

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lonafarnib (Zokinvy) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Lonafarnib eingesetzt werden können	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

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 11 1. Halbs. 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 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 11 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. 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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lonafarnib am 15. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Lonafarnib zur 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 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden 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 16. Januar 2023 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 G22-35) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lonafarnib nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lonafarnib (Zokinvy) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lonafarnib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Studie 07-01-0007 (ProLon1)

ProLon1 ist eine offene, einarmige und monozentrische Phase-II-Studie, in der 28 Patientinnen und Patienten mit Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie bis zu 30 Monate Lonafarnib erhalten haben. Primärer Endpunkt war die Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahme um mindestens 50 % gegenüber der bei Studienbeginn dokumentierten Rate. Im Anschluss an ProLon1 konnten die Studienteilnehmenden in die Studie 09-06-0298 (Dreifachtherapie mit Lonafarnib, Pravastatin und Zoledronat) wechseln.

Die Studie wurde im Zeitraum Mai 2007 bis November 2009 im Boston Children's Hospital in den USA durchgeführt.

Studie 09-06-0298 (ProLon2)

ProLon2 ist eine offene, monozentrische Phase-II- Studie ohne Kontrollarm. In der Studie wurde eine Gruppe von Patientinnen und Patienten mit Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie mit einer Kombinationstherapie von Lonafarnib,

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Pravastatin und Zoledronat behandelt. In der 2. Gruppe wurden 35 Patientinnen und Patienten mit Lonafarnib als Monotherapie behandelt. Da die Dreifachtherapie der Gruppe 1 nicht fachinformationskonform ist, wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Gruppe 2 berücksichtigt. ProLon2 besteht aus einer einwöchigen Baseline-Phase und einer Behandlungsphase mit Lonafarnib von 24 Monaten, die um 12 Monate verlängert werden kann, für eine maximale Behandlungsdauer von 36 Monaten. In der Nachbeobachtungsphase werden die Testpersonen für 30 Tage weiter beobachtet. Primärer Endpunkt war die Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahme um mindestens 50 % gegenüber der bei Studienbeginn dokumentierten Rate. Im Anschluss an ProLon2 konnten die Studienteilnehmenden in die Studie 00017050 wechseln, in der zunächst eine Behandlung mit Lonafarnib und Everolimus erfolgte.

Die Studie ist laufend und wird seit März 2009 im Boston Children's Hospital in den USA durchgeführt.

Indirekter Vergleich

Neben den Interventionsstudien ProLon1 und ProLon2 legt der pharmazeutische Unternehmer eine weitere Studie mit Datenschnitt zum 1. Juni 2019 vor, in der mit Lonafarnib behandelte Patientinnen und Patienten mit HGPS mit unbehandelten Kontrollen auf Basis von Daten des „International Progeria Registry“ der Progeria Research Foundation (PRF) hinsichtlich des Überlebens verglichen werden. Es handelt sich um einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator und um post hoc spezifizierte Methoden und Auswertungen.

Für einen Einschluss in die natürliche Kontrollkohorte mussten die Patientinnen und Patienten im „International Progeria Registry“ identifiziert werden und durften zuvor nicht mit Lonafarnib behandelt worden sein. Das „International Progeria Registry“ speist sich aus Daten der internen Patientendatenbank der PRF sowie des internationalen Registers der PRF, für das Patientinnen und Patienten aus Fallstudien, aus Daten der Sunshine Foundation sowie über Web- und PubMed-Suchen ermittelt wurden. Nach Angabe des Studienberichts repräsentieren die Kohorten der behandelten und unbehandelten Personen mit natürlichem Verlauf die gesamte weltweite Population der bisher identifizierten Patientinnen und Patienten mit HGPS.

Einschlusskriterien für die natürliche Kontrollkohorte waren eine klinische und/oder genetische HGPS-Diagnose und ein bekanntes Geburts- und Sterbedatum oder, falls fehlend, das Alter zum Todeszeitpunkt oder ein bekannter Überlebensstatus zum 01.01.2018.

Insgesamt wurden 258 Personen mit HGPS identifiziert. Davon wurden 62 in den Studien ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelt und weitere 18 erhielten die Dreifachtherapie aus Studie 09-06-0198 und wurden nicht für die Kontrollpopulation berücksichtigt. Weiterhin erfolgte ein Ausschluss von 2 Personen, die für eine Reise nach Boston zu krank waren, und 3 weiterer Personen, die vor dem Alter des Behandlungsbeginns der jüngsten behandelten Person aus den Interventionsstudien verstarben, sodass ein Pool von 173 unbehandelten Personen für ein mögliches Matching zur Verfügung stand. Aus dem Pool der 173 unbehandelten Personen wurde eine zeitlich parallele Kohorte (kontemporäre Population) gebildet, bestehend aus 81 Personen, die nach 1991 geboren sind (frühestes Geburtsdatum einer behandelten Person aus den Studien ProLon1 und ProLon2).

Es liegen Daten für 2 Nachbeobachtungszeiträume vor. Eine Nachbeobachtung liegt bis 3 Jahre nach Therapiebeginn vor, wobei Personen nach 3 Jahren oder zum Zeitpunkt der Initiierung einer Folgetherapie in der Interventionsgruppe (Everolimus + Lonafarnib oder Lonafarnib + Pravastatin

+ Zoledronat) zensiert werden. Eine zweite Nachbeobachtung liegt zum Zeitpunkt des „letzten Kontakts“ vor, wobei auch Daten aus den Folgetherapien mit eingehen.

Für die Auswertungen wurde ein Matching-Verfahren angewendet, in dem jeder behandelten Person aus den Studien ProLon1 und ProLon2 eine unbehandelte Person zum Vergleich zugeordnet wurde. Das Geschlecht und der Kontinent des Wohnsitzes waren dabei die Matching-Variablen, um für ein mögliches Confounding zu kontrollieren.

Bei der primären Matching-Methode (Random Untreated Matching) wurden die behandelten Personen in einem ersten Schritt nach ihrem Alter bei Therapiebeginn sortiert. Absteigend nach dem Alter wurden jeder behandelten Person alle unbehandelten Personen, die dem Geschlecht und Kontinent der behandelten Person entsprachen und die zum entsprechenden Alter des Therapiebeginns der behandelten Person noch am Leben waren, als Kontrollpool gegenüber gestellt. Aus diesem Kontrollpool wurde zufällig eine unbehandelte Person als Matchingpartner ausgewählt, die dann nicht mehr als potentieller Matchingpartner für die verbleibenden behandelten Personen zur Verfügung stand.

Als Sensitivitätsanalysen wurden mehrere weitere Matching-Verfahren durchgeführt.

Unsicherheiten des indirekten Vergleiches

Vor dem Hintergrund der extremen Seltenheit der Erkrankung wird angenommen, dass das gewählte „International Progeria Registry“ den bestmöglichen bzw. einzigen Pool an Kontrollpersonen für den vorgelegten indirekten Vergleich darstellt.

Beim Vergleich zweier Kohorten ohne Brückenkomparator ist die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren notwendig, um eine bestmögliche Strukturgleichheit zu erreichen. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine Ergebnisse einer systematischen Suche und Bewertung von möglichen Confoundern vor. Die Auswahl von „Geschlecht“ und „Kontinent“ als Matching-Variablen basieren maßgeblich auf der Datenverfügbarkeit. Gemäß Angaben der EMA konnten in einer Literaturrecherche keine Confounder im Anwendungsgebiet HGPS identifiziert werden. Insbesondere unter Berücksichtigung der großen Varianz des Alters, in dem Todesfälle bei Personen mit HGPS auftreten können (2,6 - 27,4 Jahre basierend auf den Daten des Progerie-Registers), bleibt jedoch unklar, ob weitere bislang unbekannte prognostische Faktoren vorliegen, die nicht in den Studien bzw. bei den Kontrollpersonen erhoben wurden. Hinzu kommt, dass in den Auswertungen unter Einbezug der kontemporären Kohorte nur für das Kriterium „Geschlecht“ ein vollständiges Matching erzielt werden konnte.

Darüber hinaus liegen keine Angaben zu kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte, oder zu Begleitmedikationen und supportiven Therapien bei den Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe vor. Aufgrund der fehlenden Angaben bleibt unklar, ob hinsichtlich Krankheitscharakteristika oder der Erkrankungsschwere relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestehen. Mögliche Unterschiede in der supportiven oder symptombasierten Therapie (beispielsweise der Einsatz von Statinen oder die Behandlung von Schlaganfällen) können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, ebenso wie deren potentielle Auswirkungen auf die Mortalität der Patientinnen und Patienten.

Seitens des klinischen Experten wurde in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass keine der verwendeten Co-Therapien einen in Studien belegten Effekt auf die Überlebenszeit habe. Insbesondere vor dem Hintergrund der großen Varianz des Alters, in dem Todesfälle bei

Personen mit HGPS auftreten können, tragen die fehlenden Angaben zu supportiven oder symptom-basierten Therapien, sowie zu kardiovaskulären Ereignissen vorliegend jedoch zur Unsicherheit bei.

Weiterhin stellen die Post-hoc-Planung und -Durchführung der Auswertungen eine weitere Limitation dar und in den Ergebnissen fehlen teilweise wichtige, für eine abschließende Beurteilung erforderliche Informationen wie Zensierungsgründe oder Beobachtungszeiten. Bei der Auswertung zum „letzten Kontakt“ gehen auch Informationen ein, die während der Doppel- und Dreifachtherapie generiert werden und die Anzahl der Zensierungen ist geringer. Die Ergebnisse beinhalten allerdings auch mögliche Therapieeffekte dieser Folgetherapien.

Ein Selektionsbias ist vorliegend ebenfalls nicht auszuschließen, da auch unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der Interventionsstudien die genauen Gründe dafür unklar bleiben, weshalb bestimmte Patientinnen und Patienten aus dem „International Progeria Registry“ in die Interventionsstudien ProLon 1 und ProLon2 eingeschlossen wurden und andere in der unbehandelten, kontemporären Vergleichskohorte verblieben.

Im vorgelegten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zeigt sich zum Datenschnitt vom 1. Juni 2019 für die Gesamtmortalität für die 3-jährige Nachbeobachtungsperiode und der Nachbeobachtung bis zum letzten Kontakt ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert: 0,17 [0,06; 0,48], 0,0008 bzw. 0,23 [0,12; 0,45], < 0,0001) zugunsten von Lonafarnib gegenüber der kontemporären unbehandelten Kohorte.

Im Anschluss an die mündliche Anhörung reichte der pharmazeutische Unternehmer aktualisierte Daten der Kohortenstudie mit einem Datenschnitt vom 1. August 2021 nach, die im Zulassungsverfahren durch die EMA Berücksichtigung fanden. Im Vergleich zum Datenschnitt vom 1. Juni 2019 erfolgte eine Überarbeitung der Zensierungsregelung, sodass im Fall der Zensierung einer behandelten Person auch der unbehandelte Matchingpartner zensiert wurde und die Nachbeobachtungszeit vergleichbar ist.

In die aktualisierte Auswertung gehen mehr Todesfälle in der behandelten Gruppe und weniger Todesfälle aus der Kontrollpopulation in die Analysen ein. Für die Gesamtmortalität zeigt sich weiterhin für die 3-jährige Nachbeobachtungsperiode und der Nachbeobachtung bis zum letzten Kontakt ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert: 0,28 [0,11; 0,76], 0,0117 bzw. 0,28 [0,15; 0,52], < 0,0001) zugunsten von Lonafarnib gegenüber der kontemporären unbehandelten Kohorte.

Die beschriebenen grundlegenden Unsicherheiten des indirekten Vergleichs bleiben jedoch bestehen.

Zusammenfassend kann aufgrund der großen Unsicherheiten des vorgelegten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator nicht mit ausreichender Sicherheit darauf geschlossen werden, dass die gezeigten Effekte hinsichtlich der Mortalität nicht ausschließlich auf Verzerrungen zurückzuführen sind. In diesem Zusammenhang zeigt sich beispielsweise bei der Auswertung der gesamten Kontrollpopulation, einschließlich der Personen mit Geburtsjahr vor 1991, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator werden aufgrund der genannten großen Unsicherheiten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien ProLon1 und ProLon2 im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben.

In Studie ProLon1 trat ein Todesfall bei einem Kind mit klassischem HGPS im Alter von 9 Jahren auf und in der noch laufenden Studie ProLon2 ereigneten sich zum Auswertungszeitpunkt vom 04.02.2020 4 Todesfälle.

Eine Interpretation und Bewertung der Daten zur Mortalität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.

Für die Kategorie Mortalität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

Morbidität

Anthropometrische Parameter

Rate der Körpergewichtszunahme, Veränderung des BMI und Veränderung der Körpergröße

Kleinwuchs und schwere Gedeihstörungen in Verbindung mit einem verminderten Gewicht im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung sind wesentliche Krankheitscharakteristika von Progerien. Anthropometrische Maßzahlen, bzw. Abweichungen davon, werden daher als patientenrelevante Parameter im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen. Dabei werden Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Der primäre Endpunkt der Studien ProLon1 und ProLon2 war operationalisiert als das Erreichen einer Steigerung der jährlichen Rate der Körpergewichtszunahme um mindestens 50 % im Vergleich zum Studieneinschluss. Da in den vorliegenden Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers ausschließlich Absolutwerte (keine Normwerte) präsentiert werden, kann der Endpunkt mangels validen Vergleichs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Da es sich um den primären Endpunkt beider Studien handelt, wird die „Steigerung der jährlichen Rate der Gewichtszunahme um mindestens 50 %“ ergänzend im Beschluss dargestellt.

Für die Endpunkte „Veränderung des BMI“ und „Veränderung der Körpergröße“ wurden ebenfalls ausschließlich Absolutwerte im Gegensatz zu normwertbezogenen Werten (bspw. z-Werte) für die Veränderungen gegenüber Baseline vorgelegt. Da ein valider Vergleich fehlt, kann der Endpunkt für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

Für die Kategorie Morbidität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

Lebensqualität

Es wurden keine Ergebnisse zur Lebensqualität vorgelegt.

Nebenwirkungen

Die mediane Behandlungsdauer betrug 809 Tage in Studie ProLon1 und war mit 755 Tagen in Studie ProLon2 nur etwas kürzer. Zur Beobachtungsdauer liegen keine Angaben vor. Bei allen Personen traten in den Studienverläufen UE auf. Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 waren in beiden Studien verbreitet. Von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren 43 % in Studie ProLon1 und 34 % in Studie ProLon2 betroffen, wobei „Zerebrale Ischämie“ (7 %) in Studie ProLon1 und „Myokardinfarkt“ (11 %) in Studie ProLon2 die häufigsten Preferred Terms waren.

Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der UE auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückgeht. Auswertungen, in denen Aspekte der Grunderkrankung aus den UE herausgerechnet werden, liegen nicht vor. Zudem ist insbesondere für Studie ProLon2 aufgrund der relativ großen Abstände zwischen den telefonischen Kontaktaufnahmen unklar, ob eine vollständige Erfassung aller UE möglich war.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer als UE von besonderem Interesse spezifizierten Ereignisse werden nicht berücksichtigt, da sie post hoc und zudem nicht auf Forderung der Zulassungsbehörde definiert wurden.

Vor dem Hintergrund eines fehlenden validen Vergleichs, des geringen Stichprobenumfangs und den Einschränkungen bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsdaten hinsichtlich der Erfassung der Krankheitssymptomatik können für die Kategorie Nebenwirkungen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

Gesamtbewertung / Fazit

Für Lonafarnib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) oder progeroider Laminopathie liegen Ergebnisse der offenen, einarmigen Phase-II-Interventionsstudien ProLon1 und ProLon2 für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer eine weitere Studie vor, in der mit Lonafarnib behandelte Patientinnen und Patienten mit HGPS mit unbehandelten Kontrollen auf Basis von Daten des „International Progeria Registry“ der Progeria Research Foundation hinsichtlich des Überlebens verglichen werden. Es handelt sich um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator. Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.

Für die Kategorie Mortalität können aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

In der Kategorie Morbidität können für die Endpunkte „Rate der Körpergewichtszunahme“, „Veränderung des BMI“ und „Veränderung der Körpergröße“ ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden, da ausschließlich Absolutwerte im Gegensatz zu normwertbezogenen Werten (bspw. z-Werte) für die Veränderungen gegenüber Baseline vorgelegt wurden und ein valider Vergleich entsprechend fehlt.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine Ergebnisse vorgelegt.

Vor dem Hintergrund eines fehlenden validen Vergleichs, des geringen Stichprobenumfangs und den Einschränkungen bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsdaten hinsichtlich der Erfassung der Krankheitssymptomatik können für die Kategorie Nebenwirkungen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Insgesamt wird für Lonafarnib ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential der Studien ProLon1 und ProLon2 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Insgesamt kann daher nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Zokinvy“ mit dem Wirkstoff Lonafarnib. Zokinvy wurde als Orphan Drug unter „außergewöhnlichen Umständen“ zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Progerin-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation, zugelassen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Ergebnisse der offenen, einarmigen Phase-II-Interventionsstudien ProLon1 und ProLon2 für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer eine weitere Studie vor, in der mit Lonafarnib behandelte Patientinnen und Patienten mit HGPS mit unbehandelten Kontrollen auf Basis von Daten des „International Progeria Registry“ der Progeria Research Foundation hinsichtlich des Überlebens verglichen werden. Es handelt sich um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator. Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.

Für die Kategorie Mortalität können aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

In der Kategorie Morbidität können für die Endpunkte „Rate der Körpergewichtszunahme“, „Veränderung des BMI“ und „Veränderung der Körpergröße“ ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden, da ausschließlich Absolutwerte im Gegensatz zu normwertbezogenen Werten (bspw. z-Werte) für die Veränderungen gegenüber Baseline vorgelegt wurden und ein valider Vergleich entsprechend fehlt. In der Kategorie Lebensqualität wurden keine Ergebnisse vorgelegt. Vor dem Hintergrund eines fehlenden validen Vergleichs, des geringen Stichprobenumfangs und den Einschränkungen bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsdaten hinsichtlich der Erfassung der Krankheitssymptomatik können für die Kategorie Nebenwirkungen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden. Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Das Verzerrungspotential der Studien ProLon1 und ProLon2 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird für Lonafarnib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.

Die Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers ist nachvollziehbar und weitestgehend plausibel. Unsicherheiten bestehen u.a. aufgrund fehlender Angaben zur epidemiologischen Datenqualität der Berechnungsgrundlage (Angaben der Progeria Research Foundation). Zudem ist keine Eingrenzung auf das Alter der Patientinnen und Patienten und keine präzise Eingrenzung der progeroiden Laminopathie mit einer der entsprechenden Mutationen vorgenommen worden. Es bleibt unklar, ob diese Eingrenzungen Auswirkungen auf die berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulationen haben könnten.

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 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

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Februar 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit der Körperoberfläche wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Kinder im Alter von 12 Monaten wiegen durchschnittlich 9,69 kg bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 0,76 m.² Bei Erwachsenen betragen das durchschnittliche Körpergewicht 77,0 kg und die durchschnittliche Körpergröße 1,72 m.³ Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 0,44 m² bei Kindern im Alter von 12 Monaten und 1,9 m² bei Erwachsenen. Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels gibt nur bis zu einer Körperoberfläche von 1 m² konkrete Informationen dazu, wie Hartkapseln unterschiedlicher Wirkstärke zur Erreichung der Zieldosierung einzunehmen sind (Anzahl der Kapseln pro morgendliche und abendliche Dosis). Aus diesem Grund wird im Rahmen der Kostendarstellung als Obergrenze eine Körperoberfläche von 1 m² berücksichtigt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lonafarnib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0

Verbrauch:

² Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. [Zugriff: 23.09.2021]. URL:

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lonafarnib	Patienten mit einer KOF von 0,44 m ²				
	150 mg/m ² = 66 mg	2 x 150 mg/m ² = 1 x 75 mg + 1 x 50 mg	1 x 75 mg + 1 x 50 mg	365,0	365,0 x 75 mg + 365,0 x 50 mg
	Patienten mit einer KOF von 1 m ²				
	150 mg/m ² = 150 mg	2 x 150 mg/m ² = 2 x 150 mg	4 x 75 mg	365,0	1 460 x 75 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lonafarnib 50 mg	30 HKP	28 573,53 €	2,00 €	2 791,80 €	25 779,73 €
Lonafarnib 75 mg	30 HKP	42 831,48 €	2,00 €	4 187,70 €	38 641,78 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 30. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lonafarnib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Januar 2023 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 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 10. März 2023 vorgelegt.

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 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. März 2023 15. März 2023 22. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken