

Beschluss

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

Vom 1. Dezember 2016

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 TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet:

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

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

Geringer Zusatznutzen

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

| 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 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 |

| 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 | | |
|---|---|--|
| 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 ≥ 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 |
|--------------------------|----------------------------------|
|--------------------------|----------------------------------|

| 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.