungsprozess mit dem GKV als Chance. Für den Moment erhoffen wir uns eine Bewertung im Einklang mit den Standards der Arzneimittel-Nutzenverordnung, der Verfahrensordnung des G-BA und der IQWiG-Methodik und sind überzeugt, dass wir in diesem Zusammenhang hier starke Daten eingereicht haben, die einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen werden. – Das ist es einleitend von mir. Herr Dr. Werner würde ganz gerne noch einige ergänzende Anmerkungen zu der Nutzenbewertung hinzufügen. – Vielen Dank zunächst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schopen. – Herr Dr. Werner, bitte.

Herr Dr. Werner (PTC Therapeutica): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, ich möchte zunächst ein paar Worte zur Krankheit und zum Wirkmechanismus von Ataluren verlieren und anschließend auf die von Herrn Schopen eingangs erwähnten wesentlichen Aspekte, die wir für die Nutzenbewertung für relevant halten, eingehen. Da ist zum einen das Thema der Metaanalyse, warum wir standardisierte mittlere Unterschiede anstelle der geringsten klinisch relevanten Unterschiede der MCID gewählt haben und abschließend noch einmal auf das durchschnittliche Gewicht der Patienten eingehen, weil das für die Berechnung der Therapiekosten eine wesentliche Rolle spielt.

Wir haben gehört, die Duchenne-Muskeldystrophie, über die wir heute sprechen, ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche genetische Erkrankung, die durch einen genetischen Defekt im Dystrophin-Gen verursacht wird. Bei einer Subgruppe dieser Patienten, und zwar mit einer sogenannten Nonsense-Mutation, kommt es zu einem vorzeitigen Stoppcodon, was zu einer Unterbrechung der Translation der Boten-, der Messenger-RNA, führt, sodass das Protein Dystrophin nicht produziert werden kann. Dystrophin spielt aber im Erhalt der Muskelzellen eine entscheidende Rolle und hat eine stabilisierende Funktion. Beim Fehlen dieses Proteins kommt es zu degenerativen Prozessen, wo die Muskelfasern nach und nach in Binde- bzw. Fettgewebe umgebaut werden. Der Prozess beginnt in der Regel in erster Linie in den unteren Extremitäten und führt nach und nach zu einem Gehverlust im Alter von zehn bis zwölf Jahren. Andere Muskelgruppen des Körpers sind später im Krankheitsverlauf betroffen und führen schließlich dazu, dass die Patienten aufgrund von Atem- oder Herzinsuffizienz versterben.

Die genetische Mutation dieser Erkrankung ist bei Geburt vorhanden. Die ersten auffälligen Symptome zeigen sich in der Regel im Alter von zwei bis drei Jahren, wobei es sich um Gangauffälligkeiten und Probleme, vom Boden aufzustehen, handelt. Weiterhin hat ungefähr ein Drittel dieser Patienten Lernschwierigkeiten und ein vermindertes Intelligenzniveau. Daten aus dem natürlichen, also dem unbehandelten Krankheitsverlauf, zeigen, dass der Verlust der motorischen Funktion und der Gehfähigkeit kein kontinuierlicher, kein linear verlaufender Prozess ist. Innerhalb der ersten Lebensjahre bleibt deshalb die Gehfähigkeit der Patienten nur relativ wenig betroffen. Das hat den Hintergrund, dass in den ersten Jahren das Wachstum und die Entwicklung der Kinder diesen Prozess teilweise kompensieren können. Daher bleibt also die Gehstrecke in den ersten Jahren weitgehend stabil. Wenn jedoch ein gewisses Maß an Muskelgewebe verlorengegangen ist, kommt es zu einer Beeinträchtigung

der Gehfähigkeit und wenn – so zeigen es entsprechende Untersuchungen – etwa 80 Prozent des Muskelgewebes durch Binde- oder Fettgewebe ersetzt worden ist, kommt es zu einem raschen Verlust der Gehfähigkeit.

Dieser natürliche Verlauf der Erkrankung, dieser nicht lineare Verlauf, bedingt, dass Studienendpunkte wie der erwähnte Sechs-Minuten-Gehtest nicht in jeder Krankheitsphase gleich sensitiv ist und eine besondere Sensitivität in der Gruppe der Patienten zeigen, die eine abnehmende Gehfähigkeit, aber noch keinen rapiden Verlust der Gehfähigkeit zeigen. Das erklärt auch, warum in den von PTC durchgeführten Studien über den Beobachtungszeitraum von knapp einem Jahr der größte Effekt in der Gruppe der Patienten gezeigt werden konnte, die eine Ausgangsgehstrecke von 300 bis 400 Metern hatten.

Wie funktioniert nun Ataluren? Ataluren wird bei Duchenne-Muskeldystrophie-Patienten mit einer zugrundeliegenden Nonsense-Mutation eingesetzt. Wie gesagt, wird dort durch ein Stoppcodon die Dystrophin-Synthese vorzeitig beendet. In den Studien konnten wir zeigen, dass Ataluren mit dem Ribosom interagiert, die Komponente, die die Translation von der mRNA zum Protein darstellt und ermöglicht, dass das vorzeitige Stoppcodon überlesen werden kann. Dadurch kann ein vollständiges funktionsfähiges Dystrophin-Protein hergestellt werden. Daher sind wir überzeugt, dass Ataluren sowohl im Rahmen der DMD, aber auch bei anderen Erkrankungen wie der zystischen Fibrose für Patienten mit zugrundeliegender Nonsense-Mutation eine kausale therapeutische Option darstellt.

In der neuen Nutzenbewertung, die wir hier vorgelegt haben, wurden neben der Studie 007 der Phase-IIb-Studie die konfirmatorische Phase-III-Studie mit der Studiennummer 020 vorgestellt. Diese Studie zeigt einen Unterschied zwischen Ataluren und Placebo von 15 Metern im primären Endpunkt und hat damit den primären Endpunkt für den Sechs-Minuten-Gehtest nicht erreicht. Aber es gibt einen Grund, warum dies geschah: Wenn wir uns die Studienpopulation genauer anschauen, sehen wir, dass eine größere als erwartete Zahl von Patienten mit einer langen Ausgangsgehstrecke in die Studie eingeschlossen wurde, bei denen die Gehstrecke über den Beobachtungszeitraum dieser Studie stabil blieb; daher konnte in dem gewählten Beobachtungszeitraum für diese Patienten kein Wirksamkeitseffekt dargestellt werden. Aber in der Subpopulation von Patienten, die begonnen haben, die Gehfähigkeit zu verlieren, nämlich der Gruppe der Patienten mit einer Ausgangsgehstrecke von 300 bis 400 Metern, war ein sehr signifikanter Effekt sichtbar, der mit dem in der vorangegangenen Phase-IIb-Studie vergleichbar war. Somit stellt aus unserer Sicht diese Studie eine Bestätigung der Wirksamkeit zur vorangegangenen Studie dar.

In der Phase-III-Studie der Studie 020 zeigte sich für den sekundären Endpunkt des Vier-Treppen-Hinabsteigens – das ist ein sogenannter Time-Function-Test – ein signifikantes Ergebnis. Allerdings sind unserer Auffassung nach die gesamte Wirksamkeit und die gesamte verfügbare Evidenz aus beiden Studien für die Beurteilung der Wirksamkeit zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck haben wir eine Metaanalyse durchgeführt, die diese beiden Studien kombiniert und damit die Wirksamkeit auf dem höchsten Evidenzniveau, dem Level 1a, belegt. Diese Analyse haben wir basierend auf den Regeln der evidenzbasierten Medizin und der IQWiG-Methodik durchgeführt und dabei die gesamte Studienpopulation gewählt. Wir wissen, dass im Analyseprotokoll die Metaanalyse für die sogenannte ADP-Population vordefiniert wurde. Jedoch sind wir der Auffassung, dass die gesamte Population die richtige Analysepopulation darstellt. Grund dafür ist, dass die ADP-Population, wenn wir diese wählen, ein methodisches Problem aufwies, das wir durch die Analyse der Gesamtpopulation vermeiden können.

Was sind das für Probleme? Die Randomisierung für die Studie 007, in der wir dann die ADP-Population gewählt hätten, wäre damit verletzt worden. Die Patientenpopulation, die dem Zulassungstext entspricht, wäre in der Metaanalyse nicht vollständig erfasst worden und auch die Subgruppenanalysen wären entsprechend beeinflusst worden. Weiterhin war in der ersten Nutzenbewertung von Ataluren die Wahl der ADP-Population ein Kritikpunkt, da es sich hier um eine Post-hoc-Subgruppe handelt, sodass wir uns hier entschlossen haben, die Gesamtpopulation zu analysieren.

Wenn wir uns diese Metaanalyse wie vorgelegt sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme anschauen, sehen wir, dass in fünf verschiedenen Endpunkten einschließlich des primären Endpunktes signifikante Vorteile im Erhalt der Gehstrecke im Vergleich Ataluren gegenüber Placebo dargelegt werden konnten. Basierend auf dieser Analyse haben wir entsprechend die Subgruppenanalysen durchgeführt und zwar für die, wo ein signifikanter Interaktionseffekt gezeigt werden konnte. Nur für die Untergruppe der Patienten zwischen 300 bis 400 Metern Ausgangsgehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest ist eine Subgruppenanalyse statistisch gerechtfertigt. Wir haben entsprechend die Ergebnisse der Effektmodifikatoren dargestellt, um diese signifikanten Effekte zu erläutern.

Keinen Subgruppeneffekt fanden wir für den Endpunkt der 10-prozentigen Verschlechterung des Sechs-Minuten-Gehtests, sodass für diesen Endpunkt die gesamte Population für die Nutzenbewertung relevant ist. Zusätzliche Analysen, die dies entsprechend belegen, haben wir in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegt. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls der Hazard Ratio hier in dieser Analyse bei unter 0,95 liegt, kann aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen nach den IQWiG-Methoden beansprucht werden.

Für den primären Endpunkt, den Sechs-Minuten-Gehtest, und die übrigen sekundären Endpunkte, nämlich den Vier-Treppen-Hinauf- und -Herabsteige-Test, sowie den Test eines Zehn-Meter-Rennens bzw. -Laufens, konnten Subgruppeneffekte dargestellt werden. Bewusst haben wir uns hier die vorgeschlagenen MCIDs, also die geringsten klinisch relevanten Unterschiede, nicht für die Interpretation verwendet. Hintergrund war wiederum, dass in der ersten Nutzenbewertung diese MCIDs infrage gestellt worden sind, da es sich hier um verteilungs- und nicht ankerbasierte Werte handelt. Deshalb haben wir für die Analyse der Patientenrelevanz die standardisierten Mittelwertdifferenzen Hedges-g verwendet, um die Patientenrelevanz zu bestimmen. Diese Analyse zeigt, dass in drei der vier Endpunkte ein patientenrelevanter Effekt gezeigt werden kann.

Aus unserer Sicht zwei wesentliche Punkte an der G-BA-Sichtweise auf die Nutzenbewertung: Zum einen vermissen wir die Ergebnisse der Metaanalyse und die Hedges-g-Werte, die sich für die Subpopulationen nicht in der Darstellung wiederfinden, und einige Daten, wie eingangs erwähnt, sind aus dem Studienbericht nicht korrekt wiedergegeben worden. Zum anderen sehen wir die Metaanalyse der Gesamtpopulation als die richtige Analysemethode an. Dennoch zeigen, wie auch schon von Herrn Schopen dargestellt, egal welche Population wir wählen, beide Metaanalysen in die gleiche Richtung und demonstrieren einen signifikanten Effekt zugunsten von Ataluren.

Ein paar Worte zur Sicherheit der Substanz: Die Substanz Ataluren ist insgesamt gut verträglich. Entsprechende Datenanalysen zeigen in der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in den einzelnen Gruppen keinen signifikanten Unterschied zu Placebo. Zu erwähnen sind als die häufigsten unerwünschte Nebenwirkungen bzw. Ereignisse Nasopharyngitis, Erbrechen, Durchfall, Stürze, Rückenschmerzen, Husten, Fieber und Kopfschmerzen.

Zum Schluss noch ein paar Worte zum Gewicht und zur Gewichtsbeurteilung. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme auch noch einige zusätzliche Daten vorgelegt, die belegen, dass aus unserer Sicht das Gewicht der Patienten unter 33 Kilogramm liegt. Wir kommen aufgrund der verfügbaren Daten zu einem Gewichtsband von 27 bis 31 Kilogramm für die Patienten, was, wie eingangs gesagt, für die Berechnung der Therapiekosten eine wesentliche Rolle spielt. Dies wird zum einen belegt durch die Studiendaten der beiden erwähnten Studien, die insgesamt 342 Patienten umfassen. Betrachten wir das durchschnittliche Gewicht, kommen wir in diesen Studien auf 30,9 Kilogramm, betrachten wir den Median, auf 27,1 Kilogramm. Aus unserer Sicht scheint, da die Werte nicht normal verteilt sind, der Median hier die aussagekräftigere Größe. Zum anderen gilt zu berücksichtigen, dass in einer der beiden Studien, nämlich in der Studie 020, Patienten im Alter von sieben bis 16 Jahren eingeschlossen worden sind und damit die zugelassene Altersgruppe von fünf bis sechs Jahren hier unterrepräsentiert ist, was dann dazu führen würde, dass das Gewicht geringer als in der Studie läge.

Einen weiteren Beleg für dieses Gewichtsband bieten die Apothekenbestellungen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung steht in der Regel hinter einer Apothekenbestellung ein Patient, sodass wir aus den Bestellmustern der Apotheken sowohl durch externe Analyse über INSIGHT Health als durch interne Analysen zu einer durchschnittlichen Tagesdosierung pro Patienten, das entsprechend umgerechnet zu einem Gewichtsband, wiederum von 27 bis 31 Kilogramm, kommen. Von daher sind wir der Auffassung, dass die IQWiG-Berechnung des durchschnittlichen Gewichts basierend auf den gesunden altersgleichen Patienten ein zu hohes Gewicht für Duchenne-Muskeldystrophie-Patienten ergibt.

Abschließend hoffen wir, dass wir die Daten und die Metaanalysen, die wir hier im Dossier präsentiert haben, hinreichend erklären konnten. Die signifikanten Vorteile, die Ataluren über mehrere Eckpunkte hinweg bietet, belegen die Wirksamkeit von Ataluren und demonstrieren einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Die Verlangsamung der Abnahme der Gehstrecke verlängert die Phase der Gehfähigkeit für die Patienten, was den Krankheitsverlauf im erheblichen Maße positiv beeinflusst. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Werner. – Das Gewicht gucken wir uns dann noch einmal an, damit wir das abgearbeitet haben. – Frau Mostardt, erste Frage.

Frau Dr. Mostardt: Ich möchte dazu direkt etwas sagen. Bis auf die Zulassungsstudien gibt es eigentlich keinen Nachweis, wo Sie wirklich nachweisen können, dass das Gewicht geringer ist, weil die neuere Quelle, die Sie im Gegensatz zu dem alten Verfahren hinzugefügt haben, diese NICE-Guideline ist. Aber in der NICE-Guideline ist es so, dass man ein durchschnittliches Gewicht von Achtjährigen angenommen hat und die dann über fünf Jahre beobachtet hat. Und wenn man sich dann das Gewicht anguckt, was dann zum Beispiel die Neunjährigen mit 39 Kilogramm und für die 13-Jährigen 53 Kilogramm, das entspricht dann genau den Mikrozensusdaten, die wir aufgenommen haben. Deswegen ist es eigentlich auch wieder kein Beleg dafür, dass dort ein geringeres Gewicht vorhanden ist.

Wenn man sich in der Best-Studie die Tabelle 1 anguckt, sieht man auch, dass die Gewichtsangaben für die einzelnen Altersgruppen dem Mikrozensus ungefähr entsprechen. Es gibt eigentlich bis auf die Zulassungsstudie keinen Nachweis für das geringere Gewicht.

Zu den INSIGHT-Health-Daten ist es so – das ist aber noch einmal eine generelle Anmerkung –: Sie haben dazu keine Quelle geliefert. Sie haben eine reine Angabe in dem Dossier gemacht, aber es fehlt sozusagen, wie man die Patienten überhaupt identifiziert hat. Wie ist die Auswertung gelaufen? Dazu finden wir überhaupt keine Angaben im Dossier. Deswegen können wir das auch nicht bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schopen.

Herr Dr. Schopen (PTC Therapeutics): Die INSIGHT-Health-Daten sind Daten, die wir natürlich auf vertraulicher Basis zur Verfügung stellen können. Sie sind reale aktuelle Daten, keine theoretischen Überlegungen; das ist das, was wir sehen. Wir haben auch kein Problem, sie zur Verfügung zu stellen, aber dann auf einer vertraulichen Basis. Aber die aktuellen Daten zeigen das ziemlich eindeutig. Wir können das natürlich auch im Tagesgeschäft sehen. Wir wissen, wie viele Patienten wir haben und was an Umsätzen läuft; das können Sie zurückrechnen. Es ist sogar so, dass wir mittlerweile am unteren Band der 27 bis 31 Kilogramm angekommen sind. Es ergibt sich zum Teil einfach dadurch, dass wir zum Ende des Jahres 2015, Anfang des Jahres 2016 fast schon die Maximalzahl der Patienten hatten, weil der Bedarf so hoch war. Daran hat sich im Wesentlichen im Laufe des Jahres nicht viel geändert. Das heißt nicht, dass hier und da ein paar Patienten weggefallen sind und ein paar neue Patienten dazugekommen sind, und dadurch haben wir zunehmenden Shift zu jüngeren Patienten bekommen, die noch leichter im Gewicht sind. Wir können sicherlich noch einmal gucken, ob wir hinsichtlich dieser Datenbasis einen Ausgleich finden; aber es ist Real Life. – Das ist alles, was wir im Augenblick dazu beitragen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hornkamp.

Frau Hornkamp: Ich würde das schon bestätigen, dass unsere Kinder leichter sind. Sie sind kleinwüchsig. Abgesehen davon haben sie weniger Muskeln. Die Muskelmasse nimmt ab. Von daher kann ich es bestätigen. Wir fragen auch regelmäßig unsere Eltern ab und lassen uns auch da das Gewicht zurückmelden. Definitiv ist es halt so, dass die Kinder leichter als gesunde Kinder in dem Alter sind. Dazu können Sie gerne auch noch einmal auf mich zukommen. Wir haben ja auch letztendlich – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei das natürlich die belastbare Evidenz zu ersetzen nicht imstande ist. Aber ich sagte ja: Wir werden uns damit beschäftigen müssen. – Herr Kulig, bitte. Dann Herr Dr. Heckemann.

Herr Kulig: Ich habe zwei Fragen, die sich auf die Definition der Subgruppen, für die unterschiedliche Effekte auftreten, beziehen. Das ist eine Frage, die ich zuerst gar nicht hatte, die sich aber auf Ihr eben abgegebenes Statement referenziert. Sie sagten, die Sensitivitätstests zur Messung der Gehstrecke sei für die Population, die eine mittlere Beeinträchtigung hat, also die ADP-Population, – am sensitivsten; für die anderen Gruppen sei das nicht so sensitiv. Was heißt denn das, dass dieser Test, diese Endpunktmessung, für die anderen Gruppen gar nicht geeignet ist, weil er nicht sensitiv genug ist? Wäre das dann gar kein geeignetes Messinstrument für diese Gruppen? Oder heißt es, dass dann dort gar kein Therapieeffekt vorhanden ist? Ich war jetzt ein bisschen über die Aussage irritiert, die Sensitivität des Tests für die Gruppe ist dort am besten.

Herr Dr. Werner (PTC Therapeutica): Ja, es liegt hier tatsächlich an der Sensitivität des Tests, gerade auch für die Betrachtung des gewählten Zeitraums. Ich hatte versucht, dazustellen, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung zunächst mit einer über einen längeren Beobachtungszeitraum hinweg relativ stabilen Gehstrecke einhergeht, die dann in einer späteren Krankheitsphase abnimmt und dann kurz vor Verlust der Gehfähigkeit doch relativ rapide abgeht, sodass die Gehstrecke abnimmt. Das hatten wir auch in den Unterlagen in einer Studie entsprechend dargestellt, wie sich der natürliche Verlauf der Erkrankung zeigt. Das heißt, in einer Patientenpopulation mit einer Ausgangsgehstrecke von 300 bis 400 Metern haben wir die Möglichkeit, über einen Behandlungszeitraum von, wie in den Studien gewählt, 48 Wochen einen Effekt zu zeigen. Patienten, die eine Ausgangsgehstrecke von 400 Metern und mehr haben, verlieren auch im natürlichen Verlauf über diese Zeit nur sehr wenig an Gehstrecke, sodass hier kein Effekt eines therapeutischen Wirkstoffs dargestellt werden kann. Würden wir eine längere Studiendauer wählen, würde man auch in dieser Patienten-Gruppe möglicherweise einen Effekt sehen. – Haben Sie ergänzend noch etwas?

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Vielleicht ergänzend, Herr Kulig. Wenn man sich Patienten ansieht, die sehr jung sind – im Alter zwischen fünf bis sieben Jahren – und diagnostische Methodik verwendet, in der man die Zerstörung des Muskelgewebes messen kann, also Magnetresonanztomografie, dann kann man erkennen, dass das Muskelgewebe schon sehr früh geschädigt wird, wie erwähnt im Alter zwischen fünf und sieben Jahren. Studien von [Lynn *nachträglich ergänzt*], die wir auch im Nutzendossier präsentiert haben, zeigen Folgendes: Wenn man die Kinder in diesem Alter in einen Sechs-Minuten-Gehtest mit diesen relativ geringen Veränderungen – das können bis zu 30, 40 Prozent des Gewebes von gewissen Muskeln sein – schickt, dann wird man im Sechs-Minuten-Gehtest keinen Unterschied messen können. Mit anderen Worten: Wenn Patienten in dieser Phase behandelt werden, wird man auch über den Sechs-Minuten-Gehtest keine Wirksamkeit nachweisen können. Das geht genau zu dem Punkt, den Sie in Ihrer Frage zu Patienten angesprochen haben, die noch sehr früh in der Krankheitsprogression sind – um die 400 Meter Baseline-Gehstrecke –, bei denen wird man mit dem Sechs-Minuten-Gehtest weder eine Krankheitsprogression noch eine Wirksamkeit von einem neuen Arzneimittel messen können. Unsere Voraussagen gehen in die Richtung, dass man wahrscheinlich in zukünftigen Studien keine Patientenpopulationen mehr einschließt, die in diesem frühen Bereich der Krankheitsprogression zu finden sind. Da sind auch andere Unternehmen, die dieselben Ergebnisse finden; das ist nicht nur PTC.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt konkret dazu Fragen von Herrn Wilken. Anschließend Herr Kulig, dann Herr Heckemann.

Herr Dr. Wilken (BPI): Die Frage bezieht sich auf die von Ihnen angesprochenen Effekte, die eigentlich in der Gruppe der Ambulatory Decline Phase nur darzustellen sind und das neben der nicht eingeschränkten Indikation des Arzneimittels. Können Sie dies belegen?

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Bevor ich die Frage beantworte, Herr Wilken: Ich glaube, wir sollten vorab einmal definieren, über welche Subgruppen wir jetzt eigentlich sprechen. Wir sprechen im Nutzendossier und auch in anderen Kommunikationen nur über eine Subgruppe oder ein Subgruppengebilde, nämlich die, die sich durch die 300- bis 400-Meter-Subgruppenmerkmale bestimmen, und die Patienten, die darüber liegen oder darunter. Das ist die einzige Subgruppe, für die eine statistisch berechnete Möglichkeit einer Ana-

lyse vorliegt. Die ADP-Subgruppe ist unseres Wissens keine demonstrierte Subgruppe. Wir haben hier keinen signifikanten Interaktionstest mit der komplementären Subgruppe, und das stimmt auch so für alle anderen Subgruppen, die wir im Rahmen der Phase-III-Studie analysiert hatten. Wir sprechen in der Regel immer nur von der Subgruppe, die sich durch diese drei Subgruppen 300 bis 400, über 400 und unter 300 charakterisiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Das war auch meine zweite Frage. Wir fanden es jetzt in der Bewertung schwierig, wie sich diese unterschiedlichen Subgruppen im Laufe des Studienprogramms gebildet haben, nach welchen Kriterien und auch, wann das definiert wurde. Die Einschlusskriterien dieser 020-er-Studie haben sich, wenn wir das richtig verstanden haben, aus den Ergebnissen der vorherigen Studie 007 gebildet. Dort hat man ja gesagt: Okay, die Patienten müssen mindestens eine Gehstrecke von 150 Metern oder mindestens 80 Prozent der vorhergesagten Gehfähigkeit oder Gehstrecke haben. Die Frage ist, wie weit es da schon Unterschiede, was wir auch in der Nutzenbewertung adressiert haben, zwischen den Studien gibt, aber vor allen Dingen geht es um die Bildung der Subgruppen. Wenn Sie sagen, Sie heben hauptsächlich oder viel auf die Kleinphase-Patienten zwischen 300 und 400 Metern ab, dann stelle ich mir die Frage, warum Sie aber eine stratifizierte Randomisierung aufgrund von plus/minus 350 Meter gemacht haben. Man führt eine stratifizierte Randomisierung eigentlich durch, wenn man schon das Gefühl hat: Okay, da gibt es gewisse Subgruppen, wo man unterschiedliche Effekte hat, und deswegen möchte man auch innerhalb dieser Subgruppen randomisiert balancierte Patienten haben. Warum haben Sie dann nicht in der Studie schon diese Gruppe als Stratifizierungsfaktor gewählt? Wann und wie das im Studienprogramm ablief, ist eigentlich nicht so recht nachvollziehbar gewesen. Wollen Sie den Effekt für die Metaanalyse eigentlich für die Gesamtgruppe nachweisen oder wirklich nur für die ADP-Gruppe? Das ist jetzt auch noch nicht so ganz klar, Das wäre auch ein bisschen widersprüchlich: einmal für die Gesamtgruppe und schon allein aufgrund der stratifizierten Randomisierung aufgrund dieser Einschlusskriterienwahl dann doch nur für diese Subgruppe. Können Sie mir einfach noch einmal ein bisschen ausführen, wie das zustande kam?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hofmann.

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Das klinische Entwicklungsprogramm war von Beginn an getrieben von der Fragestellung: Können in der klinischen Studie, in der eine relativ breite Patientenpopulation eingeschlossen wird – – Der Grund hierfür sind unter anderem die Anforderungen von der FDA. Kann man an allen Patienten einen Therapieeffekt messen? Aufgrund der heterogenen Studienlage war das von vornherein schon infrage gestellt. In der ersten Studie war das Verständnis der historischen Entwicklung noch relativ früh und, wie Sie richtig feststellen, gab es dort eine Stratifizierung mit einem Cut-off bei der Baseline-Gehstrecke. Das ist ein wichtiger prognostischer Faktor, nicht nur prognostisch, auch prädiktiv. Hier hat man versucht, in relativ frühe Populationen oder späte Populationen einzuteilen, also ein relativ simpler Ansatz.

Als die Phase-III-Studie geplant wurde, wurde aus dem Grund der Reproduzierbarkeit auch dasselbe Stratifizierungsmerkmal gewählt. Die Erfahrungen haben sich aber relativ schnell weiterentwickelt, unter anderem durch die Interaktion mit dem Herrn Liswini (?), den ich schon erwähnt hatte. Aus diesem Grund wurde dann auch ein anderes Paar von Cut-offs im

Studienprotokoll definiert, um eine Patientenpopulation zu definieren, für die die Tests, die eingesetzt werden, auch sensitiv sind. Die 300- bis 400-Meter-Subgruppe findet sich auch im SAP; er war auch prädefiniert. Die Studiendaten von zwei unabhängigen Studien, die wir vorlegen, zeigen mehr als deutlich, dass das Grenzwerte sind, die eine Population relativ gut beschreiben, in der man auch einen Therapieeffekt messen kann.

Wir führen Metaanalysen, Heterogenitätstests zwischen diesen Subgruppen durch. Die Homogenität zwischen diesen Subgruppen liegt bei null, wenn man den i -Quadrat-Wert annimmt, und zwar nicht nur für einen Endpunkt, sondern für fünf. Das Bild ist also extrem homogen, ich glaube, der Studienpool, den wir vorlegen, zeigt extrem überzeugend, dass wir hier bei einer Definition der Studienpopulation sind, in der man tatsächlich und wirklich einen Therapieeffekt nachweisen kann.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage: Können wir einen Therapieeffekt in der Gesamtpopulation nachweisen? Die Antwort ist ganz klar Ja. Wir haben das auch so im Nutzendossier dargestellt, und zwar für den Endpunkt der 10-prozentigen dauerhaften Verschlechterung im Sechs-Minuten-Gehtest. Hier finden wir keine Subgruppeneffekte, aber wir finden über die beiden pivotalen Studien in der Metaanalyse einen signifikanten patientenrelevanten Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Nachfrage. Wann genau wurde dann das geändert bzw. wann genau wurde diese ADP-Population definiert, dass das die wichtige Zielpopulation ist?

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Für die Nutzenbewertung?

Herr Kulig: Ja.

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Ich glaube, wir haben da noch immer ein Missverständnis. Die ADP-Population kommt aus einer Definition von der ersten klinischen Studie. Man hat aber gelernt, dass die ADP-Population wahrscheinlich nicht die Population ist, in der man Therapieeffekte am besten messen kann. Aus dem Grund haben wir uns auf die 300 bis 400 und die entsprechenden Komplementären fokussiert.

Herr Kulig: Gut, dann war das ein Missverständnis. Ich meinte wirklich diese Gruppe 300 bis 400 Meter Gehstrecke zu Baseline. Wann wurde sie als Zielpopulation der Auswertung definiert? Sie haben gesagt: prädefiniert im Analyseplan.

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Sie wurde vor Datalog definiert. Wann der genaue Zeitpunkt war – –

Herr Dr. Schopen (PTC Therapeutics): Entschuldigung, die 300- bis 400-Meter-Gruppe wurde aus den National History-Studien identifiziert, während die Studie lief, und bevor die Studie entblindet wurde, wurde das statistische Protokoll entsprechend adaptiert und das Auswertkriterium hineingenommen. Das ist das, was Herr Boulding gerade dazu beiträgt.

Herr Kulig: Wenn Sie darauf hingewiesen haben, dass es da auch Interaktionen gibt oder dass das eine Subgruppe ist, wieso sollte dann für die Metaanalyse die Gesamtpopulation für einen therapeutischen Effekt für den gleichen Endpunkt herangezogen werden? Einmal

sind es Absolut-Werte, da nimmt man dann die Subgruppe 300 bis 400 Meter zu Baseline; aber bei der 10-prozentigen Verschlechterung – das ist eine andere Operationalisierung des gleichen Endpunktes der Gehstrecke – wird dann die Gesamtpopulation herangezogen. Vielleicht würde bei einer 20-prozentigen oder 5-prozentigen Verschlechterung – wir wissen auch gar nicht, ob diese 10-prozentige Verschlechterung der patientenrelevante Cut-off ist – auch ein anderes Ergebnis herauskommen. Einmal Gesamtpopulation, einmal diese spezielle Population, das ist mir von der Argumentation her noch nicht einleuchtend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hofmann.

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics Limited): Okay. Die Frage ist: Wie wertet man Responderanalysen aus? Es gibt da zwei Effekte, die man berücksichtigen muss. Ich gehe da noch einmal ganz kurz auf die Sechs-Minuten-Gehstrecke zurück. Hier haben wir einen Endpunktparameter, der eine absolute Veränderung misst, also eine Veränderung in der Gehstrecke oder bei den Time-Function-Tests eine absolute Veränderung in der Zeit, die benötigt wird, einen Test durchzuführen. Bei dem Endpunkt der 10-prozentigen [Verschlechterung der 6-Minuten-Gehstrecke *nachträglich ergänzt*] – Ich bleibe noch einmal ganz kurz bei dem Sechs-Minuten-Gehtest. Der Therapieeffekt ist von einem Baseline-Parameter abhängig, nämlich der Baseline Sechs-Minuten-Gehstrecke. Wenn eine absolute Veränderung von dem Baseline-Wert abhängig ist, dann würde man in dieser Population Subgruppen erwarten. Die sehen wir auch, die haben wir auch beschrieben. Das sind die 300 bis 400 und die entsprechenden anderen Subgruppen. Bei der 10-prozentigen Veränderung haben wir einen Endpunktparameter, wo wir eine relative Veränderung messen. Auch diese ist formell abhängig von dem wichtigen Baseline-Parameter der initialen Sechs-Minuten-Gehstrecke. Es ist aber sehr gut bekannt, sehr weit beschrieben und auch im IQWiG-Methodenpapier explizit hervorgehoben, dass die Responder-Analysen, die auf relativen Messungen beruhen, robust sind. Mit anderen Worten: dass die Subgruppeneffekte, die bei Absolut-Messungen da sind, bei relativen Messungen verschwinden. Wir sehen also genau, was man in der Theorie erwarten würde: Die Subgruppeneffekte verschwinden, und wir sehen für die Gesamtpopulation einen signifikanten Effekt für die 10-prozentige Veränderung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kulig.

Herr Kulig: Ganz schlüssig ist mir das noch nicht, auch aufgrund Ihrer eingangs gemachten Ausführungen. Der Sechs-Minuten-Gehtest ist für die Gruppe derer, denen es schon sehr schlecht geht oder die am Anfang noch eine relativ gute Gehstrecke zurücklegen können, sehr wenig sensitiv. Wenn ich jetzt, was weiß ich, Baseline 450 Meter laufen kann, dann muss ich bei einer 10-prozentigen Veränderung laut Ihren vorherigen Ausführungen schon mindestens 45 Meter Veränderung zeigen. Dann ist der Test kaum sensitiv und kann das gar nicht erfassen, auch keine Therapieeffekte. Mir ist die Argumentation noch nicht klar, warum ich jetzt plötzlich alle Gruppen in einen Pott schmeißen darf, einmal so salopp gesagt, warum ich da plötzlich den Therapieeffekt zeigen kann, während eingangs gesagt worden ist, dass man es gar nicht messen kann.

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Ich glaube, ich verstehe Ihre Fragestellung, Herr Kulig. Die Frage ist, davon gehe ich aus, wenn man auf die absoluten Veränderungen sieht: Man sieht in den Populationen keine statistisch signifikanten Effekte in der unter 300- und

über 400-Gruppe. Warum sieht man dann Effekte in der 10-prozentigen Veränderung. Richtig? War das Ihre Frage?

Herr Kulig: In den Subgruppen, über 400 Meter einzeln, sehe ich die auch nicht. Und jetzt sehe ich alle zusammen und damit ergibt sich eben ein Effekt. Aber wie eingangs ausgeführt habe ich starke Zweifel, die ganze Population betrachten zu können.

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Genau. Nehmen wir das Beispiel der über 400-Meter-Subgruppe und gucken auf die gesamte Population der über 400-Meter-Population, dann liegt der Punktschätzer sehr knapp bei der Null, er zeigt einen nicht signifikanten Effekt. Es sind aber nicht alle Patienten in dieser Population, die genau auf dem Punktschätzer liegen. Wir gucken ja auf eine Verteilung, die durch das Konfidenzintervall repräsentiert ist, und in dem Konfidenzintervall gibt es auch Patienten, die noch einen Respons zeigen. Das sind natürlich weniger als die Gesamtpopulation, aber es sind in der Population noch Responder vorhanden, genauso bei der unter 300-Subgruppe. Bei einer Responder-Analyse – das machen Sie jeden Tag – pickt man sich die Responder explizit heraus und lässt alle anderen links liegen und weiß gar nicht, was mit den anderen passiert. Aber es ist bei Responder-Analysen so. Wenn wir Responder-Analysen durchführen, entweder für die 300 bis 400 oder für die unter 300 oder für die über 400, sind in jeder dieser Populationen Responder, und zwar signifikant mehr als in der Placebo-Gruppe. Aus diesem Grund sehen wir auch in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt und einen patientenrelevanten Effekt. Das ist eigentlich recht einfach. Im IQWiG-Methodenpapier ist das explizit auch so beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, Sie haben dazu eine konkrete Frage. Anschließend Herr Heckemann und Herr van Poppel.

Frau Dr. Grell: Ich möchte zu dem, was Herr Kulig gesagt hat, gerne noch eine Verständnisfrage nachschieben. Sie haben als Einschlusskriterium, dass Sie an zwei Tagen den Sechsinuten-Gehtest zu Baseline bestimmen und er nicht mehr als 20 Prozent auseinanderliegen kann. Das heißt, Sie gehen bei diesem Test von einer Varianz von 20 Prozent aus. Jetzt sagen Sie: Die Verschlechterung darf aber nur 10 Prozent betragen. Wenn ich aber bei diesem Test bereits von einer Varianz von 20 Prozent ausgehe, dann verstehe ich die 10 Prozent als Marker einfach nicht.

Herr Dr. Hofmann (PTC Therapeutics): Die 10 Prozent sind für jede Gruppe unterschiedlich. Wir haben bei der über 400-Meter-Subgruppe 40 Meter Veränderung, die wir als Response-Kriterium erfragen.

Frau Dr. Grell: Sie hatten eben ausgeführt, dass Sie insbesondere die 10-prozentige Verschlechterung betrachtet haben. Die Frage ist: Woher kommen 10 Prozent? Warum haben Sie nicht 30 Prozent genommen? Dann liegen Sie deutlich über den von Ihnen als Abweichung sowieso bereits akzeptierten 20 Prozent. In 10 Prozent liegen Sie deutlich unter dem, was Sie als Varianz per Einschlusskriterium schon vorab definiert hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Werner.

Herr Dr. Werner (PTC Therapeutics): Die 20 Prozent versuchen auszuschließen, dass man eine zu große tagesformabhängige Schwankung an dieser Stelle zeigt, wohingegen das an-

dere, die 10-prozentige Verschlechterung, ein Effekt über einen längeren Zeitraum ist, der dargestellt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Nun wissen wir ja alle, die wir diese Tests durchgeführt haben, dass das sehr tagesformabhängig ist.

Herr Dr. Werner (PTC Therapeutics): Richtig.

Frau Dr. Grell: Sie haben bei der Ergebniserhebung, wenn ich das richtig verstanden habe, auch nicht an zwei unterschiedlichen Tagen gemessen, sondern Sie haben nur an einem Tag gemessen. Da passt es für mich einfach nicht zusammen, wenn Sie davon ausgehen, dass Sie sowieso tagesformabhängig eine 20-prozentige Abweichung haben, dass Sie jetzt sagen: Aber nur die 10-prozentige Verschlechterung ist patientenrelevant. Ich verstehe das einfach nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Werner.

Herr Dr. Werner (PTC Therapeutics): Entschuldigung! Die 20-prozentige Variabilität zwischen zwei Messpunkten bezog sich insbesondere auf die Baseline-Erhebung, um sicherzustellen, dass wir hier einen verlässlichen Baseline-Wert erheben können, wohingegen die 10-prozentige Verschlechterung dann ja auch über einen Zeitraum von 48 Wochen durchaus ein in anderen Studien akzeptierter Endpunkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Es ging die ganze Zeit um das Thema, zu dem ich auch fragen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. Dann fragen Sie jetzt.

Herr Dr. Heckemann: Macht nichts. Man ist ja hier in der Zeit nicht dümmer geworden. Ich hatte vorhin gehört: 48 Wochen und die Zeit ist zu kurz, weil es dort in der Gehstrecke zwischen 620 und 400 langsamer geht; dazu reichen 48 Wochen nicht. Das kann ich nachvollziehen und sagen: Okay, wenn man drei Jahre nimmt, gibt es den Effekt. Es gibt doch keine Rationale dafür, warum das Medikament nur dann wirkt, wenn schon Dreiviertel der Muskulatur kaputt oder weg ist, sondern es müsste doch eigentlich von Anfang an wirken. Zumindest kann die Begründung dafür, dass es über 400 Meter nicht nachweisbar ist, nicht die gleiche sein, wie wenn es unter 300 Meter nicht nachweisbar ist. Das müssten dann ja verschiedene Effekte sein. Bei über 400 Metern – das kann ich mir vorstellen – ist die Zeit, in der beobachtet wurde, einfach zu kurz. Bei unter 300 Metern kann man vielleicht sagen, ist die Krankheit nicht mehr aufzuhalten, egal, was ich tue. Dann geht das von alleine weiter. Aber die eigentliche Frage wäre doch: Müsste man nicht im Prinzip am Anfang, wo absolut die meiste Muskulatur kaputt geht, eigentlich schon therapieren, und müsste man nicht insofern eine längere Studie für die leichteren oder früheren Stadien haben?

Die andere Frage ist: Würde beim Erreichen einer Untertherapie die Gehstrecke trotzdem abnehmen, egal wie stark, dann müsste man die Entscheidung treffen: Bei 300 Metern höre ich auf, dann gebe ich das nicht mehr. Würde man diese Entscheidung so treffen? Diese beiden Fragen habe ich.

Herr Dr. Werner (PTC Therapeutics): Wenn wir uns die präklinischen Daten anschauen, die eine entsprechende Förderung der Dystrophin-Produktion zeigen, so ist das auch von den verschiedenen Krankheitsstadien unabhängig und genau, wie Sie sagen, würde man davon ausgehen, dass ein solcher Therapieansatz möglichst frühzeitig begonnen werden sollte, um einen Verlust des Muskelgewebes aufzuhalten und zu verlangsamen. Wie Sie völlig richtig sagen, würde man das erwarten. Da werden uns hoffentlich die entsprechenden offenen Landzeitstudien, die in Kürze abgeschlossen und ausgewertet werden, einen Hinweis geben, inwieweit das hier bestätigt werden kann. Aber für diesen Beobachtungszeitraum ist dieser Messparameter in dieser Patientenpopulation von 300 bis 400 Metern besonders sensitiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann, befriedigt Sie das?

Herr Dr. Heckemann: Ob der Arzt das Medikament unter 300 Metern absetzen sollte, das wäre schon noch die zweite Frage gewesen.

Herr Dr. Werner (PTC Therapeutics): Danke für die Erinnerung, dass ich darauf nicht eingegangen bin. – Es ist so, dass dieser Effekt der Dystrophin-Produktion durchaus auch in anderen Muskelgewebsgruppen – ich nehme als Beispiel die Atemmuskulatur – gezeigt werden kann. Die von Herrn Schopen angesprochenen Ergebnisse zum pulmonalen Funktionserhalt zeigen das also auch, wenn wir jenseits der Gehstrecke sogar bei Patienten, die die Gehfähigkeit vollständig verloren haben, in dieser Betrachtung einen entsprechenden Effekt sehen, dass der pulmonale Funktionserhalt in der Studie, von der ich spreche, als FEV1 gemessen, der FEV1-Verlust um über 10 Prozent gegenüber nicht mit Ataluren behandelten Patienten reduziert werden kann, wobei es sich hier auch um eine offene Studie und eine historische Vergleichskohorte handelt. Das sind keine unter doppelblinden Bedingungen erhobenen Daten, die aber sehr wohl einen Hinweis darauf liefern, dass auch bei geringeren Gehstrecken hier entsprechende Effekte, die für den Patienten relevant sind, da sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich einmal: Sind die Daten zu diesen pulmonalen Effekten im Dossier enthalten oder haben Sie sie nachgeliefert, oder wo haben Sie sie? Wir haben uns ja bislang auf die Gehstrecke fokussiert. Darauf bezog sich auch das, was Herr Dr. Heckemann gesagt hat. Die Frage ist: Was haben Sie wahrgenommen und was haben Sie an Evidenz, was wir hier zur Bewertung haben? Sie haben das eben schon vorgebracht und ich habe jetzt gerade einmal gefragt. Es kann ja auch sein, dass man nicht alles liest. Aber ich habe diese Daten nicht gefunden, die hier jetzt bei dieser Gruppe der unterhalb von 300 Meter liegenden Gehstrecke dann möglicherweise aufgrund anderer Effekte positiv bewertet werden können.

Herr Dr. Werner (PTC Therapeutics): Diese Daten stammen nicht aus der Studie 020, sondern aus einer offenen Extensionsstudie und sind in der vergangenen Woche erst publiziert worden. Deshalb sind sie noch nicht im Dossier enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr van Poppel und Frau Grell.

Herr van Poppel: Ich habe noch eine Frage bezüglich des Zulassungsverfahrens: Die EMA hat ihre Bewertung bezüglich Studie 020 noch nicht abgeschlossen. Anscheinend erwartet die CHMP auch Schwierigkeiten bei der Interpretation dieser Studie. Aus den öffentlich verfügbaren Unterlagen des CHMP lese ich heraus, dass das CHMP eine Scientific Advisory

Group zu Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie einberufen hat. Können Sie uns sagen, über welche Fragen Sie aktuell mit dem CHMP diskutieren oder sprechen? Wäre es möglich, die List of Questions der SAG und weitere Unterlagen für den G-BA zur Verfügung zu stellen?

Herr Dr. Schopen (PTC Therapeutics Limited): Lassen Sie mich gerade übersetzen. Das ist eine Frage für Mark Boulding.

In der Tat sind wir in einem intensiven Dialog mit den Behörden, der EMA und dem CHMP, das ist ein Grund, warum unser CEO heute nicht hier ist; er ist gerade in England. Das ist ein voranschreitender Prozess. Eine der großen Fragen, die im Augenblick primär diskutiert werden – und auch das CHMP hat gelernt, was wir in der Zwischenzeit gelernt haben, und bringt sich da sehr aktiv ein –, dass vieles über den natürlichen Krankheitsverlauf der Erkrankung nicht bekannt war, bevor Studien gemacht worden sind, und wir lernen vieles jetzt im Nachhinein. Sie bringt sich im Augenblick sehr aktiv in die Diskussion ein, und das ist der Kernpunkt der Fragen, die im Augenblick sind. Soweit kann Mark Boulding dazu etwas öffentlich sagen. Es geht um die Frage: Wie können zukünftige Studien aussehen? Diese Diskussion läuft im Augenblick auf Hochtouren. Wir wollen nicht ausschließen, dass es dazu relativ zeitnah eine Pressemitteilung gibt. Das ist schwerpunktmäßig die Rückmeldung, die er mir jetzt kurzfristig geben konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir können ihn daher nicht mehr abrufen. Wenn über zukünftige Studiendesigns diskutiert wird, dann leite ich daraus ab, dass man hier jedenfalls sicher nicht das optimale Studiendesign vorgefunden hat; denn ansonsten bräuchte es ja nicht über künftige Studien noch solche Diskussionsprozesse. – Bevor ich Frau Grell das Wort gebe, möchte ich gerne die Frage stellen: Was ist denn mit der FDA? Da hatten wir bei der letzten Bewertung die Situation, dass sie immer zugelassen hatte, dass bei der FDA noch keine Entscheidung getroffen war. Gibt es dazu irgendwelche Fortschritte? Wie ist da der aktuelle Stand des Verfahrens? – Aber jetzt als nächstes Frau Dr. Grell mit ihrer Frage. Dann kann man das in einem Aufwasch machen.

Frau Dr. Grell: Ich bleibe transatlantisch. Sie hatten ein Conditional Marketing Authorisation, das immer noch in der deutschen Fachinformation steht, und in der deutschen oder europäischen Fachinformation steht ja auch die Studie 020 noch nicht und eigentlich war die Time Line, dass Sie im dritten Quartal 2015 nach EPAR Ihre Daten vorlegen sollten. Jetzt sind wir schon im vierten Quartal 2016, das heißt, gehe ich richtig in der Annahme, dass es jetzt seit einem Jahr eine Diskussion um die Conditional Approvals von Ataluren gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schopen, bitte.

Herr Dr. Schopen (PTC Therapeutics Limited): Ich versuche mein Bestes im meinem Zweitjob. Ich möchte eines ergänzen, was Herr Boulding nicht gesagt hat. Ein bisschen kenne ich mich auch aus. Seit einem Jahr wird da nicht diskutiert. Wir haben die Daten Anfang des Jahres eingereicht. Sie haben richtig beobachtet, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt eigentlich schon etwas Konkretes an Rückmeldungen erwartet hätten. Die Diskussion geht im Augenblick weiter. Wir erwarten aber ganz zeitnah jetzt eine konkrete Rückmeldung von der EMA. Wir gehen davon aus, dass das Conditional Approval bestätigt wird. Die Zulassung wird auf keinen Fall rückgängig gemacht. Das steht überhaupt nicht zur Diskussion. Aber

darüber können wir im Augenblick auch nur spekulieren. Aber das, was wir, glaube ich, mit hinreichender Sicherheit andeuten können: Da kommt jetzt etwas ganz kurzfristig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): FDA?

Herr Dr. Schopen (PTC Therapeutics): Die Zusammenfassung der Rückmeldung von Herrn Boulding ist Folgende: Die FDA hat uns ein sogenanntes Refuse to File gegeben. Für mich als kommerziellen Menschen: Die haben sich das Ding gar nicht angesehen. Dagegen haben wir Einspruch erhoben. Dazu gibt es einen Prozess bei der FDA. Das ist entsprechend auf die höhere Etage weitergeleitet worden. Da sind wir in einem konkreten Prozess und der geht auch soweit gut voran. Wir denken, dass sich das bis zum Ende des Jahres gelöst haben sollte. Letztendlich – Sie haben sicherlich auch den Zarepter Case (?) beobachtet – stimmt es uns recht optimistisch, dass dafür im Augenblick auch ganz gute Rahmenbedingungen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Also konkret: keine Zulassung bislang und das Rechtsverfahren dagegen läuft. – Herr Kulig, noch eine Frage.

Herr Kulig: Das war genau das mit dem Refuse to File.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. Wunderbar. – Dann sehe ich keine Frage mehr. Dann für Sie noch die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen, was Sie aus der letzten guten Stunde, eine Stunde fünfzehn, als relevant ansehen, die wir hier eben hatten. Wer möchte das machen? Herr Schopen? – Bitte schön, Herr Schopen.

Herr Dr. Schopen (PTC Therapeutics Limited): Ich möchte sagen, dass wir uns zum einen für die Fragen sehr herzlich bedanken. Ich glaube, wir haben hier Fragen diskutiert und angesprochen, die wir als extrem relevant ansehen. Die Metaanalyse bezogen auf die Gesamtpopulation betrachten wir als geeignete Methodik. Wir haben auch versucht, die signifikanten und den patientenrelevanten Nutzen in mehreren Endpunkten hier zu beschreiben. Worüber wir nicht gesprochen haben – aber nur rein von der Beobachtung her –: So ziemlich alle Effekte, die in diesen Studien gezeigt worden sind, zeigen in die gleiche Richtung. Das Sicherheitsprofil der Studie ist, glaube ich, besprochen worden.

Die besondere Bedeutung der 300- bis 400-Meter-Subgruppe einfach aufgrund des Studiendesigns und aufgrund der neuen Erfahrungen über den natürlichen Krankheitsverlauf haben wir versucht, hier in einen Kontext zu bringen. Dass man in der Phase am besten eine Wirkung bzw. einen Effekt in einer Ein-Jahres-Studie zeigen kann, beweist aber weiß Gott nicht, dass es in den anderen Gruppen nicht nachzuweisen ist.

Insgesamt kann ich nur sagen: Wir betrachten das ganze Verfahren als eine zweite Chance für kleine Kinder und für Jungen, für die es keine andere therapeutische zugelassene Option in Deutschland gibt. Wir würden uns freuen, wenn die weiteren Überlegungen nach den methodischen Standards des G-BA und IQWiG zu Ende geführt werden, und wir würden uns sicherlich sehr freuen, wenn damit Rahmenbedingungen geschaffen werden, dass wir das Produkt in Deutschland wieder anbieten können. – Auf jeden Fall möchten wir uns recht herzlich bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie da waren und auch zur Diskussion zur Verfügung gestanden haben. Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich

unterbreche dann auch die Sitzung bis morgen früh, 10 Uhr, und mache Sie noch einmal darauf aufmerksam, dass wir um 11 Uhr in Abweichung von der Tagesordnung die Anhörung zum Tagesordnungspunkt 4.1.4 nachholen, die wegen der flugtechnischen Verspätungen heute Nachmittag nicht stattfinden können. – Damit ist die Sitzung für heute geschlossen. Dann sehen wir uns morgen früh wieder. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 17.40 Uhr

