

# Wenn Erwartungen stärker sind als Daten: Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie

Übersetzt aus dem Englischen und redaktionell zusammengefasst (1)

Die Duchenne-Muskeldystrophie ist eine rezessiv X-chromosomal vererbte Erkrankung. Sie tritt daher in aller Regel nur beim männlichen Geschlecht auf. Als die häufigste Form der Muskeldystrophien erkrankt einer von 3500 neugeborenen männlichen Säuglingen daran. Während bei Gesunden das Dystrophin, ein Muskeleiweiß, zur Stabilisierung der Zellmembran von Muskelfasern dient, fehlt das Dystrophin als Folge des Gendefekts bei an Muskeldystrophie erkrankten Patienten. In ca. 13 % der Fälle beruht dieser Gendefekt auf einer sogenannten Non-Sense-Mutation; bei allen Formen der Duchenne-Muskeldystrophie führt das Fehlen des Dystrophins zu einem irreversiblen Untergang von Muskelfasern. Häufige Stürze und Schwierigkeiten beim Laufen sind erste Symptome im Kleinkindalter. Durch das Übergreifen auf Atemwegs- und Herzmuskulatur führt die Erkrankung im frühen Erwachsenenalter zum Tode. Zur medikamentösen Standardtherapie gehören Kortikosteroide, die den Krankheitsverlauf verzögern können, sowie ACE-Hemmer bei Befall der Herzmuskulatur.

Im Jahre 2014 erhielt ein Arzneimittel gegen eine Unterform der Duchenne-Muskeldystrophie (Patienten mit Non-Sense-Mutation) eine bedingte Zulassung der EU-Kommission. Die FDA hatte dagegen eine Zulassung abgelehnt. Das Arzneimittel sollte theoretisch ein Nonsense Codon in der mRNA übergehen und dadurch die vollständige Translation des Dystrophinproteins ermöglichen, sodass wieder funktionsfähiges Dystrophin entstehen kann.

In einem Artikel im BMJ EBM (1) berichtet eine Autorengruppe des Gesundheitsdienstes aus Navarra von dieser ungewöhnlichen regulatorischen Geschichte des Arzneimittels aus spanischer Sicht.

Die zulassungsrelevante Studie zu Ataluren (Studie 007, 2009) wurde doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt. Die an die Studie angeschlossenen Patienten hatten eine Duchenne-Muskeldystrophie mit Non-Sense-Mutation und waren in der Lage 75 m ohne Hilfe in 6 Minuten zu gehen. Der primäre Endpunkt bestand in der Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) nach 48 Wochen. An der Studie nahmen 174 Jungen im Alter zwischen 5 und 20 Jahren teil. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen im primären Endpunkt festgestellt werden. Dies galt auch für die Untergruppen mit mehr oder weniger als 350 m Gehdistanz. In einer Post-hoc-Analyse wurden im weiteren Verlauf neue Untergruppen gebildet. Dadurch erschien ein Effekt der Substanz für Patienten mit einer 6-MWD von mehr als 150 m möglich. Dem Komitee für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA reichte das für eine Zulassung nicht aus, sodass eine zweite Bestätigungsstudie gefordert wurde. Das CHMP sprach sich zudem gegen eine bedingte Zulassung des Medikamentes aus, da diese die Durchführung der Bestätigungsstudie behindern könnte. Dennoch wurde die bedingte Zulassung durch die EMA erteilt. Die Bestätigungsstudie (Studie 020) wurde 2015 abgeschlossen. Darin wurden 230 Patienten untersucht. Wiederum konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für das Arzneimittel festgestellt werden.

Zieschang, M.

Paulides, M.

## Literatur

- 1 Erviti J, Saiz LC, Gutiérrez-Valencia M. Ataluren for Duchenne: how politics and social pressure undermined evidence-based decisions. *BMJ Evid Based Med* 2025. doi: 10.1136/bmjebm-2025-113995.

2017 entschied das Gesundheitsministerium von Spanien, dass Ataluren nicht erstattet werden sollte. Aufgrund öffentlichen Drucks (Demonstrationen, Fernsehinterviews, Unterstützung durch Prominente usw.) beschlossen zahlreiche Regionen in Spanien, das Arzneimittel für betroffene Patienten durch den Import aus anderen europäischen Ländern verfügbar zu machen. Die EMA ordnete eine weitere Studie mit längerer Beobachtungsdauer über 72 Wochen und wiederum 6-MWD als primären Endpunkt an (Studie 041)). Fünfzehn Monate nach Beginn der Studie wurde der primäre Endpunkt geändert und durch die „Steigung der Veränderung der 6-MWD“ ersetzt – einen Parameter, dessen klinische Aussagekraft unklar ist. Trotzdem erbrachte auch diese Studie keinen Vorteil für die Anwendung von Ataluren. 2024 begann der erneute Evaluationsprozess für Ataluren bei der EMA, an dessen Ende im März 2025 der Entzug der bedingten Zulassung stand.

Ein Nutzen dieses Arzneimittels für Patienten konnte in Studien nie nachgewiesen werden. Dennoch wurde aufgrund des Orphan-Drug-Status dem Arzneimittel ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Bewertungsverfahren beim G-BA zugebilligt. In einem Dossier (2) des IQWiG wurde die Prävalenz der GKV-Patienten in Deutschland auf 34–42 Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet geschätzt. Ataluren wurde zum 1.4.2016 in Deutschland aus dem Vertrieb genommen. Die Jahrestherapiekosten betragen in Deutschland 169.474,85 € pro Patient. Diese Angaben beruhen auf Angaben des Pharmaherstellers, da der Schiedsspruch zu den Arzneimittelkosten nicht veröffentlicht werden durfte.

Elf Jahre lang war das Arzneimittel Ataluren im Europäischen Markt erhältlich. In Spanien entschieden politische Entscheidungsträger, das Arzneimittel dennoch Patienten zur Verfügung zu stellen, obwohl zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter klinischer Nutzen nachgewiesen werden konnte. Dabei wurden bei den Patienten Hoffnungen geweckt und erhebliche finanzielle Mittel vergeudet, die im Gesundheitswesen an anderer Stelle deutlich sinnvoller hätten eingesetzt werden können.

Der langwierige Verlauf des Zulassungs- und Bewertungsverfahrens bei der EMA weckt erhebliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit des „Orphan-Drug-Status“ von Arzneimitteln und insbesondere dem „Orphan-Privileg“ im AMNOG, wodurch bei Orphan Drugs automatisch ein Zusatznutzen, bis zur Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro, angenommen wird (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

### Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

2 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Ataluren – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 280; Auftrag G14-13; Version 1.0; Stand: 24.2.2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24\\_Ataluren\\_Bewertung-der-Therapie-kosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-727/2015-02-24_Ataluren_Bewertung-der-Therapie-kosten-und-Patientenzahlen-IQWiG.pdf).

Dr. med. Michael Zieschang  
AlicePark Nierenzentrum, Darmstadt

PD Dr. med. Marios Paulides  
Bundesärztekammer, Berlin