



WEBINAR

„Neue Therapieoptionen in der Behandlung der DMD“

26.März 2015 (12.00 – 12.45 Uhr)

Silvia Hornkamp

Vorwort

Begrüßung

Liebe Patienten und Eltern,

heute ist es nun soweit und ich darf Sie herzlich zu unserem WEBINAR mit dem Thema „**Neue Therapieoptionen in der Behandlung der DMD**“ begrüßen.

Translarna (Ataluren) ist im vergangenen Jahr als erstes Medikament für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie bei Patienten mit Nonsense-Mutation zugelassen worden.

Wir haben Ihnen im Vorfeld die Möglichkeit gegeben, Fragen zu dem Thema zu stellen. Dieses Angebot ist rege genutzt worden. Die Fragen werden heute im Rahmen des Möglichen beantwortet und auch während des Webinars können Fragen an die Dozenten gerichtet werden.

Frau Prof. Schara (Essen) und Prof. Kirschner (Freiburg) werden gleich im Anschluss einige einleitende Folien präsentieren und dann die Fragen beantworten und ihre Erfahrungen mit uns teilen.

Wir freuen uns auf Ihre Teilnahme. Das Webinar wird nach Bearbeitung im geschützten Bereich unseren Mitgliedern zur Verfügung gestellt.

Nun auf ein gutes Gelingen,
Silvia Hornkamp

DIE ZUKUNFT SOLL MAN NICHT
VORAUSSEHEN WOLLEN , SONDERN MOEGLICH MACHEN.
SAINT-EXUPÉRY

Experten

Prof. U. Schara

Universitätsklinikum Essen



Prof. J. Kirschner

Universitätsklinikum Freiburg



Hintergrund

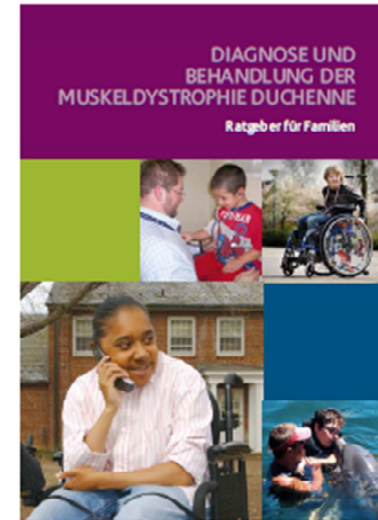
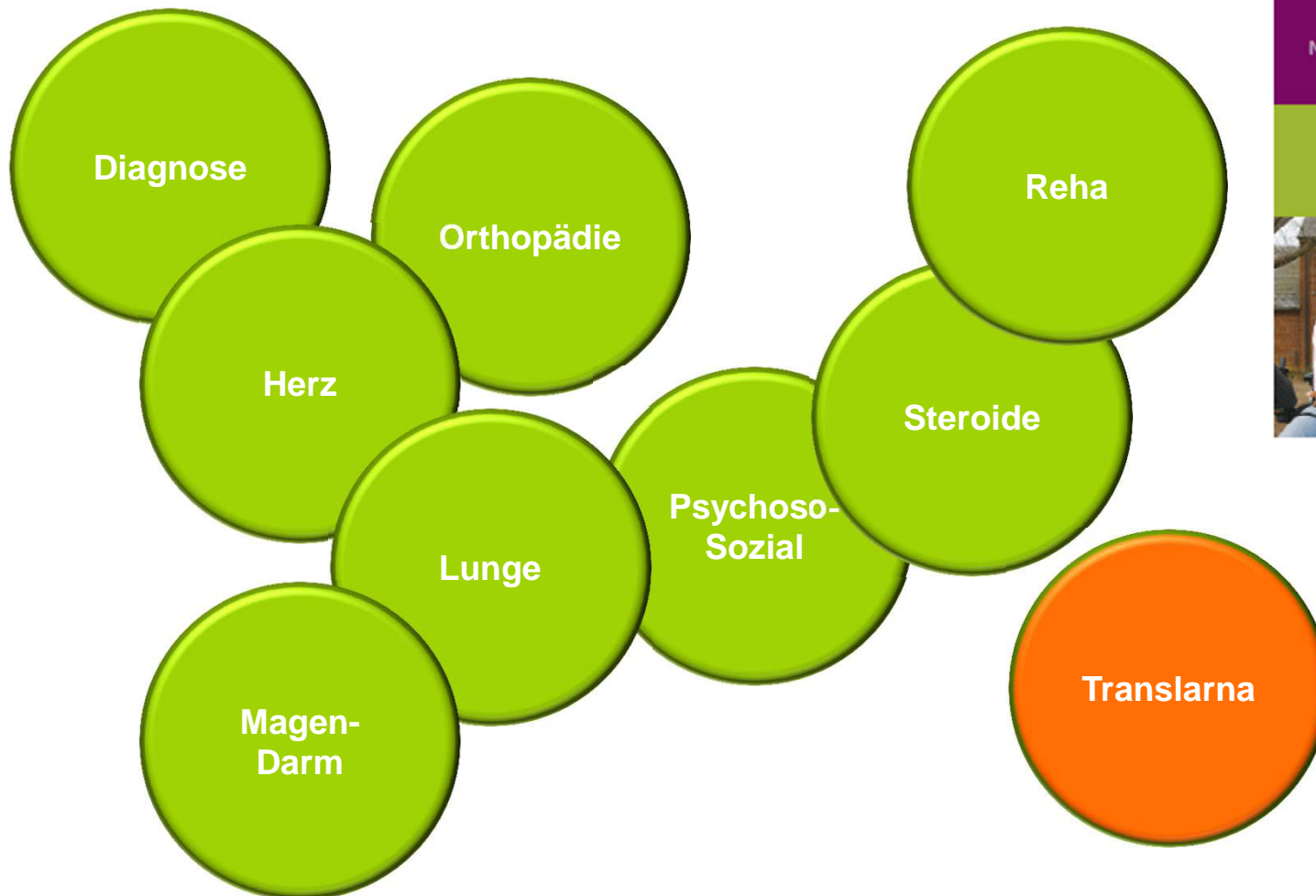
Duchenne Muskeldystrophie (DMD) ist eine genetisch bedingte und fortschreitende Muskelerkrankung des Kindesalters

- DMD ist die häufigste und schwerste Form der Muskeldystrophien.
- Wir schätzen, dass es in Deutschland etwa 1.500 – 2.000 DMD Patienten gibt.
- Es wird die Bewegungs-, Lungen- und Herzmuskulatur in Mitleidenschaft gezogen .
- Bisher gab es keine zugelassene Therapie, die die Ursache der DMD Erkrankung behandeln konnte.



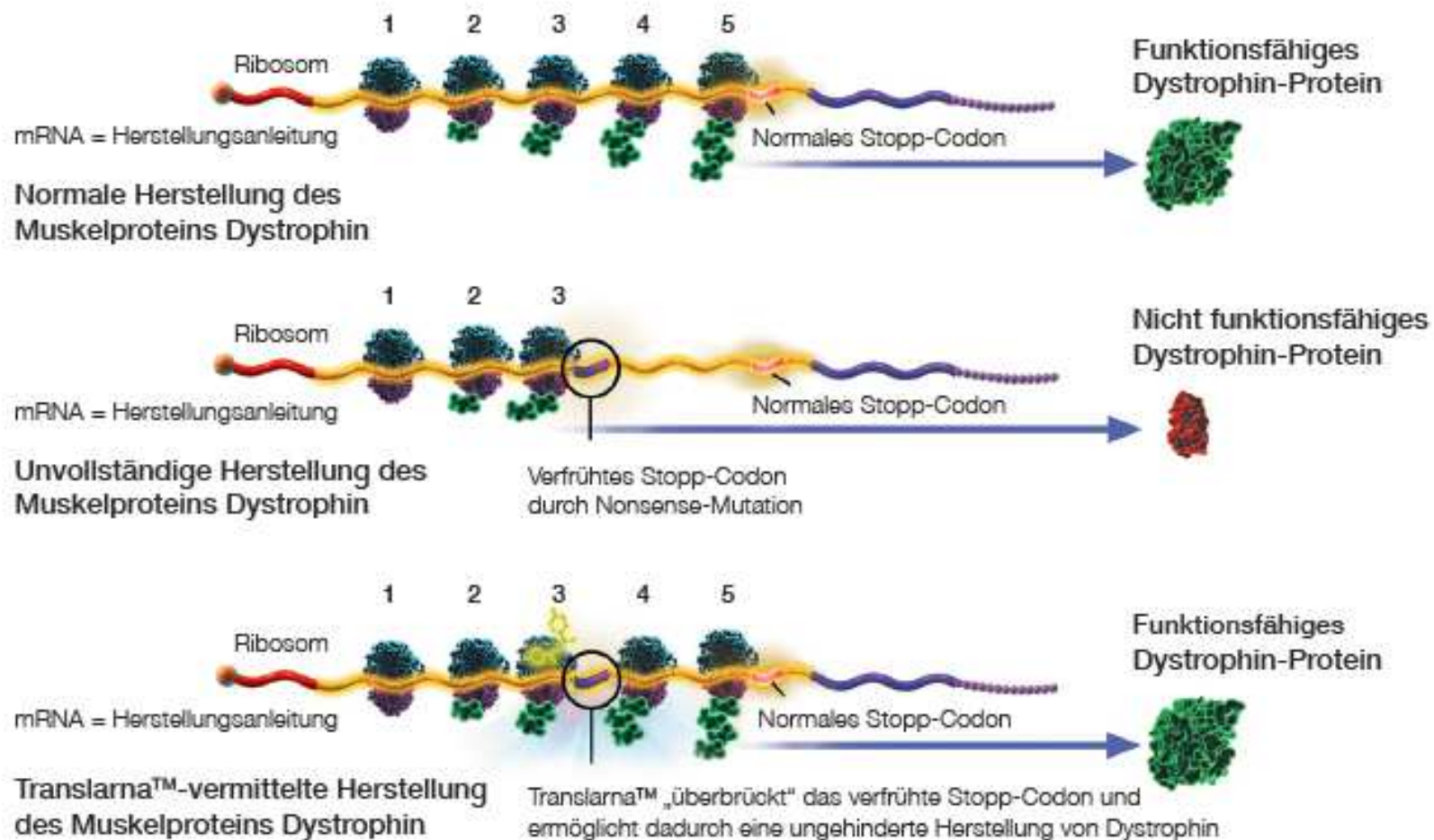
Eine wirkungsvolle Therapie sollte die Produktion von **DYSTROPHIN** ermöglichen, mit dem Ziel den Verlauf der Erkrankung zu verlangsamen

Translarna ist ein neuer Baustein im Behandlungskonzept der DMD



Translarna ermöglicht die DYSTROPHIN Produktion

Wirkmechanismus von Translarna™ bei der Herstellung des Muskelproteins Dystrophin



Translarna ermöglicht die DYSTROPHIN Produktion

Wie wirkt DYSTROPHIN?

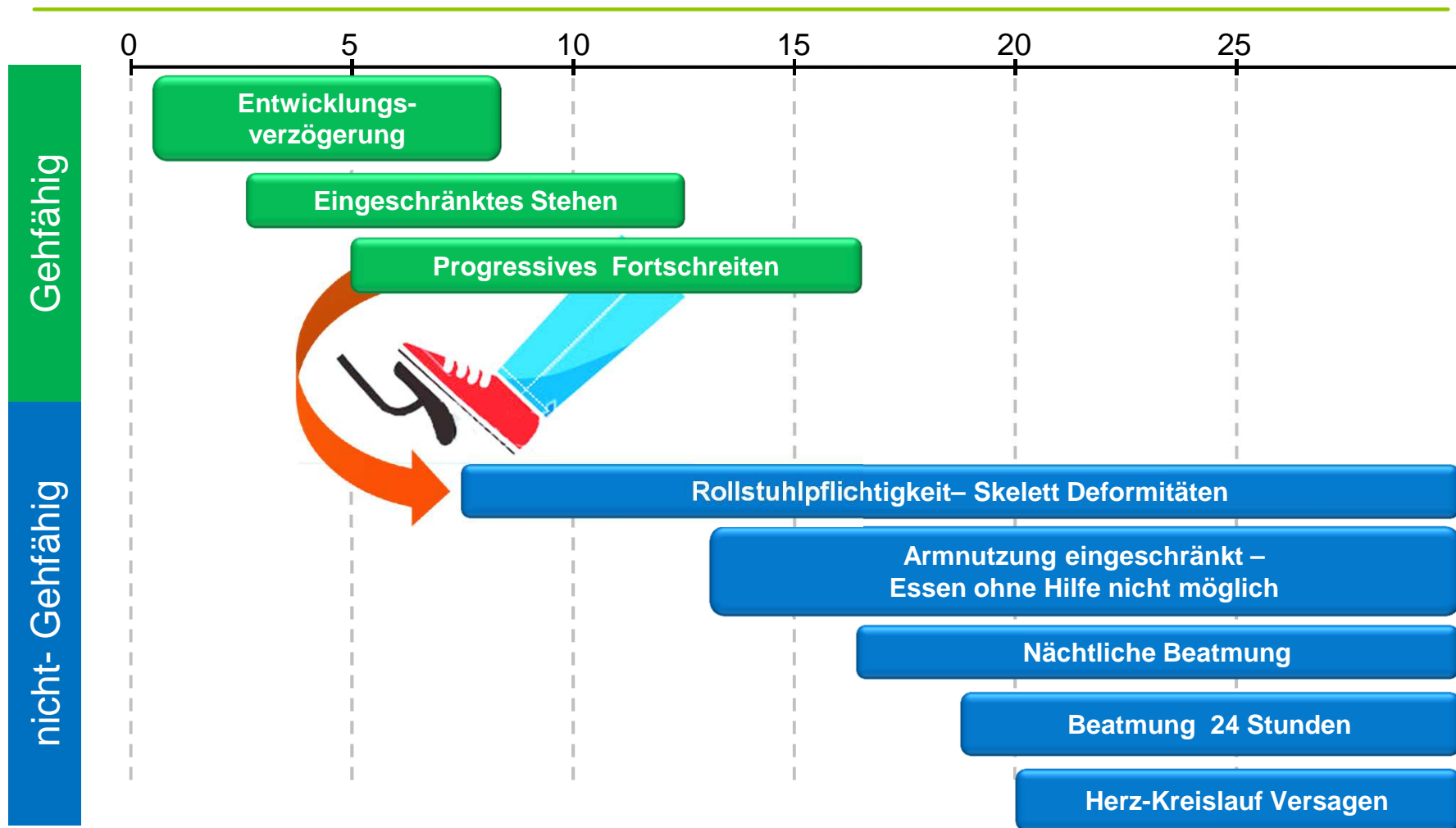
- Wie ein Stossdämpfer

Es “federt” die ständige Belastung ab und vermindert dadurch weitere Schädigung der Muskulatur

- Deshalb sollte im Rahmen der zugelassenen Indikation der Einsatz frühestmöglich überlegt werden um weiterer Schädigung der Muskeln vorzubeugen



Ziel der Translarna Behandlung ist die Verlangsamung der Progression



Europaweite Zulassung von Translarna am 31. Juli 2014

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Text size: A A A Site-wide search GO

Search document library

Follow us: [Social Media Icons]

Home Find medicine Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

Home Find medicine Human medicines

Translarna

ataluren

Email Print Help Share

About Authorisation details Product information Assessment history

<< Previous tab Next tab >>

Product details

Name	Translarna
Agency product number	EMEA/H/C/002720
Active substance	ataluren
International non-proprietary name (INN) or common name	ataluren
Therapeutic area	Muscular Dystrophy, Duchenne
Anatomical therapeutic chemical (ATC) code	

AUTHORISED
This medicine is approved for use in the European Union

Translarna RSS feed

News

- European Medicines Agency recommends 39 medicines for human use for marketing authorisation in first half of 2014 (10/07/2014)
- Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 19-22 May 2014 (23/05/2014)
- European Medicines Agency recommends first-in-class medicine for treatment of

Voraussetzung

- DMD
- Nonsense-Mutation
- Gehfähigkeit
- Ab 5 Jahre

Ihre Fragen

- Zulassung
- Diagnostik
- Wirkung
- Gehfähigkeit
- Alter
- Kortison
- Sicherheit
- Erstattung
- Anwendung

Eine Auswahl der Fragen kann heute „live“ beantwortet werden – weitere Fragen werden schriftlich beantwortet und können auf der Aktion Benni und Co Website eingesehen werden



32 Fragen

Wir haben gehört, dass die Behörden das Produkt schneller zugelassen haben – warum?

- Die EMA kann grundsätzlich eine vorgezogene Zulassung aussprechen, wenn ein weiteres Zuwarten für die Patienten von Nachteil sein kann.
- **Diese Kriterien trafen bei Translarna zu, da....**
 - ...es sich um eine schwerwiegende Erkrankung handelt.
 - ...es keine spezifische (zugelassene) Therapie gibt.
- Die Behörden haben damit auch Ihrer Überzeugung Ausdruck verliehen, dass das neue Medikament Patienten so schnell wie möglich zur Verfügung gestellt werden sollte.
- Sie haben dies in einer eigenständigen Publikation nochmals ausführlich erklärt und begründet.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 25 (2015) 5–13

Special report



www.elsevier.com/locate/nmd

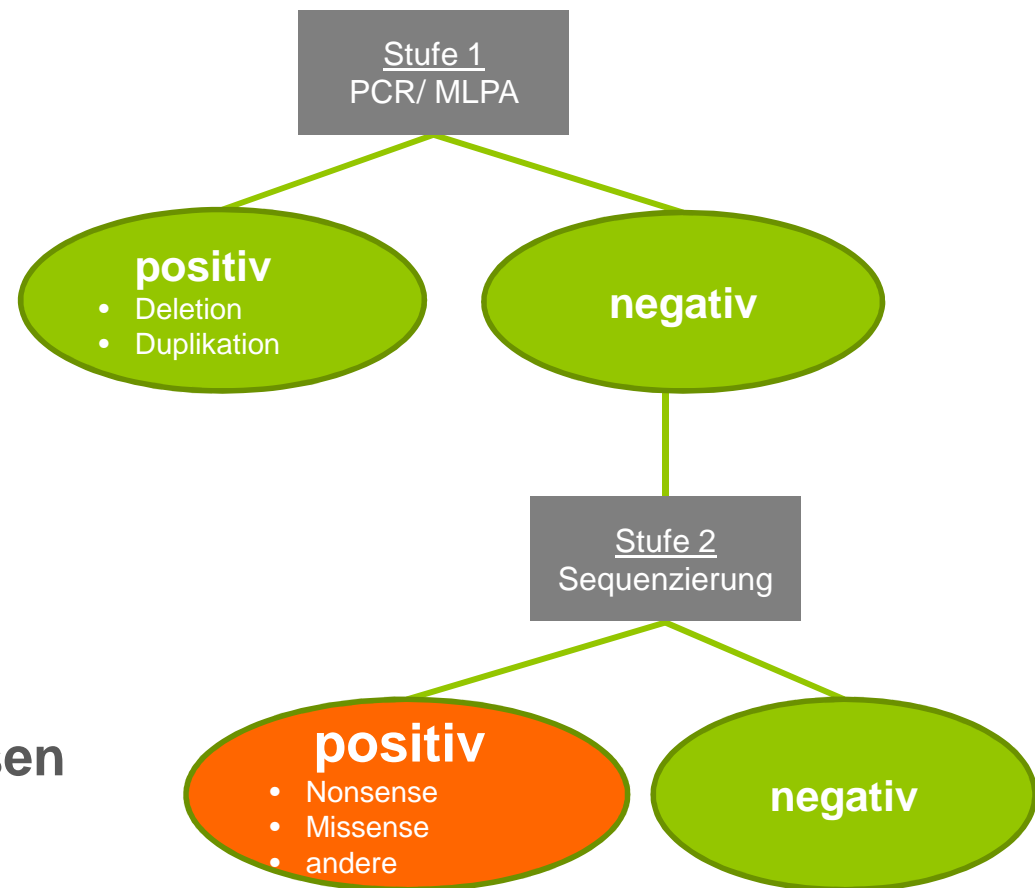
European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene
 Manuel Haas ^{a,*}, Viktor Vlcek ^a, Pavel Balabanov ^a, Tomas Salmonson ^b, Serge Bakchine ^c,
 Greg Markey ^d, Martina Weise ^e, Gabriele Schlosser-Weber ^e, Henning Brohmann ^e,
 Concepcion Prieto Yerro ^f, Macarena Rodriguez Mendizabal ^f, Violeta Stoyanova-Beninska ^g,
 Hans L. Hillege ^h

Wir haben gehört, dass das Produkt noch gar keine „richtige“ Zulassung hat?

- Translarna ist in allen EU Ländern **seit dem 31. Juli 2014 zugelassen.**
 - Die Zulassung wurde von der „EMA“, einer unabhängigen und der hierfür zuständigen EU Behörde zur Prüfung von Medikamenten ausgesprochen.
 - Wie bei allen Zulassungen durchlief die Behörde auch bei Translarna einen rigorosen Prozess um die Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen.
 - Die „Wirksamkeits-Sicherheits Balance“ fiel positiv aus.
 - Die Zulassung wurde an die Bedingung geknüpft (deshalb „bedingte“ Zulassung), dass bestätigende Daten aus einer weiteren Studie bei 220 Patienten (ACT DMD) nachgereicht werden.
-

Soweit wir wissen, ist unser Kind bisher nicht genetisch untersucht worden (bzw. wir wissen gar nicht richtig, was bei der Untersuchung herausgekommen ist). Was müssen wir tun?

- Bitte klären Sie mit dem behandelnden Arzt, welche genetischen Untersuchungen bisher durchgeführt wurden:
 - Keine
 - Stufe 1
 - Stufe 2
- Gegebenenfalls bitten Sie den behandelnden Arzt die Untersuchungen **zu veranlassen** oder **zu komplettieren**.



Unser Kind ist genetisch untersucht worden. Dann bekommen wir die Therapie doch ... oder nicht?

Der zugrundeliegende Wirkmechanismus und die bisher gemachten Studien definieren sehr genau, welche DMD Patienten für die Translarna Therapie in Frage kommen

- **Diagnostische Voraussetzungen:** Durch genetische Untersuchung (Dystrophin „Gensequenzierung“) muss eine zugrundeliegende Nonsense-Mutation nachgewiesen sein
 - **Klinische Voraussetzung:** Der Patient muss „gehfähig“ und mindestens 5 Jahre alt sein
-

Kommt Ataluren auch bei einer Deletion von 20 Basen (c.4851_4870del20 bp) im Exon 35 zur Anwendung?

- Leider Nein
- Translarna kann **nur bei Nonsense Mutationen wirken**, bei denen ein frühzeitiger Stopp im Ablesemodus auftritt und zum Abbruch der Proteinsynthese für Dystrophin führt.
- Diese Mutation umfasst nur eine Base.
- Die Kennzeichnung des Befundes weist in der Regel darauf hin wie in diesem Beispiel:



Habe Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener. Könnte man bei dieser Art der Muskeldystrophie auch eine Nonsense-Mutation nachweisen?

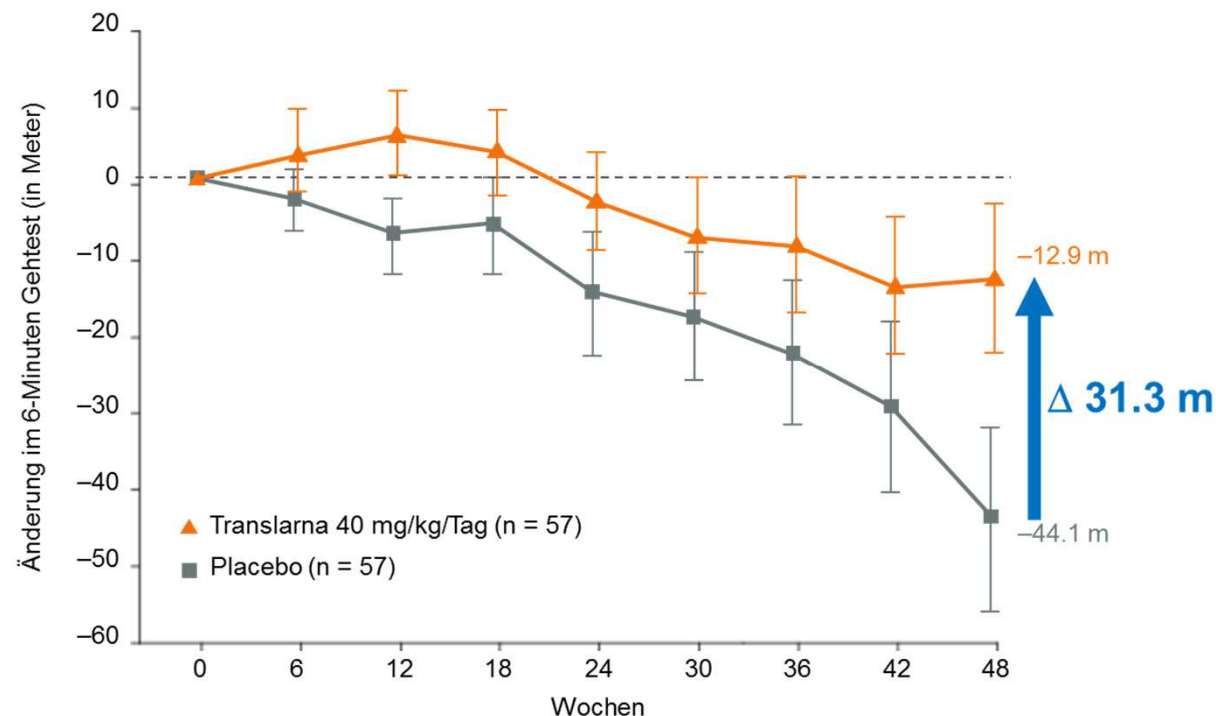
- Ja
- Auch bei der Becker-Kiener Verlaufsform kommen **Nonsense-Mutationen** vor.
- Trotz dieser Mutation ist eine gewisse Restmenge von Dystrophin im Körper vorhanden, wodurch es zu einem langsameren Verlauf der Erkrankung kommt.

Wo kann man den genetischen Befund erneut prüfen lassen und wie sicher sind die Aussagen?

- Viele genetische Labore haben Erfahrung mit der genetischen Sicherung bei Muskelerkrankungen und speziell für DMD.
 - Über die Sicherheit, dass der Befund korrekt ist, kann man schwer urteilen. Dies sollte einem akkreditierten Labor vorbehalten sein.
 - Über das **TREAT-NMD Register** (www.md-net.org) können Sie Beratung erhalten bzw. Befunde erneut prüfen lassen.
-

Kann mein Kind dann länger laufen?

- Im Durchschnitt verloren die Translarna Patienten in der Zulassungsstudie deutlich weniger Gehfähigkeit (gemessen in „Meter“ im 6-Minuten Gehstest) als die Patienten die ein Scheinmedikament (Plazebo) erhielten.



30 Meter Gehstreckenunterschied hört sich nicht nach viel an?

- 30 Meter war der Gehstreckenunterschied in 48 Wochen (Dauer der Studie). Dies hat große Bedeutung für den **weitem Verlauf** der Erkrankung:
 - Der Verlust der Gehfähigkeit von DMD Patienten ist eng mit einer rapiden Verschlechterung von Fähigkeiten verbunden, die typischerweise **voraussagend** für den weiteren Krankheitsverlauf sind. Dazu zählen die Beweglichkeit der oberen Extremitäten, die selbständige Nahrungsaufnahme sowie die Notwendigkeit zur Beatmung.
 - 30 Meter Gehstreckenunterschied haben einen bedeutsamen Einfluss auf die **Lebensqualität**.
 - 30 Meter Gehstreckenunterschied können **ganz praktisch** bedeuten, ob Ihr Kind noch selbständig vom Parkplatz zur Schule gehen, mit dem Bus fahren oder zur Toilette gehen kann ...
-

Wie schnell sehen wir eine Änderung?

Einzelbeobachtungen

- Einzelne Patienten und auch Angehörige selbst berichteten bereits nach einem Zeitraum von 2 Wochen eine positive Wirkung bemerkt zu haben.

Kontrollierte Beobachtungen

- In den Studien konnte man bereits nach ca. 12 Wochen messbare Veränderungen (Unterschied auf die Gehstrecke bezogen) nachweisen.
 - Innerhalb der klinischen Zulassungsstudie ließ sich am Ende der Studie nach 48 Wochen (11 Monate) ein Unterschied (auf die Gehstrecke bezogen) von durchschnittlich 31 Metern nachweisen.
-

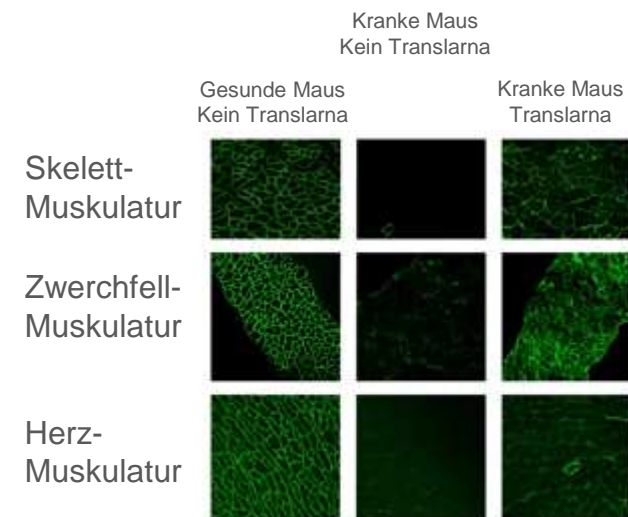
Stärkt es das Herz und die Lunge?

- **Direkte** Messungen der Lungenfunktion oder Herzfunktion sind im Rahmen der Zulassungsstudie nicht durchgeführt worden
- **Indirekt** spiegelt die Messung bzw. Stabilisierung des primären Endpunktes der Studie (Gehfähigkeit gemessen im 6-Minuten-Gehtest) viele Körperfunktionen wieder wie:
 - Kraft der Skelettmuskulatur
 - Biomechanische Vorgänge wie das Gangbild
 - Ausdauer



Mein Kind ist nicht mehr gehfähig. Macht eine Therapie mit Translarna dann keinen Sinn mehr? Was kann ich tun?

- Translarna ist zugelassen für gehfähige DMD-Patienten (mit nachgewiesener Nonsense-Mutation) ab 5 Jahre.
- Ein Einsatz auch bei nicht gehfähigen Patienten könnte theoretisch durchaus Sinn machen, da in experimentellen Untersuchungen bei Mäusen die Wirksamkeit
 - nicht nur an der **Bewegungs- (Skelett) Muskulatur**
 - sondern auch an der **Atem- (Zwerchfell) und Herzmuskulatur** gezeigt werden konnte.



- Es liegen dazu aber noch keine klinischen Daten beim Menschen vor.

Unser Sohn kann nur noch Schritte laufen und sitzt schon häufig im Rollstuhl. Unser Arzt hat uns gesagt, dass das Medikament für ihn nichts mehr bringt. Ist das so?

- Translarna ist zugelassen für gehfähige DMD-Patienten (mit nachgewiesener Nonsense-Mutation) ab 5 Jahre
- Gehfähigkeit ist nicht klar definiert und – Arzt und Patient müssen/ können dies in so fern der individuellen Situation anpassen
- In der Zulassungsstudie konnte bei Patienten mit
 - schon mehr ausgeprägter Symptomatik
 - schon deutlich reduzierter Gehfähigkeit bei Studienbeginn... ein noch größerer Nutzen (bis zu **68 Meter Unterschied** zum Scheinmedikament innerhalb von 48 Wochen) gezeigt werden

Wird es bald auch eine Zulassung für Erwachsene mit DMD, nicht mehr gehfähig, geben?

- Üblicherweise sind kontrollierte klinische Studiendaten die Voraussetzung für eine Zulassung.
 - Der Hersteller ist dabei, Daten aus **Extensionsstudien** zu analysieren, die nicht-gehfähige Patienten mit eingeschlossen haben.
 - Der Hersteller wird dann den **Dialog mit den Behörden** suchen – gegebenenfalls werden zusätzliche Studien gefordert.
-

Mein Kind ist 4 Jahre und mit DMD diagnostiziert, wir würden ein Jahr verlieren, wenn die Therapie erst mit 5 Jahren beginnt

- Translarna ist zugelassen für gehfähige DMD-Patienten (mit nachgewiesener Nonsense-Mutation) ab 5 Jahre.
 - Theoretisch könnte ein frühestmöglicher Einsatz sehr viel Sinn machen – es liegen noch keine klinischen Daten zu jüngeren Patienten vor.
 - Im begründeten Einzelfall und in Absprache mit dem behandelnden Arzt kann eine **Vorabanfrage bei der Krankenkasse** Sinn machen.
 - In der Zwischenzeit können Sie Ihr Kind bereits auf die Therapie mit Translarna vorbereiten (Aufklärung, Untersuchungen), damit keine Zeit verloren geht, wenn Ihr Kind 5 Jahre alt geworden ist.
-

Kann mein Kind das Kortison absetzen oder reduzieren, wenn es die neue Therapie einnimmt?

- Es gibt Hinweise, dass sich die Kortisontherapie mit der Translarnatherapie ergänzt bzw. eine **synergistische** Wirkung hat.
 - Es liegen dazu (zur Kortison Dosisreduktion oder Kortison Absetzung) keine Daten aus der Zulassungsstudie vor.
 - Diese Frage sollte individuell und mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.
-

Muss das neue Medikament zusammen mit Kortison genommen werden?

- **Nein.** Die Packungsbeilage sieht eine gleichzeitige Einnahme von Kortison nicht zwingend vor.
 - **Allerdings:** Kortison stellt heute eine etablierte/anerkannte Therapie in der Behandlung der DMD dar.
 - Kortison und Translarna haben unterschiedliche Wirkmechanismen.
 - Patienten, die in der Zulassungsstudie **Kortison UND Translarna** erhielten, zeigten die besten Ergebnisse.
-

Welche Unverträglichkeiten sind zu erwarten?

- In der Zulassungsstudie über 48 Wochen wurde Translarna generell gut vertragen.
- Ernste Nebenwirkungen beruhten auf der Grunderkrankung selbst.
- **Es gab kaum Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen zwischen dem Scheinmedikament (Plazebo) und Translarna.**
- Kein Patient hat die Studie wegen Nebenwirkungen abgebrochen.
- Einnahmewilligkeit lag sehr hoch und betrug > 97 %.

Häufigste Nebenwirkungen

(in der Phase IIb Zulassungsstudie, 40 mg/ kg/ Tag)

Kopfschmerzen

Übelkeit

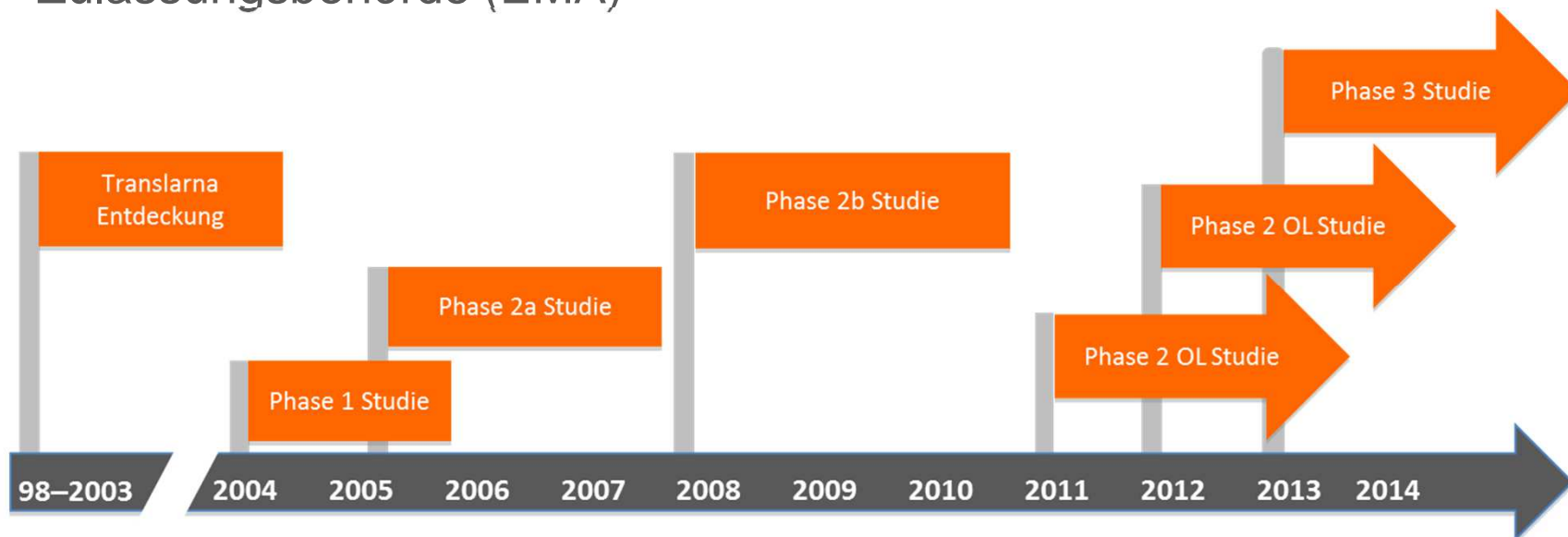
Erbrechen

Hat Translarna ähnliche Nebenwirkungen oder verstärkt es die Nebenwirkungen von Kortison?

- Kortison und Translarna haben unterschiedliche Wirkmechanismen.
- **Das Nebenwirkungsprofil von Kortison und Translarna unterscheidet sich.**
- In der Zulassungsstudie behielten alle mit Kortison eingestellten Patienten dies als Basistherapie bei ohne dass eine Veränderung der Nebenwirkungen (bei gleichzeitiger Translarna Gabe) beobachtet wurden.

Kann Translarna Schäden verursachen, von denen man heute noch gar nichts weiß?

- 16 Jahre Erfahrung mit ataluren (Translarna)
- **Weltweit bisher > 750 Probanden und Patienten behandelt**
- Einzelne Patienten erhalten Translarna seit mehr als 4 Jahren
- Zahlreichen experimentellen Modellen untersucht
- Umfassende Analyse aller Daten durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA)

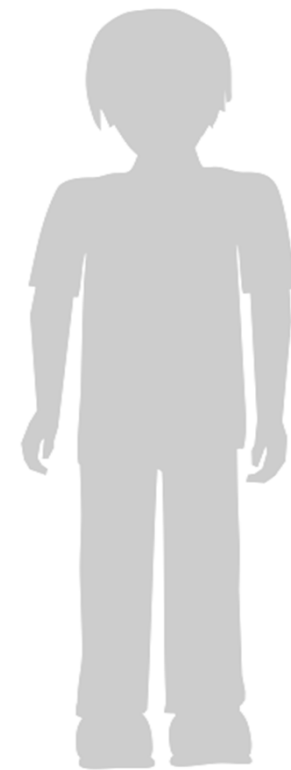


Wir haben gehört, es soll sehr teuer sein. Warum?

- Der Preis für Translarna ist vergleichbar mit dem anderer Medikamente für seltene (oder besonders seltene) Erkrankungen.
 - Der Aufwand für Forschung, Entwicklung, Studien und Sicherheit ist allerdings genauso aufwendig und kostspielig wie für die sog. „Volkskrankheiten“.
 - Das Unternehmen hat insofern nur die Möglichkeit die **Kosten auf vergleichsweise wenige Patienten umzulegen** – was die Kosten pro Patient vergleichsweise (sehr) hoch macht.
 - ... wäre dies nicht der Fall, gäbe es auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen keine Entwicklungen mehr und niemand, der das hohe Entwicklungsrisiko für innovative Produkte auf sich nehmen könnte.
-

Zahlen die Krankenkassen das Medikament überhaupt?

- **Ja (gesetzliche und private Krankenkassen)**
- Translarna ist voll erstattungsfähig innerhalb der zugelassenen Indikation:
 - Duchenne-Muskeldystrophie
 - Nachgewiesene Nonsense-Mutation
 - Mindestens 5 Jahre alt
 - Gehfähig
- Es kommen keine Kosten auf Sie zu.



Wenn mein Kind während der Therapie seine Gehfähigkeit verliert – was passiert dann? Beahlt die Krankenkasse dann einfach nicht mehr?

- Translarna ist aufgrund der Datenlage von den Behörden für gehfähige Patienten zugelassen worden.
- Die Packungsbeilage gibt keinerlei Hinweise, dass das Produkt abzusetzen ist, wenn der Patient seine Gehfähigkeit verliert – im Gegenteil, es wird sogar explizit darauf hingewiesen, dass **keine Dosisanpassung nötig ist, wenn der Patient seine Gehfähigkeit verliert.**
- Hier gibt es **Abklärungsbedarf** für Ärzte, Firma und Krankenkassen.
- Im Einzelfall empfehlen wir, dass Sie (und Ihr Arzt) frühzeitig den Dialog mit Ihrer Krankenkasse suchen.

Kann ich auf dem Klageweg die Erstattung für unseren nicht mehr gehfähigen (noch nicht 5 Jahre alten) Sohn erstreiten?

- Translarna ist aufgrund der Datenlage von den Behörden für gehfähige nmDMD Patienten ab einem Alter von 5 Jahren zugelassen worden
 - Soweit **zulassungstechnische** und **heilmittelwerberechtliche** Rahmenbedingungen es zulassen, ist auch der Hersteller dabei diese Fragen bei Behörden und Versicherungen anzusprechen
 - Im Einzelfall empfehlen wir, dass Sie (und Ihr Arzt) frühzeitig den Dialog mit Ihrer Krankenkasse suchen
-

Apotheken wollen nicht in Vorkasse treten. Wer hilft?

- Die Apotheke könnte mit PTC Therapeutics Germany GmbH (www.ptcbio.de) Kontakt aufnehmen
- Meist müssen die Apotheken **gar nicht in Vorkasse** gehen, da die Apotheke erst das Geld von
 - der Privatkrankenkasse
 - der Apothekenverrechnungsstelle (bei gesetzlich Versicherten)... erhält und erst danach dem pharmazeutischen Hersteller das Geld überweist.

Muss auch eine private Krankenkasse das Medikament bezahlen?

- **Ja, innerhalb der zugelassenen Indikation.** Es kann im Einzelfall sein, dass die Versicherungen noch eine gesonderte Begründung des Arztes haben wollen. Es kann empfehlenswert sein, die Versicherung davon in Kenntnis zu setzen, schon allein um die direkte Bezahlung mit der Apotheke zu regeln.

Bei Privatkrankenkassen - wer hilft mit der Vorauszahlung oder gilt das nicht in diesem Fall?

- Es gibt die Möglichkeit, dass die Privatkrankenkasse das Geld für das Medikament direkt an die Apotheke bezahlt, so dass **der Patient nicht in Vorleistung gehen muss.** Es kann empfehlenswert sein, vorab mit Ihrer Krankenkasse Kontakt aufzunehmen, die Apotheke zu benennen und parallel dazu auch die Apotheke zu informieren.

Wie ist der Prozess bei Privatkrankenkassen - muss man erst eine Genehmigung haben?

- Ein Privatrezept von einem Arzt muss vorliegen.

Wie ist die Erstattung in Österreich?

- Translarna ist hier zugelassen und in Apotheken erhältlich. Für die Erstattung benötigt man eine **chefärztliche Bewilligung** von der Krankenkasse. Dazu muss der behandelnde Arzt einen Antrag bei der Krankenkasse stellen. Erste Anträge sind aktuell in Vorbereitung.

Gibt es Translarna in der Schweiz?

- Translarna ist hier noch nicht zugelassen (nicht EU). Die Zulassungsunterlagen sind aber **eingereicht bei Swissmedic und ein beschleunigtes Review** ist vorgesehen. In der Zwischenzeit können in begründeten Fällen Einzelanträge bei der jeweiligen kantonalen Invalidenversicherung gestellt werden.

Wie muss das Medikament eingenommen werden?

- **Dosierungsstärken**

- 125 mg
- 250 mg
- 1000 mg

- **Pro Packung**

- 30 Beutel (Granulat)

- **Dosierung (täglich)**

- morgens
- mittags
- abends



- **Anwendung**

- Granulat zum Schlucken
- Vanillegeschmack
- Wird in Milch, Joghurt oder kalter Flüssigkeit aufgelöst

Wie oft muss ich zum Arzt für Kontrollen?

- Die Therapie als solche ist sehr anwenderfreundlich (orale Therapie die zu Hause durchgeführt werden kann).
 - Die Therapie erfordert die Überwachung durch einen **DMD-Spezialisten** (meist Neuropädiater).
 - Die Therapie erfordert Kontrollbesuche alle 6 Monate (in der Neueinstellungsphase alle 3 Monate).
 - Individuell und bei begründetem Verdacht auch engmaschigere Kontrollen.
-

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

- Die heute präsentierten Folien werden Sie demnächst auf der Aktion Benni und Co Website finden.
 - Frage die wir heute aus Zeitgründen nicht beantworten konnten, werden ebenfalls an entsprechender Stelle auf der Aktion Benni und Co Webseite beantwortet werden.
 - Sie haben die Möglichkeit auch nach diesem Webinar noch Fragen an Aktion Benni und Co weiterzuleiten.
-