

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Lonafarnib (Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder  
progeroide Laminopathie, ab 12 Monaten)

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lonafarnib wie folgt ergänzt:**

## **Lonafarnib**

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2022):**

Behandlung von Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Progerin-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):**

- Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Lonafarnib 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 11 1. Halbsatz SGB V 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 des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Progerin-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Lonafarnib:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n. b.: nicht bewertbar		

### ProLon1 und ProLon2: Nicht-kontrollierte Phase 2-Studien

Relevante Teilpopulation: Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten der beiden Studien berücksichtigt, die zulassungskonform mit Lonafarnib als Monotherapie behandelt wurden.

### Mortalität

Endpunkt	Lonafarnib	
	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle		
ProLon1	29	1 (3,4)
ProLon2	35	4 (11,4)
a) Entspricht der Anzahl der eingeschlossenen Personen. Abkürzungen: N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis		

<sup>1</sup>Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 16. Januar 2023), sofern nicht anders indiziert.

### Morbidität

Endpunkt	Lonafarnib	
	N	Median (min; max)
Rate der Körpergewichtszunahme ( <i>ergänzend dargestellt</i> )		
<i>Jährliche Rate vor Therapiebeginn (kg)<sup>a) b)</sup></i>		
ProLon1	28 <sup>c)</sup>	0,49 (-0,55; 1,69)
ProLon2	22 <sup>c)</sup>	0,58 (-0,44; 2,21)
<i>Jährliche Rate zum Therapieende (kg)<sup>d)</sup></i>		
ProLon1	28 <sup>c)</sup>	0,42 (-0,78; 1,47)
ProLon2	22 <sup>c)</sup>	0,40 (-0,07; 0,72)
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<i>≥ 50%-Steigerung der jährlichen Rate</i>		
ProLon1	28 <sup>c)</sup>	11 (39)
ProLon2	22 <sup>c)</sup>	8 (23)
<p>a) Studie ProLon1: Berechnet anhand von Daten, die innerhalb des Jahres vor Studienbeginn erhoben wurden und geschätzt anhand der Steigung einer patientenindividuellen Kleinstquadratregression. Die Ausgangsrate der Gewichtszunahme (kg/Monat) wurde erfasst und durch Multiplikation mit 12 auf das Jahr umgerechnet.</p> <p>b) Studie ProLon2: Berechnet auf der Grundlage der im Vorjahr verfügbaren Gewichte im Abstand von mind. einem Monat für Personen, die alt genug waren, um sich nicht mehr auf einer eindeutigen Wachstumskurve zu befinden (3 Jahre oder älter). Jüngere Personen und solche ohne ausreichende Gewichtsanamnese wurden von der Analyse ausgeschlossen. Erweisen sich die Daten als nichtlinear, wurde die Rate anhand der Steigung der Sekantenlinie (Verbindung von erstem und letztem Datenpunkt) geschätzt.</p> <p>c) Es liegen von 28 Personen (100%) der Studie ProLon1 und von 22 Personen (63%) der Studie ProLon2 Daten zu Therapiebeginn und -ende vor.</p> <p>d) Geschätzt anhand der Steigung der patientenindividuellen Regression der kleinsten Quadrate. Erweisen sich die Daten als nichtlinear, wurde die Rate anhand der Steigung der Sekantenlinie (Verbindung von erstem und letztem Datenpunkt) geschätzt.</p> <p>Abkürzungen: N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis</p>		

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Lonafarnib	
	N <sup>b)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>		
ProLon1	28	28 (100)

Endpunkt	Lonafarnib	
	N <sup>b)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
ProLon2	35	34 (97)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>		
ProLon1	28	12 (43)
ProLon2	35	12 (34)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>		
ProLon1	28	16 (57)
ProLon2	35	13 (37)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>		
ProLon1	28	0
ProLon2	35	0
<b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term</b>		
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonie</b>		
ProLon1	28	-
ProLon2	35	2 (6)
<b>Herzerkrankungen, Myokardinfarkt</b>		
ProLon1	28	-
ProLon2	35	3 (9)
<b>Erkrankungen des Nervensystems, Zerebrale Ischämie</b>		
ProLon1	28	2 (7)
ProLon2	35	2 (6)
<p><sup>b)</sup> Entspricht allen Personen mit mindestens 1 Dosis Lonafarnib</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>		

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

Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit

Progerin-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation

ca. 5 bis 6 Patientinnen und 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 Zokinvy (Wirkstoff: Lonafarnib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zokinvy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zokinvy-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lonafarnib sollte nur durch Ärztinnen und Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit bestätigten Progerie-Syndromen oder Patienten mit seltenen genetischen metabolischen Syndromen haben.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

Patienten ab 12 Monaten mit Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lonafarnib	783 795,04 € - 1 880 566,63 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## **5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Lonafarnib eingesetzt werden können**

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Lonafarnib zur Behandlung des Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndroms oder progeroider Laminopathie eingesetzt werden können:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken