



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Lonafarnib

Vom 6. April 2023

Inhalt

| | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 4 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 15 |
| 4. | Verfahrensablauf | 15 |
| 5. | Beschluss | 17 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 24 |
| B. | Bewertungsverfahren..... | 28 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 28 |
| 2. | Bewertungsentscheidung | 28 |
| 2.1 | Nutzenbewertung | 28 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..... | 29 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 30 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 34 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 35 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 35 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 36 |
| 5.1 | Stellungnahme: EigerBio Europe Ltd. | 36 |
| 5.2 | Stellungnahme: Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt..... | 75 |
| 5.3 | Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V..... | 85 |
| D. | Anlagen | 90 |

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 90

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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

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, 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 Strukturegleichheit 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 unbekannt 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 symptom-basierten 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 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. 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-Taxe (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.

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/>

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:

| 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 (Apothekenabgabepreis) | 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



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B5) 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 22.05.2023 B3

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:⁴

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 ^{a)} | 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 | | |

⁴ 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)^{a) b)}</i> | | |
| ProLon1 | 28 ^{c)} | 0,49 (-0,55; 1,69) |
| ProLon2 | 22 ^{c)} | 0,58 (-0,44; 2,21) |
| <i>Jährliche Rate zum Therapieende (kg)^{d)}</i> | | |
| ProLon1 | 28 ^{c)} | 0,42 (-0,78; 1,47) |
| ProLon2 | 22 ^{c)} | 0,40 (-0,07; 0,72) |
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| <i>≥ 50%-Steigerung der jährlichen Rate</i> | | |
| ProLon1 | 28 ^{c)} | 11 (39) |
| ProLon2 | 22 ^{c)} | 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 ^{b)} | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | | |
| ProLon1 | 28 | 28 (100) |
| ProLon2 | 35 | 34 (97) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | |

| Endpunkt | Lonafarnib | |
|--|-----------------|---|
| | N ^{b)} | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| ProLon1 | 28 | 12 (43) |
| ProLon2 | 35 | 12 (34) |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | | |
| ProLon1 | 28 | 16 (57) |
| ProLon2 | 35 | 13 (37) |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | |
| ProLon1 | 28 | 0 |
| ProLon2 | 35 | 0 |
| SUE mit Inzidenz ≥ 5 %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonie | | |
| ProLon1 | 28 | - |
| ProLon2 | 35 | 2 (6) |
| Herzerkrankungen, Myokardinfarkt | | |
| ProLon1 | 28 | - |
| ProLon2 | 35 | 3 (9) |
| Erkrankungen des Nervensystems, Zerebrale Ischämie | | |
| ProLon1 | 28 | 2 (7) |
| ProLon2 | 35 | 2 (6) |
| <p>^{b)} 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

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 Patientinnen und 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:

Patientinnen und 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 Unternehmern. 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 veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 22. Mai 2023
BAnz AT 22.05.2023 B3
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

Lonafarnib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2022):

Behandlung von Patienten ab einem Alter von zwölf Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide 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 G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 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 zwölf Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide 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:¹

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



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 Lonafamib als Monotherapie behandelt wurden.

Mortalität

| Endpunkt | Lonafamib | |
|------------|----------------|---|
| | N ^a | 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

Morbidität

| Endpunkt | Lonafamib | |
|--|-----------------|---|
| | N | Median (min; max) |
| Rate der Körpergewichtszunahme (ergänzend dargestellt) | | |
| Jährliche Rate vor Therapiebeginn (kg) ^{a, b} | | |
| ProLon1 | 28 ^c | 0,49 (-0,55; 1,69) |
| ProLon2 | 22 ^c | 0,58 (-0,44; 2,21) |
| Jährliche Rate zum Therapieende (kg) ^d | | |
| ProLon1 | 28 ^c | 0,42 (-0,78; 1,47) |
| ProLon2 | 22 ^c | 0,40 (-0,07; 0,72) |
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |

≥ 50 %-Steigerung der jährlichen Rate

| | | |
|---------|-----------------|---------|
| ProLon1 | 28 ^c | 11 (39) |
| ProLon2 | 22 ^c | 8 (23) |

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.

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.

c Es liegen von 28 Personen (100 %) der Studie ProLon1 und von 22 Personen (63 %) der Studie ProLon2 Daten zu Therapiebeginn und -ende vor.



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. Abkürzungen: N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Lonafarnib | |
|--|----------------|---|
| | N ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | | |
| ProLon1 | 28 | 28 (100) |
| ProLon2 | 35 | 34 (97) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | |
| ProLon1 | 28 | 12 (43) |
| ProLon2 | 35 | 12 (34) |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | | |
| ProLon1 | 28 | 16 (57) |
| ProLon2 | 35 | 13 (37) |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | |
| ProLon1 | 28 | 0 |
| ProLon2 | 35 | 0 |
| SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonie | | |
| ProLon1 | 28 | – |
| ProLon2 | 35 | 2 (6) |
| Herzerkrankungen, Myokardinfarkt | | |
| ProLon1 | 28 | – |
| ProLon2 | 35 | 3 (9) |
| Erkrankungen des Nervensystems, Zerebrale Ischämie | | |
| ProLon1 | 28 | 2 (7) |
| ProLon2 | 35 | 2 (6) |

b Entspricht allen Personen mit mindestens 1 Dosis Lonafarnib

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.

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



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 Patientinnen und 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:

Patientinnen und 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-Steuer: 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 Unternehmern. 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 veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Lonafarnib zur Behandlung der Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide Laminopathie, ab 12 Monaten 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Lonafarnib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 10. März 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lonafarnib (Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide Laminop



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lonafarnib
- **Handelsname:** Zokinvy
- **Therapeutisches Gebiet:** Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide Laminopathie (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** EigerBio Europe Ltd.
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-870)

Modul 1

(PDF 363,26 kB)

Modul 2

(PDF 280,77 kB)

Modul 3A

(PDF 641,48 kB)

Modul 4A

(PDF 4,53 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2023 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/894/>

16.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lonafarnib (Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide Laminop:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 948,42 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 269,38 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2023
 - Mündliche Anhörung: 20.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossinummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.02.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lonafarnib - 2022-10-15-D-870*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 20.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossinummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lonafarnib (Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide Laminop
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20. Februar 2023 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lonafarnib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| EigerBio Europe Ltd. | 06.02.2023 |
| Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt Universitätsklinikum Klinik für Kinder- und Jugendmedizin | 04.02.2023 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 06.02.2023 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| EigerBio Europe Ltd. | | | | | | |
| Fr. Dr. Bacher | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Hr. Stindt | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Hr. Prof. Dr. Hipp | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Fr. Dr. Hipp | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Marquardt | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Hr. Bussilliat | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| | | | | | | |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: EigerBio Europe Ltd.

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| Datum | 06.02.2023 |
| Stellungnahme zu | Lonafarnib/Zokinvy® |
| Stellungnahme von | <i>EigerBio Europe Ltd.</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) und Progeroide Laminopathie (PL) sind extrem seltene, nicht heilbare und im frühen Alter tödlich verlaufende, genetische Erkrankungen. Ohne krankheitsspezifische Behandlung tritt der Tod der HGPS-Patientinnen und Patienten frühzeitig in einem durchschnittlichen Alter von 14,5 Jahren ein, meist in Folge von Komplikationen einer schweren Atherosklerose wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kongestiver Herzinsuffizienz (Gordon, 2019).</p> <p>Lonafarnib ist die erste zugelassene Therapie für die Behandlung des HGPS und spezifischer Typen der PL. Das EMA Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) entschied am 18.07.2022, dass der Orphan Drug-Status von Lonafarnib aufrecht zu erhalten ist. Insbesondere hob das COMP hervor, dass keine weitere krankheitsspezifische Behandlung des HGPS oder der PL in der EU zugelassen ist. Der Effekt supportiver oder symptombasierter Therapien auf die Mortalität bezeichnet das COMP als unbefriedigend: „No authorised products have been identified in the EU. Treatment of HGPS is directed toward the specific symptoms that are apparent in each individual. Medications used to treat HGPS include low-dose aspirin, statins, antihypertensives, anticoagulants, but these do not prevent early death to a satisfactorily extent.” (EMA, 2022a).</p> <p>Sowohl in der EU als auch in den USA wurde Lonafarnib ausschließlich aufgrund der Ergebnisse einer Kohortenstudie (Eiger, 2020) zugelassen, in der Lonafarnib Überlebensvorteile im Vergleich mit nicht mit Lonafarnib behandelten Patientinnen und Patienten mit HGPS oder PL</p> | <p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>zeigte. Folgerichtig bezeichnet die EMA nur diese Kohortenstudie als pivotal (EMA, 2022b; FDA, 2020).</p> <p>Nach § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV darf die Bewertung nach § 35a SGB V „den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht widersprechen“. (BJV, 2019).</p> | |
| <p>Die Zulassungsanträge für Lonafarnib im Anwendungsgebiet wurden am 09.03.2020 bei der European Medicines Agency (EMA) und am 20.03.2020 bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) eingereicht. Die FDA-Zulassung erfolgte bereits am 20.11.2020, die EU-Zulassung deutlich später am 18.07.2022 (FDA, 2020; EMA, 2022b).</p> <p>Tatsächlich hat die EMA alle Analysen und Dokumente, die im Laufe des US-amerikanischen Zulassungsprozesses erstellt wurden, gesichtet und bei ihrer Entscheidung berücksichtigt. Der in der Nutzenbewertung mehrfach referenzierte Integrated Review des Center for Drug Evaluation and Research (CDER) enthält somit keinen zulassungsrelevanten Aspekt, der nicht auch im EU-Zulassungsprozess von der EMA erwogen und in den mit dem Dossier eingereichten Dokumenten des Zulassungsverfahrens adressiert wurde. Daher ist ein Vergleich der Aussagen im CDER Integrated Review und dem EMA EPAR nicht sinnvoll, da der EPAR einen neueren Stand der Erkenntnisse widerspiegelt (EMA, 2022b).</p> | <p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>G-BA</p> <p>S. 8 Z. 4 ff.</p> <p>S. 24 Z. 7 ff.</p> <p>S. 34 Z. 18 ff.</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 1 der Nutzenbewertung wird die Relevanz der Kohortenstudie für die Nutzenbewertung verneint, gleichwohl richtig vermerkt, dass die Kohortenstudie gemäß EPAR die einzige pivotale Studie ist.</p> <p>Die Autoren zweifeln den Effekt von Lonafarnib auf die Mortalität bei betroffenen Patientinnen und Patienten an:</p> <p>„Aufgrund dieser Unsicherheiten kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht mit ausreichender Sicherheit darauf geschlossen werden, dass die gezeigten Effekte [auf die Mortalität; d. Verf.] nicht ausschließlich auf Verzerrungen, insbesondere einen Selektionsbias, zurückzuführen sind.“</p> <p>In Folge werden die in der Kohortenstudie gezeigten Effekte auf die Mortalität nicht berücksichtigt:</p> <p>„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.“</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Beim Vergleich zweier Kohorten ohne Brückenkompator 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</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Eine Interpretation und Bewertung der Daten zur Mortalität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich und der Effekt von Lonafarnib auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.“</p> <p>Es ist unstrittig und von der EMA und FDA ausgiebig thematisiert worden, dass die Kohortenstudie ein hohes Verzerrungspotenzial hat. Trotz der methodischen Limitationen kamen beide Zulassungsbehörden jedoch aufgrund umfangreicher Sensitivitätsanalysen zu dem Schluss, dass die Datenlage robust genug ist, Lonafarnib wegen des in der Kohortenstudie gezeigten Effekts auf die Mortalität zuzulassen (FDA, 2020; EMA, 2022b).</p> <p>Die Relevanz der Kohortenstudie und damit den dort gezeigten Effekt auf die Mortalität nicht anzuerkennen, stünde im Widerspruch zur zentralen, zulassungsbegründenden Aussage zur Wirksamkeit von Lonafarnib im Anwendungsgebiet. Nach § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV (BJV, 2019) darf die Bewertung nach § 35a SGB V den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, <u>Wirksamkeit</u> und Unbedenklichkeit nicht widersprechen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> | <p>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– 7,4 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.</p> <p>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 symptom-basierten Therapie (beispielsweise der Einsatz von Statinen oder die Behandlung von Schlaganfällen) können ebenfalls</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Die Kohortenstudie wird als bewertungsrelevant anerkannt, die Effekte von Lonafarnib aufgrund der Feststellungen der EMA bewertet.</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ein Selektionsbias ist vorliegend ebenfalls nicht auszuschließen, da auch unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Nachbeobachtungzeit vergleichbar ist.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>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.</p> <p>Die beschriebenen grundlegenden Unsicherheiten des indirekten Vergleichs bleiben jedoch bestehen.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| | | |
|----------------------------|---|--|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | | Die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator werden aufgrund der genannten großen Unsicherheiten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. |
| G-BA S. 20 Z. 13 ff. | Anmerkung: Die Autoren weisen darauf hin, dass alle SAP-Versionen nach der Publikation vergleichender Mortalitätsdaten fertiggestellt wurden: „Für diesen Vergleich, im Folgenden analog zum pU als „Kohortenstudie“ bezeichnet, legt der pU einen SAP in der letzten Version 7.0 vom 01.11.2019 vor. Bereits Version 1.0 des SAP liegt zeitlich nach der erstmaligen Publikation von vergleichenden Mortalitätsdaten basierend auf dem Register durch Gordon et al. (2018) [13]. Datenschnitt dieser Publikation war der 01.01.2018. Auch die Untersuchungen für Studie ProLon1 waren zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen. Es handelt sich somit um post hoc spezifizierte Methoden und Auswertungen.“ In diesem Fall konnte es jedoch keine implizit vermutete, ergebnisgesteuerte Anpassung der Methoden und Auswertungen | Siehe vorangegangene Anmerkung des G-BA |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>geben. Richtig ist, dass mit dem Dossier für die Kohortenstudie die SAP-Version 8.0 vom 26.12.2019 (Eiger, 2019a) eingereicht wurde und Version 1.0 vom 22.03.2019 datiert (Eiger, 2019b). Alle SAP-Versionen entstanden nach und aufgrund von Beratungsgesprächen mit der FDA (finale Protokoll vom 04.09.2018) und der EMA (finale Protokoll vom 31.01.2019) in deren Mittelpunkt zwei Fragen standen: 1. Könnten die der Publikation von Gordon <i>et al.</i> (2018) zugrunde liegenden Daten für eine Zulassung ausreichen oder wäre eine weitere Studie durchzuführen? 2. Wie müssten die Daten ausgewertet werden, um für eine Zulassung hinreichend sichere Aussagen treffen zu können?</p> <p>Weder die FDA noch die EMA erachteten eine weitere Datenerhebung für notwendig, so dass die Methoden und Auswertungen der Kohortenstudie gar nicht präspezifiziert sein konnten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der zitierten Textpassage wird hinzugefügt, dass die genannten Fakten nicht die Aussagesicherheit der Kohortenstudie mindern.</p> | |
| G-BA | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren sehen in der Reisefähigkeit der Patientinnen und Patienten eine mögliche Ursache für einen Selektionsbias:</p> | <p>Ein Selektionsbias ist bei dem vorgelegten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator ebenfalls nicht auszuschließen, da auch unter</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------|---|---|
| S. 22 Z. 4 ff. | <p>„Dennoch ist eine Selektion gesünderer und fitterer Personen in den klinischen Studien im Vergleich zur Kontrollpopulation nicht auszuschließen. Für den Einschluss in Studie ProLon1 bedufte es der Bereitschaft ca. alle vier Monate zur Visite nach Boston zu reisen und in Studie ProLon2 war zu Therapiebeginn und -ende eine Anreise erforderlich. Die Testpersonen wurden zwar in beiden Studien bei ihrer Reisetätigkeit durch die Progeria Research Foundation (PRF) unterstützt. Dennoch ist fraglich, inwiefern für körperlich sehr stark eingeschränkte Patientinnen und Patienten, zum Teil mit zugrundeliegenden Gefäßerkrankungen, weite Anreisen möglich waren.“</p> <p>Explizit wird im SAP zur Analysepopulation in der Kohortenstudie dazu Folgendes ausgeführt:</p> <p>“There was a total of 196 untreated patients in the Brown University & Progeria Research Foundation HGPS natural history pool. Of the 196, two of the patients were excluded because they were too ill to travel.” (Eiger, 2019a).</p> <p>Es ist also davon auszugehen, dass die Reisefähigkeit der Patientinnen und Patienten in den Vergleichspopulationen nicht zu einem Selektionsbias führte.</p> <p>Zudem bestätigte eine Sensitivitätsanalyse, in die alle behandelten Patientinnen und Patienten (N = 80) und in die Kontrollgruppe der</p> | <p>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.</p> |

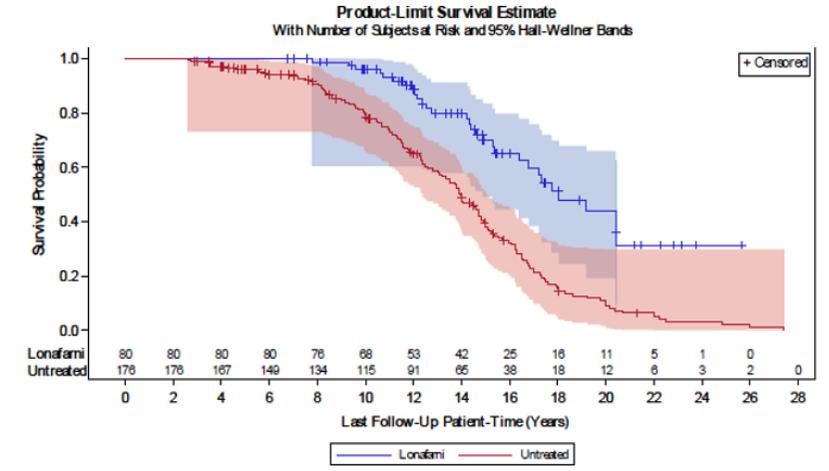
Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>unbehandelten Patientinnen und Patienten auch die zwei, die zu krank zum Reisen waren (N = 176), eingeschlossen wurden, die Robustheit der Ergebnisse (Datenschnitt 01.08.2021). Die Lonafarnib-bedingte Verlängerung des mittleren Überlebens betrug 4,9 Jahre ($p < 0,0001$) mit einem Hazard Ratio von 0,38 ($p < 0,0001$) (s. nachfolgende Abbildung). Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 14,5 Jahren bedeutet die um fast 5 Jahre verlängerte Lebenszeit einen Anstieg der Lebenserwartung um 34 % (EMA, 2021).</p> | |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| | | |
|-----------------|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|

Figure 10: Kaplan-Meier Survival Curve for Lonafarnib-Treated Patients Compared to All Untreated NHC Patients*1



**ProLon1, ProLon2 and treatment-naïve patients from Group 1 of study 09-06-0298*
Note: The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events. 01AUG2021. Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. No matching is done for this analysis.
[1] 2 untreated patients of the 258 patients in the complete natural history cohort were excluded. These patients died or were censored prior to the minimum age of treatment in the treated population. The 18 drug-naïve patients from triple therapy were included in the treated population.

Vorgeschlagene Änderung:
Der zitierte Absatz wird gestrichen.

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------|---|---|
| G-BA S. 32 Z. 22 ff. | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren führen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus: „Das Studienzentrum in Boston ist dabei Anlaufstelle für Betroffene mit Progerie aus der ganzen Welt und es wurden Personen aus allen Kontinenten in die Studien eingeschlossen. Da die Studien in einem einzelnen Zentrum in den USA durchgeführt wurden und die Begleitversorgung entsprechend der Standards der jeweiligen Herkunftsländer erfolgte, ist unklar, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.“</p> <p>Befördert durch die Progeria Research Foundation (PRF) gibt es eine außerordentlich enge, weltweite Verzahnung zwischen den Betroffenen und dem an der Versorgung beteiligten Fachpersonal. An beide Zielgruppen richtet sich das frei zugängliche “The Progeria Handbook – A guide for Families & Health Care Providers of Children with Progeria” der PRF, das insbesondere auch Leitlinien-analoge Empfehlungen für die Diagnose und Therapie der Progerie gibt. Diese Empfehlungen spiegeln nicht nur den deutschen Versorgungsstandard wider. Ihre weltweite Verbreitung und der enge, globale Austausch zwischen den Progerie-Experten begründen auch die Annahme vergleichbarer</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------|---|--|
| | <p>Versorgungsstandards zumindest für die in die Kohortenstudie eingeschlossenen Patienten anderer Herkunftsländer (PRF, 2019). Vorgeschlagene Änderung: Satz 2 des Zitats wird ersetzt durch: „Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.“</p> | |
| G-BA S. 22 Z. 10 ff. | <p>Anmerkung: Die Autoren sehen sich zu der Aussage veranlasst, dass es bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien zu einem Selektionsbias kommen könnte: „Auch die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien der Interventionstudien, wie das Vorhandensein von Gewichtsdaten zu Baseline und die Voraussetzung von adäquaten Organfunktionen, können zu einem Selektionsbias und damit einer strukturellen Ungleichheit der Vergleichsgruppen führen; sodass sich Personen mit einer weniger engmaschigen Betreuung oder Organschäden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in der Kontrollpopulation befinden können. Daraus können insbesondere hinsichtlich Krankheitscharakteristika oder der Erkrankungsschwere relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen resultieren.“ Dieser Einschätzung wird widersprochen:</p> | <p>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– 7,4 Jahre basierend auf den Daten des Progerie-Registers), bleibt jedoch unklar, ob weitere bislang unbekannte prognostische Faktoren vorliegen, die nicht in den</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>(1) Befördert durch die PRF gibt es eine außerordentlich enge, weltweite Verzahnung zwischen den Patientinnen und Patienten dieser ultraseltenen Erkrankung und dem an der Versorgung beteiligten Fachpersonal. Alle Betroffenen werden engmaschig betreut (PRF, 2019).</p> <p>(2) Im Rahmen der Studie wurden mehrere Maßnahmen ergriffen, um einen Selektionsbias zu vermeiden. Dazu heisst es von der FDA: „The treated HGPS patients could be healthier and have better access to healthcare. However, it appears that adequate measures were taken to minimize recruitment differences as a potential sources of bias. [...] However, we assume that the specialized care of these patients within geographic regions (one of the matching criteria) would be reasonably balanced between groups and there is no evidence that supportive care or diagnostic testing differences over time or between countries have an impact on life expectancy for HGPS. [...] Mitigation strategies were appropriately used against selection bias, in the comparison of treated and untreated HGPS patients.“ (FDA, 2020).</p> | <p>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.</p> <p>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 symptom-basierten 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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------|---|--|
| | <p>(3) Alter zu Behandlungsbeginn ist neben dem Mutationsstatus der einzige prognostischer Faktor für das Überleben. Bei den Einschlusskriterien gab es keine Altersbegrenzung (Eiger, 2020; EMA, 2022b).</p> <p>Von einem relevanten Selektionsbias ist daher nicht auszugehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der zitierte Absatz wird gestrichen.</p> | <p>Therapien, sowie zu kardiovaskulären Ereignissen vorliegend jedoch zur Unsicherheit bei.</p> |
| G-BA S. 22 Z. 19 ff. | <p>Anmerkung: Die Autoren sehen einen möglichen Performance-Bias durch Auswirkungen einer supportiven oder symptom-basierten Therapie: „Abgesehen von Lonafarnib ist zwar keine kausale Therapieoption zugelassen, dennoch kommen Begleitmedikationen und supportive Therapien bei den Patientinnen und Patienten zum Einsatz. Diese sind in der Kontrollgruppe jedoch nicht dokumentiert. Mögliche Unterschiede in der supportiven oder symptom-basierten Therapie (bspw. Einsatz von Statinen oder Behandlung von Schlaganfällen) können somit nicht ausgeschlossen werden, ebenso wie deren potentielle Auswirkungen auf die Mortalität der Patientinnen und Patienten.“</p> | <p>Es 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 symptom-basierten 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.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------|---|---|
| | <p>Weder die Einnahme von Statinen zur Vermeidung kardiovaskulärer Risiken noch Wirkstoffe wie Zoledronsäure zur Vermeidung von Knochenkomplikationen hatten einen additiven Effekt zu Lonafarnib, so dass die beobachteten Überlebensvorteile nicht durch die in der Dossierbewertung genannten supportiven oder symptom-basierten Therapie erklärt werden können:</p> <p>„Based on results from the 40 to 52-month visit, no additional benefit to triple-drug therapy was observed compared to lonafarnib monotherapy. As a result, treatment with pravastatin and zoledronic acid was discontinued, and patients were permitted to enter a lonafarnib monotherapy extension.“ (EMA, 2022b).</p> <p>Von einem relevanten Performance-Bias ist nicht auszugehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der zitierte Absatz wird gestrichen.</p> | <p>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.</p> |
| G-BA S. 22 Z. 31 ff. | <p>Anmerkung: Die Autoren merken an: „Auch aufgrund der großen Varianz des Alters, in dem Todesfälle bei Personen mit HGPS auftreten (2,6–27,4 Jahre basierend auf den Daten des Progerie-Registers), ist von der Existenz weiterer prognostischer Faktoren auszugehen, die nicht in den Studien bzw. bei den Kontrollpersonen erhoben</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------|--|---|
| | <p>worden sind. Es erscheint plausibel, dass bspw. in der Vergangenheit erlittene Herzinfarkte oder Schlaganfälle prognostisch relevant sein können.“</p> <p>Weder von der FDA noch von der EMA wurden in der Vergangenheit erlittene Herzinfarkte oder Schlaganfälle als prognostische Faktoren identifiziert (FDA, 2020; EMA, 2022b). Eine entsprechende Referenz als Beleg für diese Vermutung wurde in der Nutzenbewertung nicht angegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der zitierte Absatz wird gestrichen.</p> | <p>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– 7,4 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.</p> |
| G-BA S. 22 Z. 38 ff. | <p>Anmerkung: Die Autoren merken an: „Beim Kriterium „Kontinent“ konnte für keine Analyse basierend auf der kontemporären Kohorte ein Full-Matching erzielt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass 20 behandelte Personen (32 %) aus Nordamerika kamen, jedoch nur 12 (15 %) der kontemporären Kontrollen. Für wie viele Personen</p> | <p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------|---|---|
| | <p>kein Full-Matching erreicht werden konnte, ist abhängig vom jeweiligen Matching-Verfahren.“</p> <p>Laut Studienbericht kamen 20 behandelte Personen (32 %) und 12 (19,4 %) der kontemporären Kontrollen aus Nordamerika (Tabelle 5; Eiger, 2020).</p> <p>Für die EMA (EMA, 2022b) und die FDA („The analysis adequately addressed the known potential confounders (age at treatment initiation, variant status, sex, and continent of residence“, FDA, 2020) sind Fragen zum Kontinent nicht relevant bzw. Wurden adäquat adressiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Zahlenangabe für den prozentualen Anteil der kontemporären Kontrollen aus Nordamerika wird korrigiert: 19,4 % statt 15 %.</p> | |
| G-BA S. 22 Z. 43 ff. | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken an: „Die FDA sieht in ihrem Bericht den Mutationsstatus als weiteren relevanten Confounder an und integriert diesen in das Matching und auch im European Public Assessment Report (EPAR) wurde der Mutationsstatus bei ausgewählten, zusätzlichen Auswertungen berücksichtigt, die vom pU jedoch nicht vorgelegt wurden.“</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| <p>Seite, Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|----------------------------|-------------------|----------------------------|--|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------|--|--|--|--|----------------------|-----------|---------|-----------|-----------|--------------|------|------|------|------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------|--|------|--|------|-------------------------|---|---------------|---|--------------|-------------------------|--|---------------|--|--------------|---|--|------|--|------|----------|---|--------------|---|--------------|--------------|--|------|--|-------|--|--|------|--|-------|--|
| | <p>Eine Analyse mit den Matching-Kriterien Mutationsstatus, Geschlecht und Kontinent und dem fixierten 50. Perzentil Matching-Verfahren ergab folgende Resultate für das Gesamtüberleben für die 3-Jahres-Nachbeobachtung und die letzte Nachbeobachtung (FDA, 2020):</p> <p>Table 9. Efficacy Results of Survival Time (Fixed 50th Percentile Matching Algorithm)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Censored at 3 Years</th> <th colspan="2">Censored at Last Follow-Up</th> </tr> <tr> <th>Untreated (N=62)</th> <th>Treated (N=62)</th> <th>Untreated (N=62)</th> <th>Treated (N=62)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Summary</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number of deaths (%)</td> <td>12 (19.4)</td> <td>5 (8.1)</td> <td>25 (40.3)</td> <td>21 (33.9)</td> </tr> <tr> <td>RMST (years)</td> <td>2.59</td> <td>2.83</td> <td>5.54</td> <td>8.01</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)^[1]</td> <td>(2.37, 2.81)</td> <td>(2.68, 2.98)</td> <td>(4.32, 6.75)</td> <td>(6.91, 9.10)</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)^[2]</td> <td>(2.36, 2.79)</td> <td>(2.68, 2.95)</td> <td>(4.29, 6.78)</td> <td>(6.32, 9.05)</td> </tr> <tr> <td>Difference in RMST (years)</td> <td></td> <td>0.24</td> <td></td> <td>2.47</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)^[1]</td> <td>–</td> <td>(-0.03, 0.50)</td> <td>–</td> <td>(0.84, 4.11)</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)^[2]</td> <td></td> <td>(-0.03, 0.50)</td> <td></td> <td>(0.74, 3.87)</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio for risk of death^[3]</td> <td></td> <td>0.30</td> <td></td> <td>0.40</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>–</td> <td>(0.10, 0.89)</td> <td>–</td> <td>(0.21, 0.77)</td> </tr> <tr> <td>P-value (HR)</td> <td></td> <td>0.03</td> <td></td> <td>0.006</td> </tr> <tr> <td>P-value (log-rank test)^[3]</td> <td></td> <td>0.02</td> <td></td> <td>0.005</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Review team's analysis based on ADTTE.xpt dataset located at \\CDSE\SUB\1\evsprod\NDA213989\0010\m5\databases\natural-his\analysis\adam\databases</p> <p>^[1] 95% confidence intervals (CI) were based on normal approximation</p> <p>^[2] Bootstrap CI based on 1000 bootstrap samples</p> <p>^[3] Analyses stratified by continent of residency.</p> <p>Note: RMST was calculated based on the area under the survival curve from the beginning of follow-up to the minimum of the largest observed time on each of the two groups. The minimum of the largest observed time was 3 years for follow-up censored at 3.0 years and 11.4 years for follow-up censored at last follow-up.</p> <p>Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RMST, restricted mean survival time</p> | | Censored at 3 Years | | Censored at Last Follow-Up | | Untreated (N=62) | Treated (N=62) | Untreated (N=62) | Treated (N=62) | Summary | | | | | Number of deaths (%) | 12 (19.4) | 5 (8.1) | 25 (40.3) | 21 (33.9) | RMST (years) | 2.59 | 2.83 | 5.54 | 8.01 | (95% CI) ^[1] | (2.37, 2.81) | (2.68, 2.98) | (4.32, 6.75) | (6.91, 9.10) | (95% CI) ^[2] | (2.36, 2.79) | (2.68, 2.95) | (4.29, 6.78) | (6.32, 9.05) | Difference in RMST (years) | | 0.24 | | 2.47 | (95% CI) ^[1] | – | (-0.03, 0.50) | – | (0.84, 4.11) | (95% CI) ^[2] | | (-0.03, 0.50) | | (0.74, 3.87) | Hazard ratio for risk of death ^[3] | | 0.30 | | 0.40 | (95% CI) | – | (0.10, 0.89) | – | (0.21, 0.77) | P-value (HR) | | 0.03 | | 0.006 | P-value (log-rank test) ^[3] | | 0.02 | | 0.005 | <p>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– 7,4 Jahre basierend auf den Daten des Progerie-Registers), bleibt jedoch unklar, ob weitere bislang unbekannt 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.</p> |
| | Censored at 3 Years | | Censored at Last Follow-Up | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Untreated (N=62) | Treated (N=62) | Untreated (N=62) | Treated (N=62) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Summary | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Number of deaths (%) | 12 (19.4) | 5 (8.1) | 25 (40.3) | 21 (33.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RMST (years) | 2.59 | 2.83 | 5.54 | 8.01 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (95% CI) ^[1] | (2.37, 2.81) | (2.68, 2.98) | (4.32, 6.75) | (6.91, 9.10) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (95% CI) ^[2] | (2.36, 2.79) | (2.68, 2.95) | (4.29, 6.78) | (6.32, 9.05) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Difference in RMST (years) | | 0.24 | | 2.47 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (95% CI) ^[1] | – | (-0.03, 0.50) | – | (0.84, 4.11) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (95% CI) ^[2] | | (-0.03, 0.50) | | (0.74, 3.87) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hazard ratio for risk of death ^[3] | | 0.30 | | 0.40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (95% CI) | – | (0.10, 0.89) | – | (0.21, 0.77) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P-value (HR) | | 0.03 | | 0.006 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P-value (log-rank test) ^[3] | | 0.02 | | 0.005 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------|---|---|
| | <p>Auf diese Analyse wurde explizit in der 4th CHMP List of Outstanding Issues verwiesen, die mit dem Dossier eingereicht wurde (EMA, 2022d):</p> <p>„An analysis censored at 3 years, fixed 50th percentile matching by mutation status, gender, and continent (copy of the FDA analysis) showed a statistically significant difference in restricted mean survival of 0.24 years when censored at 3 years.“ (EMA, 2022d)</p> <p>Unabhängig davon, ob der Mutationsstatus einbezogen wird oder nicht, zeigte Lonafarnib einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der zitierte Teil des Absatzes wird gestrichen.</p> | |
| G-BA S. 48 Z. 22 f. | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken zutreffend an: „In der Folge unterscheiden sich die primären Ergebnisse der FDA von den Ergebnissen im EPAR und in Modul 4 und Studienbericht des pU.“</p> <p>Die von den Autoren bemerkten Unterschiede ergeben sich aus der Chronologie des Erkenntnisgewinns. Der Studienbericht datierte vom 27.01.2020 und war wesentlicher Bestandteil der</p> | Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------|--|---|
| | <p>Zulassungsanträge an die EMA (Datum der Einreichung: 09.03.2020) und die FDA (Datum der Einreichung: 20.03.2020). Im Laufe der Zulassungsverfahren wurden den beiden Zulassungsbehörden zusätzliche Analysen vorgelegt. Die FDA-Zulassung vom 20.11.2020 und die davor eingereichten Analysen waren wiederum Input für die weitergehenden Diskussionen mit der EMA, die mit der Positive Opinion vom 19.05.2022 endeten. Es gibt keine Auswertungen für oder durch die FDA, die nicht in die Entscheidungsfindung der EMA eingeflossen wären. Nur der EPAR spiegelt daher den neuesten Stand der Erkenntnis wider.</p> <p>Wie auch im darüberstehenden Punkt adressiert, zeigt Lonafarnib unabhängig von der Zensierungsmethode einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (FDA, 2020; EMA, 2022b).</p> | |
| G-BA S. 23, Z. 13 ff. | <p>Anmerkung: Die Autoren merken an: „Hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer besteht die Limitation, dass bei der 3-jährigen Nachbeobachtung viele vorzeitige Zensierungen in der Interventionsgruppe vorliegen. 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.“</p> | <p>Die Post-hoc-Planung und -Durchführung der Auswertungen stellen 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</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------|--|--|
| S. 48, Z. 19- 21 | <p>„Darüber hinaus wird bei dieser Auswertung eine andere Zensierungsmethodik angewendet (keine Zensierung bei Übergang in die Dreifachtherapie und Zensierung des Matchingpartners zum Zeitpunkt der behandelten Person.“</p> <p>Diese Thematik wurde von der FDA (im Rahmen des Zulassungsverfahrens geklärt FDA, 2020) und die EMA, der die Unterlagen der FDA vorlag, sah darin ebenfalls keinen Bias (EMA, 2022b):</p> <p>“However, censoring at adapted last-follow-up and the ‘repeated random matching with replacement’ is considered to mitigate possible biases due to differences in follow-up and the number of available candidates for matching.” (EMA, 2022b).</p> <p>Unabhängig von der Zensierungsmethode zeigte Lonafarnib statistisch signifikante und klinisch relevante Überlebensvorteile (FDA, 2020; EMA, 2022b).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Textpassage wird folgender Satz hinzugefügt:</p> <p>„Unabhängig von der Zensierungsmethode zeigte Lonafarnib statistisch signifikante und klinisch relevante Überlebensvorteile.“</p> | <p>die Anzahl der Zensierungen ist geringer. Die Ergebnisse beinhalten allerdings auch mögliche Therapieeffekte dieser Folgetherapien.</p> |

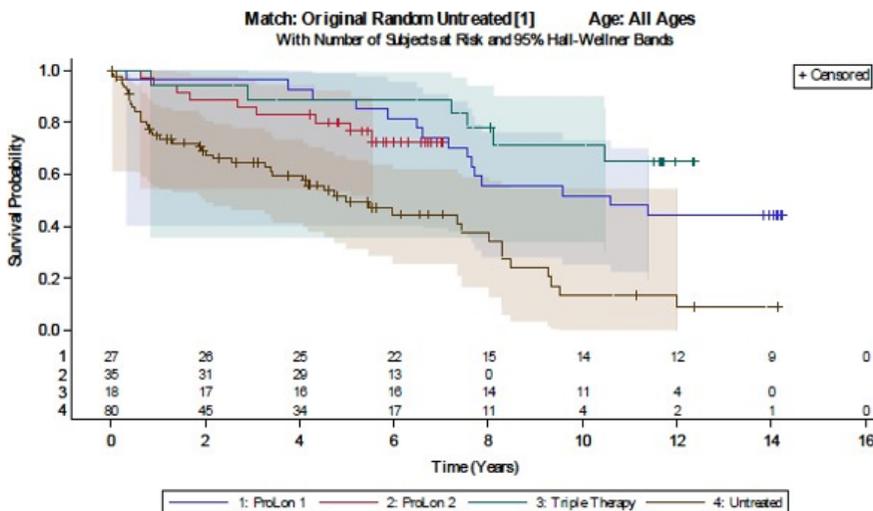
Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>G-BA</p> <p>S. 24, Z. 1-2</p> <p>S. 22 Z. 47 ff.</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren sehen sich zu der Aussage veranlasst, es gäbe nur einen „limitierten Pool potentieller Matchingpartner in der kontemporären Kohorte bestehend aus 82 Personen, auf dem fast alle Sensitivitätsanalysen basieren.“</p> <p>„Es liegen zwar viele Sensitivitätsanalysen mit den oben beschriebenen, weiteren Matching-Methoden vor, diese sind jedoch dahingehend limitiert, dass in jedem Fall nur 81 Personen als kontemporäre Kontrollpersonen für das Matching in Frage kommen.“</p> <p>Die Argumentation ist nicht nachvollziehbar. Weder für die FDA (2020) noch für die EMA (2022) war die Anzahl der Patientinnen und Patienten von n = 81 in der kontemporären Kohorte für eine Erkrankung, die weltweit so wenige Patientinnen und Patienten umfasst, ein Thema. Weltweit wurden von der Progeria Research Foundation (PRF) von den ca. 350 - 400 Patientinnen und Patienten mit Progerie 212 in 51 Ländern identifiziert und registriert (Stand 12/2022, PRF, 2022). Damit liegt der PRF die weltweit größte und zentralisierte Datensammlung zu Patientinnen und Patienten mit Progerie vor (PRF, 2023).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | <p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------|---|---|
| | Der zitierte Absatz wird gestrichen. | |
| G-BA S. 23 Z. 21 ff. | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken an: „Neben den Analysen zum Datenschnitt von 2019 präsentiert der pU in Modul 4 darüber hinaus noch ausgewählte Auswertungen für einen Datenschnitt vom 01.08.2021. [...] Ereigniszahlen, Zensierungen, Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben, Kaplan-Meier-Kurven sowie Sensitivitätsanalysen fehlen.“</p> <p>Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Überlebenskurven von mit Lonafarnib Behandelten im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe für den Datenschnitt vom 01.08.2021 (EMA, 2022b).</p> <p>Kaplan-Meier Survival Curves All Ages ProLon1, ProLon2 (unrevised), Group 1 Study 09-06-0298 (Triple Therapy), and Natural History Cohorts</p> | <p>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 Nachbeobachtungzeit vergleichbar ist.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

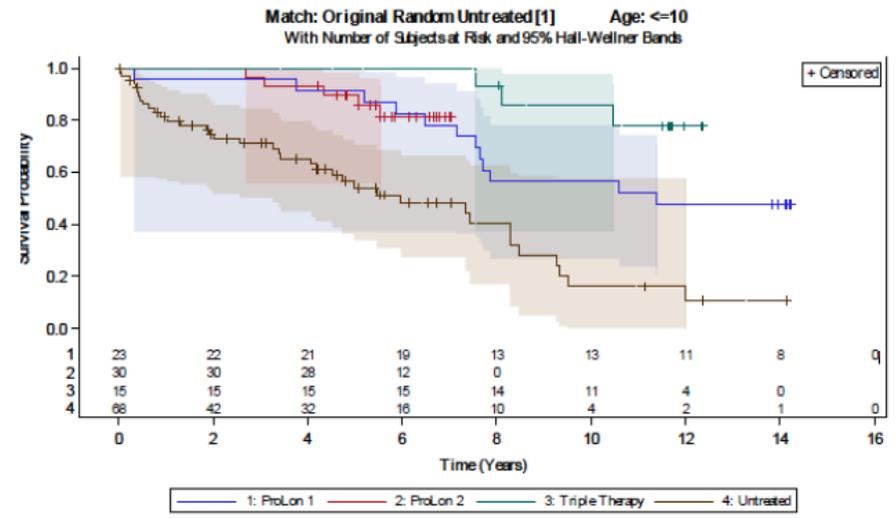
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|---|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|----|---|--|--|--|--|---|----|----|----|----|----|----|---|---|--|---|----|----|----|----|----|---|---|---|---|--|
| <p>Seite, Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| |  <p>Match: Original Random Untreated[1] Age: All Ages With Number of Subjects at Risk and 95% Hall-Wellner Bands</p> <table border="1" data-bbox="291 877 1164 957"> <tr> <td>1</td> <td>27</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>22</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>35</td> <td>31</td> <td>29</td> <td>13</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>18</td> <td>17</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>80</td> <td>45</td> <td>34</td> <td>17</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events. 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. The follow-up time was adapted such that in case a treated patient in a matched pair is censored, the untreated patient was censored at the same length of follow-up and only eligible deaths during the adapted follow-up time were considered. [1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.</p> | 1 | 27 | 26 | 25 | 22 | 15 | 14 | 12 | 9 | 0 | 2 | 35 | 31 | 29 | 13 | 0 | | | | | 3 | 18 | 17 | 16 | 16 | 14 | 11 | 4 | 0 | | 4 | 80 | 45 | 34 | 17 | 11 | 4 | 2 | 1 | 0 | <p>Die beschriebenen grundlegenden Unsicherheiten des indirekten Vergleichs bleiben jedoch bestehen.</p> |
| 1 | 27 | 26 | 25 | 22 | 15 | 14 | 12 | 9 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 35 | 31 | 29 | 13 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 18 | 17 | 16 | 16 | 14 | 11 | 4 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 80 | 45 | 34 | 17 | 11 | 4 | 2 | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| | | |
|-----------------|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|

Wird die Analyse auf Patientinnen und Patienten in einem Alter von höchstens 10 Jahren bei Therapiebeginn begrenzt, sind die Kurvenverläufe ähnlich (EMA, 2022b):

Kaplan-Meier Survival Curves for Patients ≤10 Years of Age in ProLon1, ProLon2 (unrevised), Group 1 Study 09-06-0298 (Triple Therapy), and Natural History Cohorts.

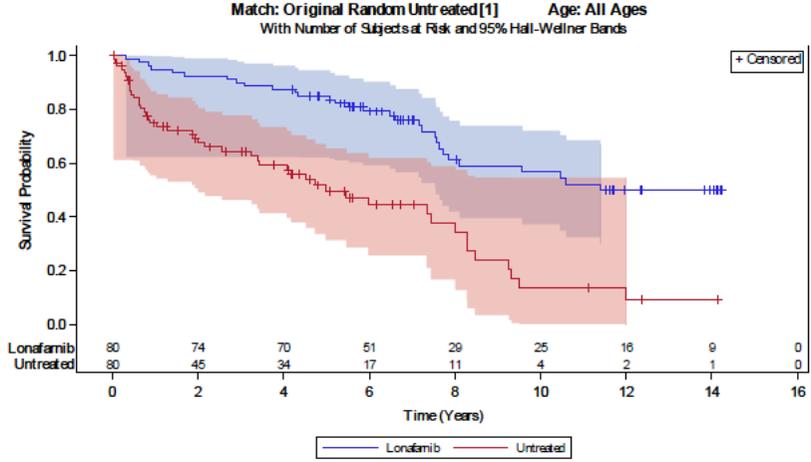


Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events. 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------|---|---|
| | <p><i>date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. The follow-up time was adapted such that in case a treated patient in a matched pair is censored, the untreated patient was censored at the same length of follow-up and only eligible deaths during the adapted follow-up time were considered.</i></p> <p><i>[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Satz „Ereigniszahlen, Zensierungen, Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben, Kaplan-Meier-Kurven sowie Sensitivitätsanalysen fehlen.“ wird gestrichen und durch die oben gezeigten Überlebenskurven ersetzt.</p> | |
| G-BA S. 48 Z. 10-13 | <p>Anmerkung: Die Autoren merken an: „Auf Basis von weiteren, ausschließlich im EPAR enthaltenen Analysen geht die EMA von einer Abhängigkeit des Effekts von Lonafarnib auf das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt des Therapiebeginns aus, wobei sich ein früherer Einsatz (im jüngeren Alter) positiv auswirkt. Auf Basis der eingereichten Daten kann dies nicht beurteilt werden.“</p> <p>Die benannten Analysen finden sich im EPAR (EMA, 2022b), Modul 5 des Dossiers und dem EMA D195, 2nd, AR Clinical (EMA, 2021). Um die Robustheit der Überlebensdaten zu untermauern, wurden die gepoolten Daten von ProLon1, ProLon2 und der</p> | Siehe vorangegangene Anmerkung des G-BA |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

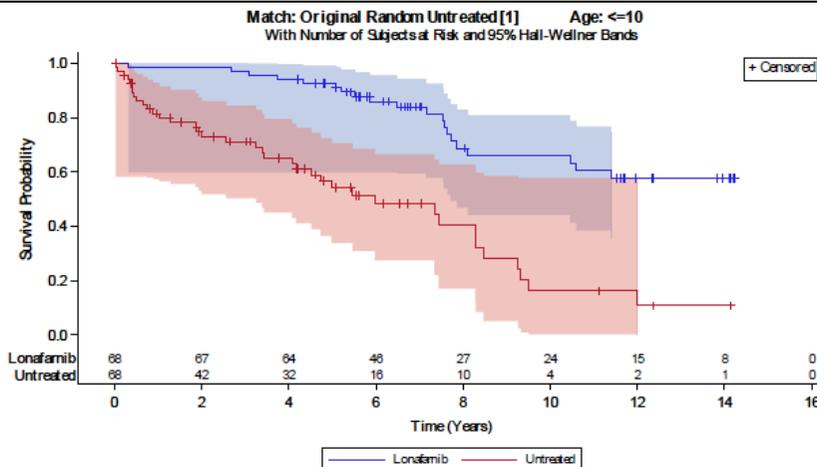
| | | |
|-------------------------|---|---|
| <p>Seite, Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |
| | <p>behandlungsnaiven Patienten vorgelegt. Dabei ergab sich für den Datenschnitt 1. August 2021 eine RMST-Differenz von 4,5 Jahren (Lonafarnib 10,171 Jahre vs. Kontrollgruppe 5,661 Jahre, [p < 0.0001]) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,27 (p < 0,0001) (Figure 5), (EMA, 2021).</p> <p>Figure 5: Kaplan-Meier Survival Curves for All Pooled Patients (N=162).</p>  <p>Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events. 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. The follow-up time was adapted such that in case a treated patient in a matched pair is censored, the untreated patient was censored at the same</p> | |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><i>length of follow-up and only eligible deaths during the adapted follow-up time were considered.</i> <i>[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.</i></p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungsbeginn ≤ 10 Jahre, lag die RMST-Differenz bei 4,941 Jahren (Lonafarnib 11,140 Jahre vs. Kontrollgruppe 6,199 Jahre, [$p < 0,0001$]) mit einer HR von 0,18 ($p < 0,0001$) (Figure 6) (EMA, 2021).</p> <p>Figure 6: Kaplan-Meier Survival Curves for Pooled Patients Starting Lonafarnib ≤ 10 Years of Age (N= 162).</p> | |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| | | |
|-----------------|---|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | |



Note: The remaining patients at risk for each group are listed at the bottom of the figure. The 95% Hall-Wellner confidence bands can only be computed when there are a sufficient number of events. 01AUG2021 Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. The follow-up time was adapted such that in case a treated patient in a matched pair is censored, the untreated patient was censored at the same length of follow-up and only eligible deaths during the adapted follow-up time were considered.

[1] Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.

Im nachfolgenden Forest-Plot ist die RMST-Differenz für alle Altersgruppen und einen Therapiebeginn bis zu einem Alter von 10 Jahren dargestellt (EMA, 2022b).

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| | | |
|-------------------------|--|---|
| <p>Seite, Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |
| | <p>Figure-8: Forest-plot-RMST-Difference-Treated-Versus-Random-Untreated-by-Age-Subgroup (N=162).</p> <p>Difference in RMST (95% CI)</p> <p>All Ages:</p> <ul style="list-style-type: none"> P1+TT+P2: 4.510 (2.9044, 6.1151) P1+P2: 4.327 (2.5196, 6.1342) P1+TT: 4.141 (2.5084, 5.7729) P2+TT: 3.061 (1.3505, 4.7708) P1: 3.364 (1.5349, 5.1935) P2: 0.720 (-0.3607, 1.8014) TT: 2.095 (-0.2595, 4.4495) <p><=10:</p> <ul style="list-style-type: none"> P1+TT+P2: 4.941 (3.2730, 6.6095) P1+P2: 4.552 (2.5812, 6.5222) P1+TT: 4.587 (2.9170, 6.2576) P2+TT: 3.525 (1.9529, 5.0971) P1: 3.245 (1.2314, 5.2590) P2: 0.636 (-0.2132, 1.4848) TT: 2.951 (1.1684, 4.7344) <p>Note: 01AUG2021: Survival Status date is selected, and is defined as the death date or last date confirmed alive as of 01AUG2021. The follow-up time was adapted such that in case a treated patient in a matched pair is censored, the untreated patient was censored at the same length of follow-up and only eligible deaths during the adapted follow-up time were considered.</p> <p>Treated patients sorted by descending age at treatment initiation were matched to untreated patients by sex and continent. This is the primary match method.</p> <p>P1=ProLon-1; P2=ProLon-2; RMST=restricted-mean survival time; TT=Triple-Therapy</p> <p>Cross-Reference: Table 39.c.2.1, 39.c.2.2, 39.c.2.3, 39.c.2.4, 39.c.a.2.1, 39.c.a.2.2, 39.c.a.2.3</p> <p>Unabhängig davon, ob die Analyse der Populationen separat oder gepoolt oder nach der Tipping Point-Analyse beurteilt wird, zeigt sich ein Überlebensvorteil zugunsten von Lonafarnib.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| | Der Satz „Auf Basis der eingereichten Daten kann dies nicht beurteilt werden.“ wird gestrichen. | |
| G-BA S. 18 Z. 19- 21 S. 27 Z. 32- 34 | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren bemerken zurecht, dass davon auszugehen ist, „dass ein relevanter Anteil der UE auf Symptomatik der Grunderkrankung zurückgeht. Auswertungen, in denen Aspekte der Grunderkrankung aus den UE herausgerechnet werden, liegen nicht vor.“</p> <p>„Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der UE auf Symptomatik der Grunderkrankung zurückgeht.“</p> <p>Im Abschnitt „Natürlicher Verlauf und klinisches Bild“ von Kapitel 3.2.1 Modul 3 ist die außerordentliche Pleiotropie der zugrunde liegenden Mutationen beschrieben. Die mit dem Fortschreiten der Erkrankung verbundenen Symptome sind ebenso vielfältig wie die möglichen Wirkungen von Lonafarnib. Ohne einen Vergleich der UE</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------|--|---|
| | <p>von mit Lonafarnib behandelten und unbehandelten Patientinnen und Patienten ist eine klare Differenzierung von erkrankungsbezogenen und Lonafarnib-bezogenen Ereignissen nicht möglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wird auf die fehlende Unterscheidbarkeit der erkrankungsbezogenen und Lonafarnib-bezogenen unerwünschten Ereignisse hingewiesen.</p> | |
| G-BA S. 18 Z. 21 ff. | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken an: „Zudem ist insbesondere für Studie ProLon2 aufgrund der relativ großen Abstände zwischen den telefonischen Kontaktaufnahmen unklar, ob so eine vollständige Erfassung aller UE möglich war.“</p> <p>Die Familien konnten, unabhängig von dem vom Institutional Review Board (IRB) genehmigten Zeitplan für die Toxizitätskontrolle (Woche 6, Monate 3, 6, 12, 18, 24) jederzeit unerwünschte Ereignisse melden. Da die Patientinnen und Patienten sehr häufig mit dem medizinischen Fachpersonal interagieren und sehr sorgfältig überwacht werden, bestand sogar eher das Risiko, dass zu viele Nebenwirkungen gemeldet wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | Siehe vorangegangenen Kommentar des G-BA |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------|--|---|
| | Der zitierte Absatz wird gestrichen. | |
| G-BA S. 16 Z. 11-12 | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken an: „Aus den Unterlagen des pU geht nicht eindeutig hervor, wann und wie häufig die Messung des Gewichts und der weiteren Vitalparameter in Studie ProLon1 erfolgte.“</p> <p>Die EMA erteilte die Zulassung für Lonafarnib ausschließlich auf der Grundlage der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der Kohortenstudie zum Gesamtüberleben. Die Effekte auf anthropometrische Endpunkte waren nicht entscheidungsrelevant (EMA, 2022b).</p> | Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. |
| G-BA S. 17 Z. 10-12 | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren merken an: „Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Absolutwerte im Gegensatz zu normwertbezogenen Werten (bspw. z-Werte) für die Veränderungen gegenüber Baseline vorgelegt wurden und damit ein valider Vergleich fehlt, ist die Patientenrelevanz dieses Endpunkts jedoch nicht beurteilbar.“</p> <p>Die EMA erteilte die Zulassung für Lonafarnib ausschließlich auf der Grundlage der statistisch signifikanten und klinisch relevanten</p> | 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. |

Stellungnehmer: EigerBio Europe Ltd.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Ergebnisse der Kohortenstudie zum Gesamtüberleben. Die Effekte auf anthropometrische Endpunkte waren nicht entscheidungsrelevant (EMA, 2022b).</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Kategorie Morbidität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> |

Literaturverzeichnis

Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (2019): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Online verfügbar unter <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, zuletzt aktualisiert am 16.03.2020, zuletzt geprüft am 03.02.2023.

Eiger BioPharmaceuticals, Inc. (2019a): Statistical Analysis Plan. An Observational Cohort Survival Study: Results from a Pooled Analysis of Lonafarnib Treatment in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, Version 8.0.

Eiger BioPharmaceuticals, Inc. (2019b): Statistical Analysis Plan. An Observational Cohort Survival Study: Results from a Pooled Analysis of Lonafarnib Treatment in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, Version 1.0.

Eiger BioPharmaceuticals, Inc. (2020): An Observational Cohort Survival Study: Results from a Pooled Analysis of Lonafarnib Treatment in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Survival Analysis Report. Tables, listings and figures.

European Medicines Agency (2021): Rapporteurs 2nd Day195 Joint Assessment Report of the responses to the list of outstanding issues - Clinical. EMEA/H/C/005271/0000.

European Medicines Agency (2022a): Orphan Maintenance Assessment Report. Lonafarnib EigerBio Europe Limited (lonafarnib) Treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome EU/3/18/2118. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/zokinvy-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, zuletzt aktualisiert am 18.07.2022, zuletzt geprüft am 03.02.2023.

European Medicines Agency (2022b): Assessment report Zokinvy. Procedure No. EMEA/H/C/005271/0000: EMA/656670/2022. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zokinvy-epar-public-assessment-report_en.pdf, zuletzt aktualisiert am 19.05.2022, zuletzt geprüft am 03.02.2023.

European Medicines Agency (2022c): 4th CHMP List of Outstanding Issues. EMEA/H/C/005271/0000.

Federal Drug Administration (FDA) (2020): Center for Drug Evaluation and Research, Application Number 213969Orig1s000, Integrated Review. Online verfügbar unter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213969Orig1s000IntegratedR.pdf, zuletzt geprüft am 03.02.2023.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo, Wirkstoff: Lonafarnib. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6149/2022-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Lonafarnib_D-870.pdf, zuletzt geprüft am 03.02.2023.

Gordon, Leslie B.; Shappell, Heather; Massaro, Joe; D'Agostino, Ralph B.; Brazier, Joan; Campbell, Susan E. et al. (2018): Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. In: *JAMA* 319 (16), S. 1687–1695. DOI: 10.1001/jama.2018.3264.

Gordon LB, Brown WT, Collins FS.: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. 2003 Dec 12 [Updated 2019 Jan 17]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

The Progeria Research Foundation, Inc. (2019): The Progeria Handbook. A Guide for Families & Health Care Providers of Children with Progeria, 2nd Edition. Online verfügbar unter <https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2022/03/English-Progeria-Handbook-Edition-2.pdf>, zuletzt geprüft am 03.02.2023.

The Progeria Research Foundation, Inc. (2022): PRF By the Numbers. Online verfügbar unter https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2023/01/FINAL-Rev-1-PRF-By-the-Numbers_-December-31-2022.pdf, zuletzt geprüft am 03.02.2023.

The Progeria Research Foundation, Inc. (2023): International Registry. Online verfügbar unter <https://www.progeriaresearch.org/international-registry-2/>, zuletzt geprüft am 03.02.2023.

5.2 Stellungnahme: Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 01.02.2023 |
| Stellungnahme zu | Lonafarnib / Zokinvy |
| Stellungnahme von | Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt Universitätsklinikum Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A13 48149 Münster |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | |
| | |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Marquardt

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| 22, 4-10 | <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Dennoch ist eine Selektion gesünderer und fitterer Personen in den klinischen Studien im Vergleich zur Kontrollpopulation nicht auszuschließen. Für den Einschluss in Studie ProLon1 bedufte es der Bereitschaft ca. alle 4 Monate zur Visite nach Boston zu reisen und in Studie ProLon2 war zu Therapiebeginn und -ende eine Anreise erforderlich. Die Testpersonen wurden zwar in beiden Studien bei ihrer Reisetätigkeit durch die PRF unterstützt. Dennoch ist fraglich, inwiefern für körperlich sehr stark eingeschränkte Patientinnen und Patienten, zum Teil mit zugrundeliegenden Gefäßerkrankungen, weite Anreisen möglich waren.“</i></p> <p>Die Progerie-Erkrankung beruht bei allen Patienten auf der exakt gleichen Mutation im LMNA-Gen. Das ist anders als bei anderen genetischen Erkrankungen, bei denen unterschiedliche Mutationen unterschiedliche Schweregrade auslösen können. Erst im Endstadium der Erkrankung kommt es zu den die Reisefähigkeit beeinträchtigenden Symptomen. Ein Selektionsbias erscheint daher nicht wahrscheinlich.</p> | <p>Ein Selektionsbias ist bei dem vorgelegten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator 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.</p> |

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Marquardt

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Jüngere Patienten zeigen einen größeren Effekt bezüglich der Überlebenszeit als Ältere. Selbst wenn durch bevorzugte Selektion jüngerer Patienten ein Bias vorläge, ist die Effektstärke von 2,5 Jahre längerem Überleben (das sind fast 20% der durchschnittlichen Lebensdauer bei dieser Erkrankung !) ein erheblicher (!) Therapieerfolg. Mir sind keine anderen Therapien mit einem so dramatischen Effekt bekannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es gibt keinen Selektionsbias durch die Fitness oder das Alter der Patienten, der den Effekt bezüglich der Überlebenszeit erklärt.</p> | |
| 22, 10-17 | <p>Anmerkung: <i>„Auch die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien der Interventionsstudien, wie das Vorhandensein von Gewichtsdaten zu Baseline und die Voraussetzung von adäquaten Organfunktionen, können zu einem Selektionsbias und damit einer strukturellen Ungleichheit der Vergleichsgruppen führen; sodass sich Personen mit einer weniger engmaschigen Betreuung oder Organschäden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in der Kontrollpopulation befinden können. Daraus können insbesondere hinsichtlich Krankheitscharakteristika oder der Erkrankungsschwere relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen resultieren, zumal</i></p> | Siehe vorangegangene Anmerkung des G-BA |

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Marquardt

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>wie auch im nächsten Absatz ausgeführt, keine Recherchen und Erläuterungen des pU zu potentiellen relevanten Confoundern erfolgten.“</i></p> <p>Ein Selektionsbias aufgrund unterschiedlicher Charakteristika der eingeschlossenen Patienten ist möglich, erklärt aber nicht die Effektstärke der Therapie bezüglich des relevanten längeren Überlebens.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es gibt keinen Selektionsbias durch unterschiedliche Patientencharakteristika, der den Effekt bezüglich der Überlebenszeit erklärt.</p> | |

| | | |
|----------------------|---|--|
| <p>22, 19-24</p> | <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Abgesehen von Lonafarnib ist zwar keine kausale Therapieoption zugelassen, dennoch kommen Begleitmedikationen und supportive Therapien bei den Patientinnen und Patienten zum Einsatz. Diese sind in der Kontrollgruppe jedoch nicht dokumentiert. Mögliche Unterschiede in der supportiven oder symptom-basierten Therapie (bspw. Einsatz von Statinen oder Behandlung von Schlaganfällen) können somit nicht ausgeschlossen werden, ebenso wie deren potentielle Auswirkungen auf die Mortalität der Patientinnen und Patienten.“</i></p> <p>Keine der verwendeten Co-Therapien hat einen in Studien belegten Effekt auf die Überlebenszeit.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es gibt keinen Selektionsbias durch die verwendeten Co-Therapien, der den Effekt bezüglich der Überlebenszeit erklärt.</p> | <p>Es 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 symptom-basierten 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.</p> <p>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.</p> |
| <p>22, 24-27</p> | <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Da die Studien in einem einzelnen Zentrum in den USA durchgeführt wurden und die Begleitversorgung entsprechend der Standards der jeweiligen Herkunftsländer erfolgte, ist unklar, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.“</i></p> | <p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |

| | | |
|-----------|---|---|
| | <p>Auch vor der Studie waren viele der Patienten weltweit regelmäßig zur Behandlung in Boston oder wurden zumindest nach dem in einem Handbuch beschriebenen Richtlinien therapiert. Das Herkunftskriterium hat daher keine hohe Relevanz (PRF, 2019).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse sind auf Deutschland übertragbar.</p> | |
| 22, 47-49 | <p>Anmerkung: <i>„Es liegen zwar viele Sensitivitätsanalysen mit den oben beschriebenen, weiteren Matching-Methoden vor, diese sind jedoch dahingehend limitiert, dass in jedem Fall nur 81 Personen als kontemporäre Kontrollpersonen für das Matching in Frage kommen.“</i></p> <p>Ja, aber angesichts dieser ultra(!)seltenen Erkrankung wird es keine besseren Studien geben können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Anzahl der kontemporären Kontrollpersonen ist nicht limitierend.</p> | Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. |
| 22, 43-46 | <p>Anmerkung: <i>„Die FDA sieht in ihrem Bericht den Mutationsstatus als weiteren relevanten Confounder an und integriert diesen in das Matching und auch im European Public Assessment Report (EPAR) wurde der Mutationsstatus bei ausgewählten, zusätzlichen Auswertungen berücksichtigt, die vom pU jedoch nicht vorgelegt wurden.“</i></p> | Beim Vergleich zweier Kohorten ohne Brückenkompator 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 |

| | | |
|-----------|---|--|
| | <p>Die Mutation ist bei allen klassischen Progerie-Patienten dieselbe und kann daher keinen Einfluß haben. (Suzuki et al. 2022)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es gibt keinen Selektionsbias aufgrund des Mutationsstatus.</p> | <p>„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– 7,4 Jahre basierend auf den Daten des Progerie-Registers), bleibt jedoch unklar, ob weitere bislang unbekannt 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.</p> |
| 22, 40 | <p><i>Anhang: „Rate der Körpergewichtszunahme“</i></p> <p>Körpermaße sind nicht das entscheidende Kriterium, sondern die starke Verlängerung der Lebenszeit, auf die auch alleinig die Zulassung von Lonafarnib gründet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Auf Darstellung der Körpermaße verzichten.</p> | <p>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.</p> <p>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</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Kategorie Morbidität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> |
|--|--|--|

Literaturverzeichnis

Suzuki, Mari; Jeng, Linda J. B.; Chefo, Solomon; Wang, Yan; Price, Dionne; Li, Xiaohui et al. (2022): FDA approval summary for lonafarnib (Zokinvy) for the treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome and processing-deficient progeroid laminopathies. In: Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. DOI: 10.1016/j.gim.2022.11.003.

The Progeria Research Foundation, Inc. (2019): The Progeria Handbook. A Guide for Families & Health Care Providers of Children with Progeria, 2nd Edition. Online verfügbar unter <https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2022/03/English-Progeria-Handbook-Edition-2.pdf>.

5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 6.2.2023 |
| Stellungnahme zu | Lonafarnib (Zokinvy) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Lonafarnib (Zokinvy) von EigerBio Europe Ltd. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Lonafarnib ist zugelassen zur Behandlung von Patient:innen mit genetisch bestätigter Diagnose des Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndroms (HGPS) oder progeroider Laminopathie (PL) mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation. Die Zulassung wurde unter außergewöhnlichen Umständen (exceptional circumstances) erteilt. Die neben zwei einarmigen Interventionsstudien eingereichte Kohortenstudie für den indirekten Vergleich wurde nach Abwägung der Limitationen durch den G-BA lediglich im Anhang ergänzend dargestellt, er verweist jedoch darauf, dass es sich um die bestverfügbare Evidenz handelt und weitere aussagekräftige Studien auch Zukunft nicht zu erwarten seien. In der zusammenfassenden Darstellung seiner Nutzenbewertung legt der G-BA lediglich die Ergebnisse zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen deskriptiv dar. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, da die Kohortenstudie signifikante und klinisch relevante Vorteile von Lonafarnib hinsichtlich der Mortalität zeige.</p> | <p>Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Relevante Teile der Zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante anthropometrische Endpunkte Körpergewichtszunahme, Körpergröße und BMI nicht berücksichtigt wurden, da die Patientenrelevanz „nicht beurteilbar“ sei. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Kategorie Morbidität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lonafarnib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. Februar 2023
von 13.29 Uhr bis 14.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **EigerBio Europe Ltd.:**

Frau Dr. Bacher

Herr Stindt

Herr Prof. Dr. Hipp

Frau Dr. Hipp

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin:**

Herr Prof. Dr. Marquardt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir sind zwar 30 Sekunden vor der Zeit, aber ich glaube, wir können beginnen. Die gemeldeten Teilnehmer sind alle zugeschaltet. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beschäftigen uns jetzt mit einer Orphan-Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, Lonafarnib zur Behandlung der HGPS und der PL. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer EigerBio Europe Ltd., als klinischer Experte Herr Professor Dr. Marquardt von der Arbeitsgruppe Angeborene Stoffwechselerkrankungen im Universitätsklinikum Münster und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit der externen Teilnehmerinnen und Teilnehmer kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Dann geben wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit für ein Eingangsstatement, um anschließend in die Frage-und-Antwort-Runde einzutreten. Für EigerBio Europe Ltd. müssten anwesend sein Frau Dr. Bacher, Herr Stindt, Herr Professor Dr. Hipp und Frau Dr. Hipp, für das Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Professor Dr. Marquardt und Herr Bussilliat für den vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zum Krankheitsbild, zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Danach treten wir wie üblich in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Bacher, bitte.

Frau Dr. Bacher (EigerBio): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Ingrid Bacher, und ich arbeite in der medizinischen Abteilung der Firma Eiger Biopharmaceuticals in Europa. Ich möchte gern meine Teammitglieder vorstellen, mit denen ich mich heute in einem Raum befinde, und beginne mit Frau Dr. Petra Hipp, Herrn Professor Wolfgang Hipp, beide vom Beratungsunternehmen saproma, das für uns das Nutzendossier erstellt hat, des Weiteren Herr Justin Stindt von Justin Stindt Consulting. Er unterstützt unsere Firma in HTA-Verfahren in anderen europäischen Ländern.

Wir danken dem G-BA und dem IQWiG für ihre Dossierbewertung. Lonafarnib ist die erste und einzig zugelassene spezifische Therapie für die Behandlung der Progerie. Progerie ist eine sehr seltene, nicht heilbare Erkrankung, die zum vorzeitigen Tod der Patienten führt. Lonafarnib konnte in der pivotalen Studie das Leben dieser Patienten um 4,3 Jahre verlängern.

Was stellt man sich unter der Progerie prinzipiell vor? Stellen Sie sich vor, Sie sind zehn Jahre alt, sehen aus wie 80 Jahre, fühlen sich wie 80 Jahre und wissen, dass Sie nur noch ein paar Jahre zu leben haben. Wenn man bedenkt, dass Lonafarnib das Leben der Patienten um 4,3 Jahre verlängert und diese im Schnitt 14,5 Jahre leben, bedeutet das eine Lebensverlängerung von über 30 Prozent. Darin sehen wir einen Ansatzpunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Auf welcher Evidenz basieren unsere Aussagen? Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen der ProLon1-Studie, die im Jahr 2007 initiiert wurde, startete ein paar Jahre später die zweite Lonafarnib-Studie in der Progerie, nämlich die ProLon2-Studie. Man verglich nun ProLon1 und ProLon2 mit einer Kohorte, mit einer Gruppe von Patienten, die nicht mit Lonafarnib behandelt worden war und sah hier den ersten Hinweis auf einen möglichen Überlebensvorteil jener Patienten, die mit Lonafarnib behandelt wurden.

2018 erfolgte die Publikation dieser Mortalitätsdaten, und FDA und EMA signalisierten unabhängig voneinander, dass eine weitere Datenerhebung nicht notwendig sei, sondern dass jene Daten, die bereits zur Verfügung stehen, einer eingehenden Analyse unterzogen werden sollten.

Im Januar 2020 lag der Studienbericht dieser Kohortenstudie vor, der wesentlichen Input für die Bewertungsverfahren sowohl bei der FDA als auch bei der EMA lieferte. Im November desselben Jahres, nämlich am 20. November 2020, erteilte die FDA und etwas später, Mitte Juli 2022, die EMA die Zulassung von Lonafarnib für die Behandlung der Progerie, und zwar einzig und allein aufgrund des Überlebensvorteils von Patienten unter einer Lonafarnib-Therapie.

Ich pausiere hier und möchte gern das Wort an Herrn Professor Hipp übergeben, der auf die methodischen Aspekte der Nutzenbewertung eingehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön. Dann haben Sie das Wort, Herr Professor Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Dossierbewertung adressiert die wichtigsten Fragen zur Kohortenstudie, die auch das CHMP beim Zulassungsverfahren hatte. Im Kern ging es darum, ob die dort gezeigten Effekte auf das Gesamtüberleben ausschließlich auf Verzerrungen, insbesondere auf einen Selektionsbias zurückzuführen waren. So forderte das CHMP umfangreiche Sensitivitätsanalysen und Daten nach – zusätzlich zu denen, die die FDA verlangt hatte. Die EU-Zulassung basiert auf Daten von 62 Patientinnen und Patienten, die mit Lonafarnib behandelt wurden, die durchschnittlich 7,3 Jahre beobachtet wurden. Somit lagen schon zur Zulassung Langzeitdaten vor. 62 Verumpatienten, 81 Kontrollpatienten wirken absolut gesehen nicht viel. In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung – wir wissen, dass heute ungefähr 140 lebende HGPS-Patientinnen und Patienten weltweit existieren – sind diese Zahlen jedoch sehr hoch.

Die einstimmige Positive Opinion des CHMP beantwortete diese Kernfrage schließlich eindeutig. Die Größe und Konsistenz der beobachteten Effekte auf das Gesamtüberleben waren nicht allein durch Verzerrungen zu erklären. Die Größe der Effektstärke ist auch nach IQWiG-Maßstäben als erheblich zu bezeichnen, und wir reden hier tatsächlich über den Endpunkt, der nach unserer Wahrnehmung der härteste aller möglichen Endpunkte ist, nämlich über das Gesamtüberleben.

Unbestritten ist die Datenlage mit Unsicherheit behaftet. Deshalb sehen wir einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Bacher, Herr Professor Hipp. Ich habe zunächst zwei Fragen an Herrn Professor Marquardt, um mehr Informationen zum konkreten Krankheitsbild zu bekommen. Herr Marquardt, vielleicht können Sie uns etwas intensiver erläutern, welche Symptome bei den Patientinnen und Patienten im Vordergrund stehen und welche Faktoren in der vorliegenden Indikation potenziell Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Überleben haben, auch vor dem Hintergrund der doch sehr großen Altersspanne, in der die Todesfälle auftreten können? Wir sehen basierend auf den Daten des Progerie Registers eine Spanne von drei bis 27 Jahre. Wir haben gesehen, dass Patientinnen und Patienten im Median mit 15 Jahren insbesondere aufgrund von Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall versterben. Vielleicht können Sie dazu mehr Erläuterungen geben.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Sehr gern. Wir haben am Universitätsklinikum Münster drei Patienten mit diesem Krankheitsbild in Betreuung. Das dürften alle sein, die in Deutschland zurzeit bekannt

sind. Diese Erkrankung verläuft so, dass die Kinder im ersten Lebensjahr noch ziemlich unauffällig aussehen. Da wird es in der Regel auch noch nicht diagnostiziert. Dann verlieren sie zunehmend die Haare, das Unterhautfettgewebe geht weg, und dann sieht man zunehmend wie ein älterer Mensch aus. Es kommen dann leider die Gelenkbeschwerden und die kardiovaskulären Veränderungen, wie das beim normalen Altersprozess auch auftritt, nur viel, viel schneller.

Mein erster Patient hat wegen einer Minderdurchblutung schon einen Stent an den Herzkranzgefäßen. Er hat schwere Veränderungen am Herzen und ist in der Lebensqualität erheblich eingeschränkt. Man kann es sich so gut vorstellen, wie es Frau Bacher vorhin gesagt hat, dass man wie im Zeitraffertempo altert und die Beschwerden, die im Alter kommen, bekommt, wenn man jugendlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Marquardt. – Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum wurden sowohl im Nutzenbewertungsdossier als auch in der schriftlichen Stellungnahme für den aktuellsten Datenschnitt – das ist der vom 01. August 2021 – nur selektiv Daten aus den Zulassungsdokumenten, aber keine vollständigen Angaben unter anderem zu Ereigniszahlen und Zensierungen für die relevante Population vorgelegt? Gibt es dafür irgendeine Ratio, dass man das nicht machen konnte? – Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Wenn es noch Lücken gibt, werden wir versuchen, die im Nachgang zu füllen. Aber wir denken, dass wir über die Kaplan-Meier-Kurven, die wir mitgeliefert haben, wo die – –

(kein Ton)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht Sie im Moment nicht, Herr Hipp. Kaplan Meier hat man noch gehört.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt wieder.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Gut, das ist auch einer der wichtigsten Verbündeten. Wir denken, die Fragen alle adressiert zu haben. Wir sind jenseits davon, dass wir Ihnen etwas vorenthalten haben und wollten. Das müsste ohnehin alles im Modul 5 enthalten sein bzw. unsere Antworten sind aus den entsprechenden Dokumenten, die im Zulassungsverfahren mit der EMA entstanden sind. Aber wenn Sie dezidiert noch Lücken sehen, sind wir mehr als bereit, diese entsprechend zu füllen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer von der FB Med. Bitte schön.

Herr Fischer: Vielen Dank und guten Tag! Vielleicht kurz dazu: Ja, das haben wir zur Kenntnis genommen. Die Daten, die Sie nachgereicht haben, sind nicht die, die wir wirklich brauchen. Teilweise sind noch die der Tripletherapie in die Kaplan-Meier-Kurven eingegangen, teilweise waren sie nicht gepoolt für ProLon1 und ProLon2, sondern nur separat ausgewertet. Wir haben gesehen, dass in den EMA-Unterlagen immer auf gewisse Source-Dateien verwiesen wurde und da auf Tabellen. Das heißt, Sie müssten eigentlich ein Datenpaket bei der EMA eingereicht haben, auf dessen Basis sich die EMA ein Bild gemacht hat. Die Nachfrage wäre, ob Sie die Daten, die Sie der EMA zur Verfügung gestellt haben, nicht auch uns zur Verfügung stellen könnten. Meiner Ansicht nach müssten dann auch die Todesfälle dabei sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fischer. – Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Herr Fischer, vielen Dank für die Präzisierung. Das werden wir schnellstens nachliefern. Diese Source-Dateien waren in der Tat bisher nicht Bestandteil des Pakets.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es Fragen? – Frau Schier von der Deutschen Krankenhausgesellschaft, bitte.

Frau Dr. Schier: Vielen Dank. – Die Frage zum Krankheitsverlauf, die ich auch hatte, hat Herr Hecken gerade gestellt. Zum anderen: Sehen Sie weitere Confounder? Sie haben bei den Matchinganalysen sowohl Alter als auch Kontinent eingeschlossen. Sind aus Ihrer Sicht weitere Confounder relevant? Immer wieder fällt das Wort „Mutationsstatus“. Können Sie vielleicht etwas dazu sagen, inwieweit der relevant ist? Ich weiß, dass Sie in Ihrer Stellungnahme etwas dazu geschrieben haben, auch die FDA hatte Daten dazu geliefert. Diese beiden Dinge würden mich interessieren, also Confounder und inwiefern der Mutationsstatus relevant sein könnte, in welcher Konstellation auch immer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schier. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Hipp, bitte, danach Herr Marquardt.

Frau Dr. Hipp (EigerBio): Es sind in der Tat von der FDA Untersuchungen zum Mutationsstatus gemacht und die Überlebenszeiten untersucht worden. Es wurde klar gezeigt, dass es in dieser Kohortenstudie unabhängig vom Mutationsstatus ein statistisch signifikantes Überleben gibt. Zur zweiten Frage, zur Recherche nach weiteren Confoundern: Die EMA hat eine Recherche durchgeführt und zwei Confounder ermittelt, zum einen Alter bei Therapiebeginn und Mutationsstatus. Für beide sind Sensitivitätsanalysen gemacht worden, die gezeigt haben, dass das Überleben davon unabhängig ist. Richtig ist wohl, dass die unter Zehnjährigen etwas mehr profitieren, aber ansonsten sind diese Untersuchungen umfänglich bei EMA und FDA eingereicht worden und zeigen alle ein statistisch signifikantes Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marquardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Die Progerie-Erkrankung unterscheidet sich von allen anderen genetisch bedingten Erkrankungen dadurch, dass es bei den Kindern eine neue Mutation ist auf einem Allel des LMNA-Gens, und das ist bei allen Kindern, die die klassische Progerieerkrankung haben, immer genau die gleiche Basis. In der Studie von Frau Gordon haben die meisten Patienten, die dort eingeschlossen wurden, diese klassische Progerieveränderung. Immer die gleiche Basis ist für eine genetische Erkrankung extrem ungewöhnlich, weil die Mutationen sonst auf dem ganzen Gen verteilt sind. Damit wird das Krankheitsbild heterogener, aber hier ist es immer die gleiche Basis und damit ein relativ ähnlicher Fingertyp.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Marquardt. – Frau Schier, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Schier: Ich habe eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Schier: Es geht wieder in Richtung Krankheitsbild, das eben erläutert wurde. Ich habe noch nicht ganz verstanden, wie ich mir das vorstellen muss. Ist das ein sehr stark progredienter Verlauf, und diese Komplikationen treten sozusagen kurz vor dem Versterben auf? Was ist der Stellenwert für Begleitmedikation, den Sie sehen? Können Sie darauf noch einmal eingehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marquardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Die Erkrankung ist eine progressiv verlaufende Erkrankung. Während die Kinder am Anfang durch den auffällenden Phänotyp auffallen, kommen zunehmend Gelenkbeschwerden und Herzbeschwerden hinzu. Die Kinder sind inaktiv, weil sie erstens wegen der Schmerzen nicht mehr so gut laufen können, zweitens wegen der Herzbeteiligung beeinträchtigt sind. Das kommt aber erst zum Ende der Erkrankung. Es ist aber nicht so, dass der Leidensdruck erst am Ende entsteht, sondern es ist eine kontinuierliche Verschlechterung über die ganze Zeit. Wenn man das Protein nicht hat, wenn man dieses LMNA nicht hat, im Tiermodell zumindest, wenn man das komplett ausknockt, hat man gar keinen Phänotyp. Das,

was diese Krankheit auslöst, ist das fehlerhafte LMNA, und das fehlerhafte LMNA zeichnet sich dadurch aus, dass die Farnesylgruppe nicht abgespalten wird, wie das normalerweise der Fall wäre. Es ist der Wirkmechanismus dieses Medikamentes, dass man die Farnesylgruppenanheftung von vornherein verhindert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Marquardt. – Ergänzungen, Herr Professor Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Frau Schier, ich denke, Ihre Frage zielt darauf ab, inwieweit die Begleitmedikation lebensverlängernd wirkt, sprich: inwieweit diese Medikation, die teilweise nicht vollständig erfasst ist oder überhaupt in dem Register herangezogen wird, dazu beigetragen hat, dass man praktisch in einem Performancebias ist. Hier haben wir in Studien-Kombinationen mit Lonafarnib gezeigt, dass deren Einfluss vernachlässigbar ist. Das heißt, man hat entsprechend ausgerechnet, dass diese Statine nicht dazu geführt haben, dass man diese Effekte, die man mit Lonafarnib allein erzielte, noch steigern konnte. Ich denke, das ist etwas, wozu Herr Professor Marquardt noch mehr sagen könnte, inwieweit andere Therapien lebensverlängernd wirken können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hipp. – Herr Marquardt noch einmal, bitte.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Die Komedikationen, die bei Patienten mit dieser Erkrankung probiert wurden, beruhen alle auf dem gleichen Wirkprinzip, dass man versucht, diese Farnesylgruppe dort nicht anheften zu lassen, weil man genau weiß, das macht die Pathologie des Proteins aus. Statine wirken genauso. Sie hemmen nicht nur die Cholesterinherstellung, sondern auch die Herstellung von Farnesylgruppen, und die Bisphosphonate hemmen die Herstellung von Farnesylgruppen an einer anderen Stelle. Die erste Studie von Frau Gordon, die über die Kombinationstherapie geht, zeigt, dass diese Komedikationen keinen Einfluss auf die Zielgrößen der Studie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Marquardt. – Frau Schier, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Schier: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung, danach Frau Wenzel-Seifert, DKG. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben schon zu den möglichen Confoundern und dem Problem des Matchings in der Kohortenstudie diskutiert. Ich habe eine Frage zum Confounderkontinent. Ich habe es so verstanden, dass sich die Krankheit genetisch nicht unterscheidet, egal, in welchem Land sie auftritt. Ist das richtig? Können Sie das bestätigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marquardt.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Das ist bestätigt, ja. Alle Patienten haben die gleiche Mutation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Frau Teupen?

Frau Teupen: Ich habe noch eine andere Frage, bei der es um den Einschluss der Personen ins Matching geht. Im Bericht der FB Med steht, dass die vor 1991 geborenen Kinder keinen Selektionsbias haben. Man kritisiert auch, dass es zu der Zeit unklar war, in welchem Maß diese Krankheit überhaupt diagnostiziert werden konnte. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, Herr Marquardt, wie das war, bevor man den Gentest hatte. War es nach dem, was Sie gesagt haben, möglich, dass man die Krankheit bei den Kindern eindeutig identifizieren konnte? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Marquardt.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Die Krankheit im ersten Lebensjahr zu diagnostizieren, ist sehr schwer, weil die Kinder noch normale Haare haben. Man merkt es als erstes an der derben Haut, die entsteht. Ab dem zweiten Lebensjahr wird das jeder Arzt diagnostizieren können, weil dann die Haare zunehmend ausfallen, das Unterhautfettgewebe weggeht und man zunehmend diesen Alterungsphänotyp hat. Ich glaube, die undiagnostizierte Rate, wie sie bei vielen Erkrankungen häufig ist, weil Ärzte das nicht diagnostizieren, weil es eine seltene Krankheit ist, ist hier aufgrund dieses sehr speziellen Phänotyps sehr gering. Es ist eigentlich ausgeschlossen, dass man Patienten nicht identifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Die Feststellung und Aussage in der Dossierbewertung, dass die Patienten mit Geburtsjahr ab 1991 einen Selektionsbias hatten, basiert auf der Vermutung, dass die Reisefähigkeit dazu geführt hat, dass in der Lonafarnib-Kohorte die fitteren Patienten sind, während alle anderen schließlich die Vergleichskohorte bildeten. Das ist durch entsprechende Nachfragen bei den infrage kommenden Patienten ausgeschlossen worden bzw. haben wir das in der Stellungnahme thematisiert. Wenn man die beiden Patienten von den 196, die gesagt haben, sie sind nicht reisefähig, in die Auswertung hineinnimmt, ändert sich das Bild auch nicht. Wichtig ist, zu verstehen, dass gerade die Frage der kontemporären Patienten – gemeint war damit, dass nur Patienten eingeschlossen werden, die mindestens das Geburtsalter der mit Lonafarnib behandelten Patientinnen und Patienten haben – eine ist, die von den Zulassungsbehörden gefordert wurde. Das heißt, das war an der Stelle keine Idee von Eiger oder von der PAF, dieser Wissenschaftsorganisation, sondern eine Auflage, um genau das nicht zu haben, einen Selektionsbias, der möglicherweise durch eine Veränderung des Versorgungsstandards über die Jahre eingebracht werden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer von der FB Med dazu. Dann komme ich zurück zu Ihnen, Frau Teupen, und zu Frau Wenzel-Seifert. Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Wenn ich kurz zum Selektionsbias einhaken bzw. dazu eine Nachfrage stellen dürfte, wie die Selektion der Patienten in die Interventionsstudie gelaufen ist. Wie Sie, glaube ich, schon gesagt oder in der Stellungnahme ausgeführt haben, werden so gut wie alle Patienten weltweit in diesem einen Studienzentrum in Boston behandelt bzw. irgendwann dort vorstellig. Was hat letztendlich dazu geführt, dass einige Patienten in die Lonafarnib-Studien eingeschlossen wurden, andere Patienten aber nicht und in der natürlichen kontemporären Kontrollkohorte gelandet sind? Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Wie Sie den Daten entnehmen können, sind letztlich 173 Patienten von 196 – das sind sehr viele – überhaupt zur Datengrundlage für diverse Analysen geworden. Letztendlich war die Verfügbarkeit der Daten – und das waren relativ wenige – ausschlaggebend. Natürlich brauchte man das Geburtsdatum, eine Diagnose, die festgelegt ist, und man brauchte das Geschlecht. Dann hat man geschaut, welche zu der kontemporären Gruppe gehören, das heißt in dem Fall 1991 und jünger. Dadurch sind die meisten herausgefallen, die dafür infrage kamen. Es gab dafür keinen vorgegebenen Selektionsalgorithmus, der gesagt hat, die einen kommen hinein oder nicht. Es ging um die Verfügbarkeit von Daten, gegebenenfalls um Einwilligung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer, zufrieden oder Nachfrage?

Herr Fischer: Eine kleine Nachfrage: Ich bin vielleicht etwas missverstanden worden. Ich habe darauf abgezielt, warum manche Patienten Lonafarnib als Therapie und andere Lonafarnib in den Studien nicht als Therapie bekommen haben. Verstehen Sie, was ich meine?

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Ja.

Herr Fischer: Darauf hat das eher abgezielt. Vielleicht können Sie dazu noch kurz etwas sagen.
– Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Die Ein- und Ausschlusskriterien haben auch pharmakologische Daten hinterfragt. Die waren nicht von allen vorhanden. Ich hatte Sie gerade dergestalt missverstanden, dass Sie fragten, wer überhaupt in diesen Datenpool eingezahlt hat, und das wären auch die Kohortenpatienten gewesen. Nein. Was die Ein- und Ausschlusskriterien von ProLon1 und letztlich auch ProLon2 angeht, gibt es durchaus mehr Kriterien, insbesondere dann, wenn man genau weiß, welcher Mutationsstatus gegeben ist. Bei der Kohortenstudie war das teilweise nicht der Fall, wobei man aufgrund der Ausführungen von Herrn Professor Marquardt versteht, dass das letztendlich für die Kohortenstudie nicht entscheidend war, aber für den Einschluss in ProLon1 oder ProLon2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer, ist die Frage beantwortet?

Herr Fischer: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen wieder und danach Frau Wenzel-Seifert.

Frau Teupen: Ich habe noch eine kleine Frage zu den Parametern wie BMI, Gewichtszunahme und Körpergröße. Das ist in dieser Indikation durchaus relevant, Gedeihstörung und Kleinwuchs. Ich habe die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie ausschließlich Absolutwerte im Gegensatz zu Baseline und nicht zum Beispiel Setscores genommen haben, um einen Vergleich zu haben. Vielleicht können Sie das kurz erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Im Laufe des Zulassungsprozesses haben die Zulassungsbehörden FDA und EMA klar gesagt, dass diese anthropometrischen Daten keine Rolle spielen, weil sie nicht gut zu beurteilen sind. Um auf die Frage von Frau Teupen zurückzukommen, warum Absolutwerte und nicht andere Referenzwerte: Bei so wenigen Patienten, über die man so wenig weiß, ist immer die Frage, welchen Vergleichsmaßstab man anlegt. Für den einzelnen Patienten mag es wichtig sein, dass man absolut verfolgt, wie sich seine Daten im Laufe der Behandlung oder Nichtbehandlung verändern, aber in dem Fall gab es keinen vernünftigen Ansatzpunkt, bei diesem Krankheitsbild andere Parameter hinzuzuziehen. Man hat versucht, entsprechende Konstrukte zu bilden, eine Trajektorie, eine Entwicklung über die Zeit bis und dann ab Behandlungsbeginn aufzuzeigen. Das ergab keine wissenschaftlichen Daten, die insbesondere vor den Augen der Zulassungsbehörden Bestand hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Frau Wenzel-Seifert, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte noch einmal zum Verlauf des Krankheitsbildes zurück. Uns ist noch nicht so richtig klar, wie gleichförmig dieser Verlauf ist, auch was den Schweregrad anbetrifft. Es fehlt uns in beiden Studien und in der historischen Kohorte jegliche Angabe zum Schweregrad, worunter wir uns Informationen darüber vorstellen würden, ob die Kinder oder Patienten bereits einen Schlaganfall oder Herzinfarkt hatten, ob sie an einer koronaren Herzerkrankung etc. leiden. Diese Angaben fehlen. Wir haben die Information – das hat Herr Hecken zu Beginn angeführt –, dass das Intervall, in dem die Todesfälle eintreten, keinesfalls zusammengedrängt um die zehn Jahre ist, sondern das kann früher und auch später

sein. Insofern ist dieses alleinige Matchen nur vom Alter – sie werden altersmäßig letztendlich irgendwie zusammensortiert – für uns schwer nachvollziehbar. – Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage ist: Die Frage nach der Medikation bezog sich nicht nur auf kausale Therapien oder direkt an der Genstörung oder dem sich daraus ergebenden arteriosklerosebedingenden Prinzip, sondern auch auf die gängige Medikation, die ein Erwachsener mit einer arteriosklerotischen Erkrankung bekommen würde, angefangen von Thrombozytenaggregationshemmern über blutdrucksenkende Medikamente etc.

Sie haben gerade erwähnt, dass Sie einen Patienten oder eine Patientin haben, die einen Stent bekommen hat. Bypassoperationen spielen eine Rolle. Auch dazu fehlen uns jegliche Informationen. Dass es bei diesem sehr kleinen Kollektiv von Patienten dazu wahrscheinlich keine großen klinischen Studien gibt, ist nachvollziehbar. Aber man macht einen solchen Stenteingriff auch nicht umsonst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte beginnen, Herr Marquardt oder Herr Hipp?

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Ich denke, Herr Marquardt ist der Experte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marquardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Ich kann nichts zu fehlenden Studiendaten sagen. Da würde ich immer gern bessere Daten haben, das ist völlig klar. Komedikation gibt es bei Patienten, die kardiovaskuläre Ereignisse hatten. Natürlich haben die blutdrucksenkenden Medikamente, auch Aspirin in einer niedrigen Dosis und unter Umständen auch andere Medikamente zur Behandlung der Angina Pectoris oder der Herzinsuffizienz.

Zu dem Verlauf ist es so: Ich glaube, wir haben dadurch eine besondere Homogenität, dass alle Kinder die gleiche Mutation haben. Aber man hat noch 25.000 andere Gene, und die bestimmen auch erheblich, wie ein solches Krankheitsbild verläuft. Das kann selbst innerhalb der gleichen Familie unterschiedlich sein. Ich würde sagen, im Vergleich zu anderen genetisch bedingten Erkrankungen sind der Phänotyp und der Verlauf relativ konform, aber natürlich gibt es individuell starke Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Ich meine, verstanden zu haben, und ich bin da sicherlich nicht der größte Experte im virtuellen Raum, dass Herzinfarkte und Schlaganfälle tendenziell eher zum Lebensende hin stattfinden. Das heißt – Herr Professor Marquardt, bitte korrigieren Sie mich, wenn ich zu viel Unsinn rede –, dass man darüber eine gewisse Standardisierung hat, was wesentliche Symptome angeht.

Die andere Frage war die des Matchens, warum diese Daten nicht eingeflossen sind – einfach deshalb, weil sie für diese Natural history-Kohorte nicht zur Verfügung standen. Das trägt zu der Unsicherheit bei, die an vielen Stellen adressiert wurde, insbesondere von den Zulassungsbehörden, inwieweit sich Begleitmedikationen in die eine oder andere Richtung ausgewirkt haben. Aber letztendlich war das Kern der Frage, nach alledem, was wir nicht wissen, was wir mit genügend großer Sicherheit sagen können. Da bleibt unter dem Strich immer der Überlebensvorteil, den Lonafarnib bietet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Herr Marquardt noch einmal.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Alle Patienten, die ich über 20, 30 Jahre, in denen ich das verfolge, kenne, sind beim ersten größeren kardiovaskulären Ereignis verstorben. Man kann nicht eins zu eins sagen, das ist ein Altern wie im Zeitraffertempo. Die Verhältnisse, was die Gefäße anbetrifft,

sind ganz andere. Die Kinder sind kleinwüchsig, die Gefäße sind viel kleiner. Bei unserem Patienten war es schwer, überhaupt einen Stent anzulegen, weil die Verhältnisse so klein waren. Das Koronar-CT, das als klassisches Beispiel dafür gilt, eine Koronarstenose festzustellen, war unauffällig, weil es nicht so klassische Verkalkungen sind, sondern andere Gefäßveränderungen dazu führen, sodass man wirklich erst im Herzkatheder, weil der Patient Angina Pectoris-Beschwerden hatte, gesehen hat, dass da eine relevante Koronarstenose ist. Ich glaube, das ist etwas anders. Ich würde unterstreichen, was Herr Hipp gesagt hat. Das sind Probleme, die erst zum Lebensende auftreten. Wenn sie auftreten, ist das Risiko für die Patienten, zu versterben, wirklich sehr groß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Frau Wenzel-Seifert, okay? – Danke. Dann habe ich jetzt Frau Schütt vom GKV-SV, dann Herrn Jantschak von der KBV. Frau Schütt, bitte.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Nachfrage zu den Ausführungen von Herrn Marquardt. Sie haben gesagt, dass Patienten, die kardiovaskuläre Ereignisse gehabt haben, entsprechende Komedikation bekämen. Heißt das, dass diese Patienten keine entsprechende Komedikation vor den Herzinfarkten, Schlaganfällen bekommen? Ist es nicht üblich, vorher – ich sage einmal – ASS oder entsprechende Medikation zu geben, gerade weil man weiß, dass die Todesursache hauptsächlich – so habe ich das mitgenommen – Herzinfarkte und Schlaganfälle sind? Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marquardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Danke schön. Ich bin kein Erwachsenenmediziner, aber soweit ich das weiß, sind die Daten zur Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen nur für die Patienten relevant oder statistisch signifikant, die schon ein kardiovaskuläres Ereignis gehabt haben. Von daher: Ich glaube nicht in der Primärintervention. Ich glaube, es gibt keine Daten, die zeigen, dass ASS oder Statine, wenn man als Erwachsener noch kein kardiovaskuläres Ereignis hatte, protektiv wirken und den ersten Herzinfarkt verhindern. Natürlich behandeln wir einen hohen Blutdruck, wenn er auftritt, wir geben aber nicht prophylaktisch zum Beispiel Thrombozytenaggregationshemmer, Statine schon. Die haben viele Patienten bekommen, weil man dachte, die Farnesyltransferaseinhibition – das ist aber das Eigentliche, weshalb man das gemacht hat – ist da relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Herr Hipp, hatten Sie sich noch einmal gemeldet, weil Ihr Mikrofon immer aufblinkt?

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Wir haben uns nur zu schnell bewegt. Wir sind zu viert in einem Raum. Pardon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Schütt, die Frage ist nicht beantwortet, oder?

Frau Dr. Schütt: Na ja, nicht so ganz. Aber wenn es keine weiteren Aussagen dazu gibt, hätte ich eine kurze Nachfrage zu meinem Verständnis über die Population in der Kohortenstudie. Da wurde bei der Charakterisierung zum Beispiel das Alter zu Therapiebeginn angegeben – für die behandelten Patienten okay. Wie ist aber das Alter zu Therapiebeginn für die gematchte Kontrollpopulation definiert, die unbehandelt war? Das ist mir nicht ganz klar. Könnten Sie das noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Herr Hipp, bitte.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Da hat man in der Tat das Alter bei Therapiebeginn der Lonafarnib-Patienten auf die gematchten Patienten übertragen, sodass man die Patienten mit hoher Sicherheit in einem vergleichbaren Lebensabschnitt verglichen hat. Das war der entscheidende Punkt, als sich herauskristallisiert hat, dass das Alter der wichtigste Confounder ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Frau Schütt, eine Nachfrage?

Frau Dr. Schütt: Ja. Das habe ich nicht ganz verstanden. Das Alter bei Therapiebeginn in der behandelten Gruppe ist bekannt. Dann haben Sie angenommen, dass das Alter bei der gematchten Kontrollpopulation identisch wäre? Das ist mir nicht klar. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Grundsätzlich haben Sie eine Vergleichskohorte, die nach dem Geburtsjahr ausgesucht wurde. Aus dieser Vergleichskohorte ziehen Sie sich diejenigen heraus, die vom Alter her noch in das Raster der behandelten Patienten passen. Von den behandelten Patienten weiß man, in welchem Alter sie behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Darüber muss ich noch einmal nachsinnieren. Mir ist das nicht klar. Ich weiß nicht, ob Ihnen das klar ist, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Dr. Schütt: Aber mir ist das nicht klar, wie Therapiebeginn dann festgestellt wurde. Das ist etwas, was man übertragen hat und kein – – Es ist mir immer noch unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Wir sind gern bereit, eine möglichst gut verständliche Erklärung im Nachgang zu liefern, bevor wir darüber philosophieren. Wir haben zu viert jetzt kein einheitliches Bild dazu. Pardon. Sie werden das dann erfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Das war es dann, Frau Schütt? – Ja. Dann habe ich Herrn Jantschak und anschließend Frau Teupen. Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Marquardt, ob er aktuell Patienten mit Lonafarnib behandelt bzw. ob bekannt ist, wie viele deutsche Patienten zurzeit schon mit dem Wirkstoff behandelt werden. Daran schließe ich eine zweite Frage an, wie sich die Verträglichkeit des Wirkstoffs in der Praxis darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Marquardt.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Von den drei Patienten in Deutschland werden alle drei mit Lonafarnib behandelt. Das Medikament macht gastrointestinale Nebenwirkungen. Das ist das Hauptproblem, dass den Kindern nach der Einnahme von Lonafarnib übel wird, sie Durchfall, Bauchschmerzen bekommen oder gar erbrechen müssen. Deshalb machen wir es so, dass wir das Medikament langsam einschleichen und nicht gleich mit der empfohlenen Dosis, die auf die Körperoberfläche berechnet ist, anfangen. Wir schleichen das über ein paar Wochen ein, und dann kann man das den gastrointestinalen Problemen des Kindes anpassen. In der Dauerbehandlung ist es kein Problem mehr. Wenn die Patienten einmal auf der Enddosis eingeschlichen sind, gibt es diese Probleme nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Das hat sich erledigt. Ich hatte exakt die gleiche Frage wie Herr Jantschak zur Erfahrung. Vielen Dank. Das hat Herr Marquardt gerade gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Herr Fischer von der FB Med noch einmal.

Herr Fischer: Ich habe eine Nachfrage zu der Kontrollgruppe und ob Patienten aus der Kontrollgruppe gegebenenfalls auch schon mit Lonafarnib behandelt wurden? Das ist indirekt eine Nachfrage zu dem, was eben gefragt wurde, ob in Deutschland schon Patienten mit Lonafarnib behandelt werden. Wurden Patienten aus der Kontrollpopulation irgendwann auch mit Lonafarnib behandelt? Ich glaube, die FDA-Zulassung war 2020 und der Datenschnitt 2021. Haben Sie dazu Informationen? Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Hipp.

Frau Dr. Hipp (EigerBio): Für die Kontrollgruppe war die Therapie mit Lonafarnib ein Ausschlusskriterium. Es ist sichergestellt, dass keiner der Patienten in der Kontrollgruppe Lonafarnib erhalten hat-.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer.

Herr Fischer: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenfassend die letzte Dreiviertelstunde darzustellen. Wer macht das? Wieder Frau Bacher?

Frau Dr. Bacher (EigerBio): Gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Bacher (EigerBio): Die heutige Diskussion hat gezeigt, dass die Erkrankung der Progerie eine progressive Erkrankung ist, ein sehr homogenes Krankheitsbild aufgrund der Tatsache darstellt, dass die Mutation, wie es Professor Marquardt dargestellt hat, diese LMNA-Mutation, auf einem Gen basiert, dass diese Patienten typische Erkrankungen eines vorschleunigten Alterns wie Gelenkprobleme, Herz-Kreislauf-Probleme bekommen. Professor Marquardt erwähnte, ein Patient hat bereits einen Stent. Das ist der eine Aspekt, dass diese Patienten definitiv Bedarf für eine zielgerichtete Therapie haben. Wie Professor Marquardt sagte, sind die drei Patienten, die in Deutschland bekannt sind, auf Lonafarnib-Therapie.

Um den Aspekt der Tolerabilität noch einmal zu beleuchten: Professor Marquardt erwähnte, es gibt gastrointestinale Nebenwirkungen, ein Klasseneffekt der Farnesytransferaseinhibitoren generell. Diese unerwünschten Ereignisse sind gut managebar. Auch im Zulassungstext ist erkenntlich, dass der überwiegende Teil der behandlungsbedürftigen Patienten einen milden bis maximal moderaten Verlauf bei den unerwünschten Ereignissen hat.

Was die Zulassungsgenese bzw. diese historische Kohortenstudie angeht: Dazu gab es einige Fragen rund um das Matching, auch um Daten, die – ich glaube Herr Fischer war es, der wegen einer Nachreichung der Daten gefragt hat – wir bei der EMA eingereicht haben, die im Nutzendossier nicht eingeflossen sind. Diese werden wir gern nachreichen. Des Weiteren gab es eine Frage zur Kohortenstudie mit dem Matching, wie das genau vor sich ging. Diese beiden Punkte werden wir gern im Nachgang aufgreifen und Ihnen liefern.

Wir möchten noch einmal diesen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen betonen, den wir sehen, dass diese Therapie mit dem Datenschnitt – ich glaube, das war der August 2021, bitte korrigieren Sie mich, wenn das nicht korrekt war – eine Lebensverlängerung um 4,3 Jahre dargestellt hat. Wie gesagt, über 30 Prozent Lebensverlängerung. – Mit diesem Statement möchte ich schließen. Ich weiß nicht, ob noch jemand anderes etwas ergänzen möchte und schließe hiermit mein Statement.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hipp, wollen Sie noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Das waren würdige letzte Worte. Ich denke, es ist klar, dass wir eine unsichere Datenlage haben. Das bestreitet niemand. Auf der anderen Seite ist, denke ich, auch klar, dass wir hier einen besonderen Effekt auf das Gesamtüberleben haben, der schon in der Zulassung festgestellt wurde. – Jetzt habe ich doch etwas gesagt. Auf jeden Fall danken wir Ihnen für die Diskussion, die uns erkenntnismäßig sicherlich auch weitergebracht hat. Ich hoffe, Ihnen geht das auch so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bacher und Herr Hipp. Herzlichen Dank an Herrn Marquardt, dass er uns als Experte Rede und Antwort gestanden hat, selbstverständlich auch an den pU und seine Beauftragten oder Hinzugezogenen. Wir werden das, was in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert wurde, bei unserer Entscheidung selbstverständlich zu wägen haben. Vor diesem Hintergrund nochmals danke. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Wir beenden diese Anhörung und machen in zwölf Minuten mit der nächsten Anhörung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung und verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr