

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Lonafarnib (Zokinvy<sup>®</sup>)*

EigerBio Europe Ltd.

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.10.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	18

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lonafarnib für die Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS und PL .....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CITT1_2	ITT Population aller Patienten, die in ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte, die im Jahr 1991 oder nach 1991 geboren wurden (ProLon1 und ProLon2 contemporaneous Intention-to-treat)
EG	Europäische Gemeinschaft
FTI	Farnesyltransferase-Inhibitor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGPS	Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
HR	Hazard Ratio
LMNA	Lamin A/C-Gen
OR	Odds Ratio
PL	Progeroide Laminopathie
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
ZMPSTE24	Zinc Metallopeptidase STE24

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	EigerBio Europe Ltd.
<b>Anschrift:</b>	1 Castlewood Avenue Rathmines, D06 H685 Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>EigerBio Europe Ltd.</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>1 Castlewood Avenue Rathmines, D06 H685 Ireland</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Lonafarnib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Zokinvy®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AX20</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>31610</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Lonafarnib 50 mg, Packung mit 30 Hartkapseln PZN 17852718</b> <b>Lonafarnib 75 mg, Packung mit 30 Hartkapseln PZN 17852724</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>E34.8</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I11645/I21543 (Orphanet: 740/740)</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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 <i>LMNA</i> -Mutation mit Progerin-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten <i>ZMPSTE24</i> -Mutation.	18.07.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Lonafarnib (Zokinvy) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V).

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lonafarnib im Anwendungsgebiet basiert auf einer wie geplant abgeschlossenen Kohortenstudie mit historischem Vergleich und zwei wie geplant abgeschlossenen einarmigen Phase 2 Studien (ProLon1 und ProLon2). Die Kohortenstudie zeigte in der Kategorie Mortalität konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Lonafarnib. Diesen vorteilhaften Effekten standen keine relevanten nachteiligen Effekte in der Kategorie Sicherheit in den Studien ProLon1 und ProLon2 entgegen.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Lonafarnib ist der erste therapeutisch eingesetzte, krankheitsmodifizierende Farnesyltransferase-Inhibitor (FTI), der zugelassen ist zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose des Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndroms (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..

Die Kohortenstudie zeigte konsistent Anhaltspunkte statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteile von Lonafarnib im Vergleich zu Placebo in der Kategorie Mortalität, denen keine relevanten Nachteile in der Kategorie Sicherheit gegenüberstanden (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lonafarnib für die Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS und PL

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>			↑↑
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)</b>			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach 3 Jahren	HR: 0,17 [0,060; 0,478] p = 0,0008	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter	HR: 0,23 [0,12; 0,45] p < 0,0001	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.08.2021)</b>			↑↑
Kohortenstudie, adjustiert nach Alter bei Behandlungsbeginn, Zensierung nach 3 Jahren	HR: 0,28 [0,15; 0,52] p = 0,0117	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
Kohortenstudie, adjustiert nach Alter bei Behandlungsbeginn, Zensierung nach 3 Jahren	Differenz in RMST: 0,47 [0,20; 0,73] p = 0,0005	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)</b>			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach 3 Jahren	RR: 0,21 [0,08; 0,54] p = 0,0002	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter	RR: 0,44 [0,29; 0,67] p < 0,0001	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Lebenszeit)</b>			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach 3 Jahren	RR: 0,24 [0,09; 0,64] p = 0,0041	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter	RR: 0,44 [0,26; 0,74] p = 0,0021	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Morbidität</b>			↔
<b>Sicherheit</b>			↔
<p>a: Ergebnisse der Endpunktkategorie Mortalität beziehen sich auf die Haupt-Analysepopulation der Kohortenstudie (Datenschnitt 01.06.2019: N = 143; Datenschnitt 01.08.2021: N = 144).</p> <p>Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)</p> <p>Abkürzungen: CITT1_2: Haupt-Analysepopulation (ITT Population aller Patienten, die in ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte, die im Jahr 1991 oder nach 1991 geboren wurden (ProLon1 und ProLon2 contemporaneous Intention-to-treat); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RMST: Restricted Mean Survival Time</p>			

Für Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit HGPS oder PL liegt in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** vor, da die Kohortenstudie konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante, sehr starke positive Effekte von Lonafarnib auf die Mortalität zeigte; dabei wurde kein das Ausmaß des Zusatznutzens mindernder Schaden beobachtet. Es wurde damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA erreicht. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Lonafarnib ist der erste therapeutisch eingesetzte, krankheitsmodifizierende FTI, der zugelassen ist 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

Das HGPS ist eine autosomal-dominante, sehr seltene, nicht heilbare und im frühen Alter tödlich verlaufende, genetische Erkrankung. Postnatal zeigen sich phänotypische Anzeichen vorzeitiger Alterung mehrerer Organe und Gewebe. Man unterscheidet das klassische und das nicht-klassische HGPS. PL sind dem HGPS genetisch ähnlich und äußern sich klinisch wie das HGPS.

Bei der Geburt sind die Kinder noch unauffällig, entwickeln aber in den ersten 12-18 Lebensmonaten erste Symptome, wie zum Beispiel Wachstumsdefizite. Das Vollbild der Erkrankung manifestiert sich meistens um das dritte Lebensjahr.

HGPS und PL sind mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden. Ohne krankheitsspezifische Behandlung tritt der Tod frühzeitig in einem durchschnittlichen Alter von 14,6 Jahren ein. Die meisten Patienten sterben in Folge von Komplikationen einer schweren Atherosklerose wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kongestiver Herzinsuffizienz.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HGPS und PL sind nicht heilbar und es gibt keine kausale Therapie. Es existieren nicht-pharmakologische symptomatische Behandlungsansätze für kardiologische, ophthalmologische, audiologische, zahnmedizinische, dermatologische und orthopädische Komplikationen. Zudem kann eine Physiotherapie und Beschäftigungstherapie verordnet werden. Pharmakologische, symptomatische (supportive) Behandlungsansätze gibt es unter anderem im Bereich der Anästhesie, Notfallmedikation und Prävention von Schlaganfällen. Therapien wie z.B. Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure), blutdrucksenkende oder Herzinsuffizienz-Medikamente, Antikoagulantien oder Antiepileptika können Beschwerden lindern und Komplikationen vorbeugen.

Es besteht somit ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf für Patienten mit HGPS und PL.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	5-6
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	5-6
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie</p>				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	1. Behandlungsjahr: 764.883,55 – 1.801.302,28; ab 2. Behandlungsjahr: 655.552,55 – 1.965.298,77
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
A	Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit genetisch bestätigten Progeroid-Syndromen besitzt.

#### Dosierung

##### *Anfangsdosis*

Für alle Indikationen beträgt die empfohlene Anfangsdosis 115 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich. Zur Berechnung der Körperoberfläche für die Dosierung sollte, wie in den klinischen Studien auch, die Formel von Du Bois verwendet werden. Alle täglichen Gesamtdosen sollten auf die nächsten 25 mg gerundet und in zwei gleiche oder nahezu gleiche Dosen aufgeteilt werden (siehe Tabelle 1). Die Dosen sollten im Abstand von etwa 12 Stunden (morgens und abends) eingenommen werden.

Tabelle 1: Empfohlene Anfangsdosis und Anwendungsschema für die Dosierung von 115 mg/m<sup>2</sup> nach Körperoberfläche

Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Tägliche Gesamtdosis, auf die nächsten 25 mg gerundet	Morgendliche Dosis Anzahl der Kapseln		Abendliche Dosis Anzahl der Kapseln	
		Lonafarnib 50 mg	Lonafarnib 75 mg	Lonafarnib 50 mg	Lonafarnib 75 mg
0,30 – 0,38	75		1*		1*
0,39 – 0,48	100	1		1	
0,49 – 0,59	125		1	1	
0,6 – 0,7	150		1		1
0,71 – 0,81	175	2			1
0,82 – 0,92	200	2		2	
0,93 – 1	225	1	1	2	

\* Bei Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,30 m<sup>2</sup> bis 0,38 m<sup>2</sup> muss der Inhalt einer 75-mg-Kapsel mit 10 ml Orangensaft gemischt werden. Die Hälfte der Mischung (5 ml) entspricht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer Dosis von 37,5 mg Lonafarnib. Diese Dosis wird zweimal täglich vorbereitet und eingenommen (siehe Abschnitt 6.6).

*Erhaltungsdosis*

Nach 4-monatiger Behandlung mit der Anfangsdosis von 115 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich sollte die Dosis auf die Erhaltungsdosis von 150 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich (morgens und abends) erhöht werden. Alle täglichen Gesamtdosen sollten auf die nächsten 25 mg gerundet und in zwei gleiche oder nahezu gleiche Dosen aufgeteilt werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Empfohlene Erhaltungsdosis und Anwendungsschema für die Dosierung von 150 mg/m<sup>2</sup> nach Körperoberfläche

Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Tägliche Gesamtdosis, auf die nächsten 25 mg gerundet	Morgendliche Dosis Anzahl der Kapseln		Abendliche Dosis Anzahl der Kapseln	
		Lonafarnib 50 mg	Lonafarnib 75 mg	Lonafarnib 50 mg	Lonafarnib 75 mg
0,30 – 0,37	100	1		1	
0,38 – 0,45	125		1	1	
0,46 – 0,54	150		1		1
0,55 – 0,62	175	2			1
0,63 – 0,7	200	2		2	
0,71 – 0,79	225	1	1	2	
0,8 – 0,87	250	1	1	1	1
0,88 – 0,95	275		2	1	1
0,96 – 1	300		2		2

Art der Anwendung

Lonafarnib ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapsel ist im Ganzen zu schlucken. Die Kapsel darf nicht gekaut werden. Jede Dosis ist mit einer Mahlzeit einzunehmen.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder ein anderes Mitglied aus der Klasse der Farnesyltransferasen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Midazolam, Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin (siehe die Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Behandlung mit Lonafarnib sollte eingeleitet werden, sobald eine Diagnose gestellt wurde. Den klinischen Daten zufolge ist der erwartete Überlebensvorteil einer Behandlung mit Lonafarnib bei Patienten mit Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS), bei denen die

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Behandlung im Alter von 10 Jahren oder älter begonnen wurde, geringer als bei Patienten, bei denen die Behandlung im jüngeren Alter begonnen wurde (siehe Abschnitt 5.1).

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und starken CYP3A-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von Lonafarnib während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Wenn die Kapseln nicht im Ganzen geschluckt werden können, können sie geöffnet und ihr Inhalt mit Orangensaft vermischt werden.