

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lonafarnib (Zokinvy[®])

EigerBio Europe Ltd.

Modul 3

*Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
oder progeroide Laminopathie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	7
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	7
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	8
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	20
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	22
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	23
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	25
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	25
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	29
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	32
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	34
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	35
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	36
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	37
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	37
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	37
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	50
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	50
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	51
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	55
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	55
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	55
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	56
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der Patienten mit HGPS und PL in Deutschland.....	18
Tabelle 3-2: Anzahl der Lebendgeburten mit HGPS und PL in Deutschland	19
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	20
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	21
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	26
Tabelle 3-7: Empfohlene Anfangsdosis und Anwendungsschema für die Dosierung von 115 mg/m ² nach Körperoberfläche	26
Tabelle 3-8: Empfohlene Erhaltungsdosis und Anwendungsschema für die Dosierung von 150 mg/m ² nach Körperoberfläche	27
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	29
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient mit HGPS oder PL (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	30
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	33
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	34
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	35
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	52
Tabelle 3-17: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten	52
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	56

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
EC	European Community (Europäische Gemeinschaft)
EPAR	European Public Assessment Report
FTI	Farnesyltransferase-Inhibitor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Halbs.	Halbsatz
HGPS	Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LMNA	Lamin A/C
mg	Milligramm
m ²	Quadratmeter
PL	Progeroide Laminopathie
PRF	Progeria Research Foundation
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VerfO	Verfahrensordnung
ZMPSTE24	Zink-Metalloprotease 24

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Lonafarnib hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EC) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1) am 14.12.2018 den Status eines Orphan Drug (EU/3/18/2118) erhalten (2). Dieser ist am 20.05.2022 erneuert worden (3). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10

Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden; 1999 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Lonafarnib for the treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome; 2019 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182118>.
3. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report: Lonafarnib EigerBio Europe Limited (lonafarnib) Treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome EU/3/18/2118; 2022 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/zokinvy-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; 2022 [Stand: 25.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 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 (1).

Überblick über die Erkrankung

Das HGPS ist eine autosomal-dominante, sehr seltene, nicht heilbare und im frühen Alter tödlich verlaufende genetische Erkrankung. Postnatal zeigen sich phänotypische Anzeichen

einschließlich vorzeitiger Alterung mehrerer Organe und Gewebe (2, 3). Die Erkrankung ist benannt nach Jonathan Hutchinson und Hastings Gilford, die sie erstmals beschrieben und als segmentales progeroides Syndrom klassifiziert haben (4, 5). Im Folgenden wird ein Überblick über die Erkrankung gegeben.

Man unterscheidet das klassische und das nicht-klassische HGPS:

- Dem klassischen HGPS liegt eine heterozygote *de novo* Punktmutation im Lamin A Gen (*LMNA*) zugrunde. Dies betrifft ca. 90 % der Patienten mit HPGS.
- Dem nicht-klassischen HGPS liegen andere heterozygote *LMNA*-Mutationen im Exon 11 oder Intron 11 zugrunde. Dies betrifft ca. 10 % der Patienten mit HGPS.

PL sind dem HGPS¹ genetisch ähnlich und äußern sich klinisch wie das HGPS (3, 6). Sie werden durch pleiotrope Mutationen in den Genen *LMNA* und *ZMPSTE24* verursacht. Man unterscheidet

- Mutationen mit Verarbeitungsfehler (Synonym: Prozessierungs-defizient), bei denen Progerin-ähnliche Proteine oder andere Genveränderungen akkumulieren und
- Mutationen, bei denen die Verarbeitungsfähigkeit erhalten bleibt und es nicht zur Akkumulation von farnesyliertem Prälamina A kommt und eine atypische Progerie ausgebildet wird (3, 6).

Pathophysiologie

HGPS ist eine genetische Erkrankung, die auf einem Defekt des Strukturproteins Lamin A in der Lamina des Zellkerns beruht.

Unter normalen Bedingungen bildet Lamin A zusammen mit Lamin B1, B2 und C die Zellkern-Lamina. Dieser fibrilläre Verbund, der direkt unterhalb der inneren Zellkernmembran liegt, verleiht dem Zellkern mechanische Festigkeit. Vermutlich fungiert Lamin A auch als Regulator der Gentranskription (6–8). Von besonderer Bedeutung für die korrekte Funktion und Lokalisation der Lamin-Proteine ist ihre Verarbeitung. Die Protein-Verarbeitung, auch posttranslationale Modifikation genannt, umfasst mehrere Schritte. Dabei wird Prälamina A an der Schwefelgruppe des C-terminalen Cysteins, dem sogenannten *CaaX*-Motiv, farnesyliert (Farnesyltransferase), drei terminale Aminosäuren (*aaX*) deletiert (Endoprotease) und dann methyliert (Isoprenylcystein-Carboxylmethyltransferase). Anschließend wird 15 Aminosäuren oberhalb der Farnesylierungsstelle das gesamte verarbeitete Ende deletiert (Zinkmetalloprotease *ZMPSTE24/FACE-1*). Das entstandene Protein heißt Lamin A.

Bei HGPS-Patienten liegt eine heterozygote *de novo* Punktmutation (c.1824C>T) vor, meist im Codon 608 (pG608G) des Lamin A/C-Gens (*LMNA*). Durch den Austausch einer Base kommt

¹ Im Folgenden werden unter HGPS sowohl die klassische als auch nicht-klassische Mutationsformen des HGPS zusammengefasst.

es bei HPGS zur Generierung einer alternativen Spleißstelle. An dieser kommt es durch das Herausschneiden von 150 Nukleotiden des Exons 11, zu einem Lamin A-Protein, das 50 Aminosäuren kürzer ist als das normale Protein (9). Das modifizierte Protein wird Progerin genannt und anstelle von Lamin A in die Lamina eingebaut. Dadurch verliert der Zellkern seine Stabilität. Mutationen von Lamin-Proteinen sind nachweislich mit Neuropathien, Muskeldystrophien, Lipodystrophien und vorzeitigen Alterungsprozessen verbunden (10).

Erhöhte Progerin-Konzentrationen finden sich normalerweise in der Haut und den Gefäßwänden älterer Menschen, so dass davon ausgegangen wird, dass Progerin auch eine Rolle im normalen Alterungsprozess zukommt (11).

Ursache für PL sind Mutationen in den Genen *LMNA* und *ZMPSTE24* oder in Proteinen, die die post-translationale Modifikation beeinflussen und zu Progerin-ähnlichen Proteinen führen. Das von dem Gen *ZMPSTE24* kodierte Protein Metallopeptidase ist ebenfalls an der Verarbeitung von Lamin A beteiligt. Defekte im Gen *ZMPSTE24* führen daher zu ähnlichen Laminopathien wie Defekte in Lamin A und äußern sich klinisch sehr ähnlich wie das HGPS (3).

Natürlicher Verlauf und klinisches Bild

Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit von PL und HGPS sind die nachfolgenden Ausführungen zum Verlauf und klinischem Bild des HGPS auf PL weitestgehend übertragbar.

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. Zu den ersten Anzeichen und Unregelmäßigkeiten gehören Veränderungen der Haut, die unelastisch, trocken, gerötet, fleckig und dünn sein kann. Das Wachstum und die Gewichtszunahme der Kinder sind gering, das Kopfhaar ist dünn und spärlich oder fällt, bedingt durch Alopezie, vollständig aus. Das Gesicht ist klein, die Augen groß und vorstehend, Nasenrücken und Nasenspitze zeigen sich schmal. Durch den kleinen Kiefer finden die Zähne kaum Platz. Es kann zu Kieferdefekten wie Retro- und Mikrognathie kommen. Mit der Zeit bilden sich Altersflecken, und die Haut wird dünner und durchscheinender. Vor allem im Kopfbereich zeichnen sich die Gefäße ab und Augenringe werden sichtbar. Der Bauch ist vorgewölbt und eine Kleinwüchsigkeit wird offensichtlich. Weitere Merkmale sind der Verlust von subkutanem Fettgewebe, Nageldystrophie, Achsenfehlstellung des Oberschenkelhalses und progressive Gelenkkontrakturen. Außerdem kann es zu Osteoporose, Gelenk- und Knochenbeschwerden kommen. Aufgrund der frühen und progressiven Atherosklerose nehmen Durchblutungsstörungen zu und es kann vermehrt zu Schlaganfällen und Herzinfarkten kommen. Zu Befunden im späteren Krankheitsverlauf zählen darüber hinaus Schallleitungsschwerhörigkeit im Niederfrequenzbereich und eine abnorme Zahnentwicklung. Die motorische und geistige Entwicklung der Patienten ist in der Regel normal (3).

HGPS und PL sind mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden. Ohne krankheitsspezifische Behandlung tritt der Tod frühzeitig mit 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 (3).

3.2.1.1 Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Es sind keine epidemiologischen Unterschiede in Bezug auf die Ethnie oder geschlechtsspezifische Ausprägung und Verteilung der Erkrankung bekannt (12).

3.2.1.2 Diagnostik

Die Diagnose einer *LMNA*-bedingten Erkrankung wird anhand des klinischen Bildes und, bei begründetem Krankheitsverdacht, darauffolgenden molekulargenetischen Tests gestellt. Hierbei wird zwischen dem klassischen und nicht-klassischen Genotyp des HGPS unterschieden sowie den nicht Progerin-produzierenden PL. Zu dem klinischen Bild des klassischen Genotyps zählen unter anderem Wachstumsmangel, der sich durch Kleinwüchsigkeit, geringe Gewichtszunahme und einen geringen Anteil subkutanen Fettgewebes äußert. Auffällige Gesichtsmerkmale sowie ektodermale Auffälligkeiten an Zähnen, Haut, Haaren und Nägeln sowie muskuloskelettale Auffälligkeiten in Form von Coxa valga, Osteolyse, kurzen Schlüsselbeinen mit distaler Resorption und einem Birnen-förmigen Thorax sind weitere klinische Merkmale des HGPS.

Molekulargenetische Testansätze können eine Kombination aus genspezifischen Tests, zu denen Einzelgen- und Multigen-Tests zählen, und umfassenden genomischen Tests, wie Exon- oder Genom-Sequenzierung, beinhalten (13).

Weisen die klinischen Befunde auf HGPS hin, wird zur Diagnostik des klassischen Genotyps eine genspezifische Analyse auf pathogene *LMNA*-Mutation c.1824C>T durchgeführt. Etwa 90 % aller Patienten mit HGPS weisen den klassischen Genotyp auf (3). Wird anhand dieser Analyse keine pathogene Variante festgestellt, kann eine Sequenzanalyse des *LMNA*-Gens und von Intron 11 durchgeführt werden.

Das klinische Bild des nicht-klassischen Genotyps des HGPS ist ähnlich dem des klassischen, jedoch zeigen die molekulargenetischen Testergebnisse, anders als beim klassischen Genotyp, eine autosomal dominante Progerin-produzierende pathogene Variante in Exon 11 oder Intron 11 von *LMNA* (3).

Multigen-Tests beinhalten *LMNA*, *ZMPSTE24* und weitere Gene für eine mögliche Differentialdiagnose. Diese können die genetische Ursache der Erkrankung erkennen sowie Genveränderungen identifizieren, die den zugrunde liegenden Phänotyp nicht erklären (13). Differentialdiagnostisch sind Nicht-Laminopathische progeroide Syndrome aufzuführen, die ebenfalls einzelne Anzeichen vorzeitigen Alterns zeigen, wie beispielsweise das Wiedemann-Rautenstrauch Syndrom, Akrogerie oder das Cockayne-Syndrom (13).

Fast alle Patienten mit HGPS haben die Erkrankung als Folge einer *de novo* autosomal dominanten pathogenen *LMNA*-Mutation. Geschwisterfälle sind sehr selten, jedoch ist das Risiko höher als das der Allgemeinbevölkerung. Für Eltern, die bereits ein leibliches Kind mit Progerie haben, ist die Wahrscheinlichkeit für ein weiteres um 2-3 % erhöht (13). Sobald die pathogene *LMNA*-Mutation bei einem betroffenen Familienmitglied identifiziert wurde, haben

Ärzte die Möglichkeit, Progerie im Rahmen der Pränataldiagnostik noch im Mutterleib zu erkennen (13, 14).

3.2.1.3 Leitlinien

Derzeit gibt es keine klinischen Leitlinien für die Behandlung des HGPS und PL und daher keine Standards für die Therapie. Die Progeria Research Foundation (PRF) veröffentlichte das Progerie-Handbuch für Eltern und Kliniker, dem Einzelheiten zu Krankheitsbild, Diagnostik, Therapie und dem Leben mit HGPS zu entnehmen sind (13).

3.2.1.4 Krankheitslast

Das HGPS und PL sind sehr seltene, nicht heilbare und im frühen Alter tödlich verlaufende Erkrankungen für die aktuell keine kausale Therapie verfügbar sind. PL sind noch seltener als HGPS aber dem klinischen Bild von HGPS sehr ähnlich.

Mortalität

Die Mortalitätsrate des HGPS ist hoch. Hauptursache für die vorzeitigen Todesfälle im Kindes- und Jugendalter sind Komplikationen einer Atherosklerose, vor allem frühzeitig fortschreitende Herzerkrankungen und damit einhergehendes Herzversagen und Schlaganfälle (13).

Es liegen keine Mortalitätsdaten für Patienten mit PL vor. Aufgrund der Ähnlichkeit des klinischen Bilds von HGPS und PL kann von einer vergleichbaren Ausprägung der Mortalität ausgegangen werden.

Im Rahmen einer Kohortenstudie wurden zum Vergleich unbehandelte Patienten mit HGPS mit behandelten Patienten nach Alter, Geschlecht und Herkunft gematcht. Von den insgesamt 258 unbehandelten Patienten aus sechs Kontinenten, darunter 48 (18,6 %) europäische Patienten, wurden die Todesursachen von 69 von 124 (55 %) unbehandelten Patienten ausgewertet. Behandelte Patienten erhielten zweimal täglich Lonafarnib. Kardiovaskuläres Versagen war mit 80 % (n = 55) die Haupttodesursache von unbehandelten Kindern mit HGPS. Davon hatten fünf Patienten zusätzlich eine Atemwegsinfektion, einer der Patienten starb aufgrund von Komplikationen ausgelöst durch eine Operation und einer der Patienten hatte zeitgleich einen Schlaganfall. Sechs Todesfälle (9 %) wurden durch eine Kopfverletzung ausgelöst. Drei Kinder (4 %) starben im Rahmen von Komplikationen einer Operation, davon zwei aufgrund von Herzversagen, vermutlich herbeigeführt durch die Vollnarkose und ein Kind an Atemstillstand. Zwei Patienten (3 %) starben an einem Schlaganfall, zwei Patienten (3 %) starben aufgrund von Traumata bei Verkehrsunfällen und ein weiterer an Komplikationen einer Gastroenteritis und Pneumonie. Im Vergleich zur Therapie-Gruppe hatten unbehandelte Patienten in der Studie ein höheres Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio: 0,23; 95 % Konfidenzintervall, 0,06-0,90; p = 0,04) (15). Differenzierte Daten für Deutschland sind nicht verfügbar.

Morbidität

Patienten mit HGPS und PL haben eine Vielzahl von Beeinträchtigungen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Neurologie

Häufig sind vor allem Kopfschmerzen, die vermutlich teilweise durch veränderte Blutgefäße oder Trigger wie bestimmte Nahrungsmittel bei Patienten mit HGPS ausgelöst werden. Die Kopfschmerzen können lokalisiert oder an mehreren Stellen des Kopfes auftreten. Warum Patienten mit HGPS häufig an Kopfschmerzen leiden, ist nicht abschließend geklärt. Krampfanfälle kommen, bedingt durch zugrunde liegende zerebrovaskuläre Erkrankungen, ebenfalls häufig vor. Krampfanfälle können als Folge von Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) auftreten (13).

Ophthalmologie

Im Bereich der Augen kann es vor allem zu Augentrockenheit und Lichtempfindlichkeit kommen. Weitere Erkrankungen sind:

- Leichte bis mittlere Weitsichtigkeit
- Vermindertes orbitales Fettgewebe
- Ausfallen der Wimpern- und Augenbrauenhaare
- Lagophthalmus
- Hornhautvernarbung
- Pterygia
- Expositionskeratopathie (13).

Audiologie

Aufgrund einer veränderten Form der Ohren und einer verminderten Hautflexibilität kann das äußere Ohr sehr druckempfindlich sein. Es kann zu erhöhter Ohrenschmalzproduktion und in manchen Fällen zu leichtem bis mittlerem Hörverlust im Niederfrequenzbereich kommen (13).

Zahnmedizin

Es kann zu den folgenden Erkrankungen im Bereich der Zahnheilkunde kommen:

- Ausgeprägter Zahnengstand
- Verzögerter und/oder ausbleibender Durchbruch der Milch- und bleibenden Zähne
- Unzureichender Platz für bleibende Zähne
- Zahnfleischerkrankungen
- Karies
- Mikrognathie
- Maxilläre und mandibuläre Retrognathie
- Abrieb der Milchzähne
- Skelettale Klasse II-Malokklusion (13).

Dermatologie

Häufige dermatologische Befunde sind:

- Gespannte Haut
- Dunkle Flecken
- Vorwölbungen an Bauch und/oder Beinen
- Trockenheit und Juckreiz
- Haarausfall
- Trockene, brüchige Nägel
- Nageldystrophie
- Kalzifizierungen der Haut (13).

Orthopädie

Häufige orthopädische Probleme sind:

- Vermindertes Knochenwachstum
- Leicht verringerte Knochendichte und -stärke
- Osteoarthritis der Hüfte
- Akroosteolyse
- Unterentwicklung des Unterkiefers
- Schlüsselbeinresorption
- Dünne, schmale Rippen
- Birnen-förmiger Thorax
- Fehlbildung von Coxa valga, Coxa breva und Coxa magna
- Azetabuläre Dysplasie
- Avaskuläre Femurkopfnekrose
- Kalzifizierung von kardiovaskulärem und weichem Gewebe (13).

Lebensqualität

Es liegen keine Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten mit HGPS oder PL vor.

3.2.1.5 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

Lonafarnib ist zur Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit einer genetisch bestätigten Diagnose des HGPS oder PL mit Verarbeitungsfehler, die entweder mit einer heterozygoten *LMNA*-Mutation mit Akkumulation progerinähnlicher Proteine oder einer homozygoten oder kombinierten heterozygoten *ZMPSTE24*-Mutation assoziiert ist, zugelassen. Das HGPS ist eine

autosomal-dominante, sehr seltene, nicht heilbare genetische Erkrankung. Diese geht postnatal mit phänotypischen Anzeichen vorzeitiger Alterung mehrerer Organe und Gewebe einher. Das HGPS äußert sich meist im Laufe des ersten Lebensjahrs bei ansonsten gesund erscheinenden Kindern. Es ist mit einem hohen Risiko vorzeitiger Mortalität aufgrund von kardiovaskulären sowie zerebrovaskulären Erkrankungen verbunden. Die Patienten versterben im Durchschnitt im Alter von 14,6 Jahren. Hauptursachen sind kardiovaskuläres Versagen und Schlaganfälle. Aufgrund der Ähnlichkeit des klinischen Bilds von HGPS und PL kann von einer vergleichbaren Ausprägung der Mortalität bei PL ausgegangen werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

HGPS und PL sind nicht heilbar und es gibt keine kausale Therapie. Aufgrund der Schwere der Erkrankung gibt es eine Vielzahl symptomatischer Ansätze, die im Folgenden beschrieben werden. Eine symptomatische Behandlung kann Beschwerden lindern und Komplikationen vorbeugen, um so die Lebensqualität der Patienten zu verbessern (13). Die folgenden Ausführungen beziehen sich aufgrund der Ähnlichkeit des klinischen Bilds sowohl auf Patienten mit HGPS als auch auf Patienten mit PL:

Nicht-pharmakologische Behandlungsansätze

Kardiologie

Frühzeitige, progressive Atherosklerose, die zu Herz-Kreislauf-Versagen führt, verursacht über 80 % der Todesfälle bei HGPS. Empfohlen werden jährliche Blutdruck-, Cholesterin- und Herzfunktionstests einschließlich eines Elektrokardiogramms und eines Echokardiogramms, gegebenenfalls mit zusätzlichen Tests wie die Messung der Pulswellengeschwindigkeit.

Aufgrund des hohen Risikos für Schlaganfälle und Herzinfarkte sollten regelmäßige kardiovaskuläre Kontrollen durchgeführt werden. Regelmäßige Blutdruckmessungen können helfen, Stenosen frühzeitig zu entdecken und diese rechtzeitig behandeln zu können (13).

Ophthalmologie

Viele Patienten benötigen wegen Weitsichtigkeit eine Brille. Da die meisten Kinder mit HGPS aufgrund spannender Haut und Mangel an subkutanem Fettgewebe im Schlaf ihre Augen nicht vollständig schließen können, neigen die Augen zu Trockenheit. Trockene Augen können das Risiko für eine Keratitis und Infektionen erhöhen. Um die Augen feucht zu halten, wird empfohlen, mehrmals täglich Augentropfen anzuwenden oder abends eine rückfettende Salbe auf die Augenoberfläche aufzutragen, um die Augenöffnung zu schützen. Alternativ können die Augen nachts mit sogenannten Skin-Tapes verschlossen werden.

Die meisten HGPS-Patienten haben eine leichte Lichtempfindlichkeit. Dunkle Sonnenbrillen oder Linsen, die sich bei hellem Licht verdunkeln, können unterstützend wirken (13).

Audiologie

Es kann zu einer erhöhten Ohrenschmalzproduktion kommen, wobei das Ohrenschmalz sehr trocken sein kann. Flüssige Ohrenschmalz-Lösungen werden empfohlen, um Ohrenschmalz aufzuweichen. Das Gehör von Kindern mit HGPS oder PL sollte jährlich auf eine fortschreitende Verschlechterung des Gehörs in den Sprachfrequenzen untersucht werden. Bei Bedarf können Hörhilfen und Hörgeräte eingesetzt werden (13).

Zahnmedizin

Aufgrund zahlreicher zahnmedizinischer Risiken, die mit der Erkrankung einhergehen, werden regelmäßige Fluoridbehandlungen durch fluoridhaltige Zahnpasten, Mundspülungen oder Fluoridapplikation durch den Zahnarzt empfohlen (13).

Dermatologie

Sanfte Reinigungsprodukte und Cremes werden zur Behandlung der trockenen und juckenden Haut empfohlen. Badezusätze oder Lotionen können zusätzlichen Schutz für die empfindliche Haut bieten. Eine ausreichende Kalziumaufnahme über die Nahrung kann bei der Vorbeugung von Kalziosen der Haut und extraskeletalen Verkalkungen unterstützen (13).

Orthopädie

Zur Erhaltung einer guten Knochengesundheit wird eine ausreichende Vitamin D und Calcium (1.300 mg täglich) Zufuhr über die Nahrung empfohlen. Vitamin D kann über Multivitaminpräparate mit einem Vitamin D Anteil von 400-600 IU (International Unit) supplementiert werden (13).

Physiotherapie

Physiotherapie kann zur Stärkung der Muskulatur, Verbesserung der Durchblutung und zur Vorbeugung steifer Gelenke angewendet werden (13).

Beschäftigungstherapie

Kontakt und Austausch mit anderen Betroffenen kann Patienten mit HGPS emotional unterstützen und das Selbstwertgefühl stärken (13).

Pharmakologische, symptomatische (supportive) Behandlungsansätze

Sedierung/Anästhesie

Im Rahmen von Anästhesie und Sedierung, sollten die mit einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung einhergehenden erhöhten Risiken in besonderem Maße berücksichtigt werden (13).

Notfallmedikation

Kinder mit HGPS oder PL haben ein erhöhtes Risiko Erkrankungen zu bekommen, die typischerweise Erwachsene betreffen, wie Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, TIA und Schlaganfälle. Bei Kindern mit HGPS, die Brustschmerzen oder

Druck in der Brust haben, sollte von einer ischämischen Herzerkrankung ausgegangen werden. Zur supportiven Behandlung kommen zusätzlicher Sauerstoff sowie die intravenöse Gabe von Flüssigkeiten zur Korrektur von Hypovolämie infrage. Wurde prophylaktisch kein Aspirin verabreicht, kann eine niedrige Dosis (40,5-81 mg) verabreicht werden (13).

Prävention von Schlaganfällen

Medikamente wie Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure) werden verabreicht, um Schlaganfällen vorzubeugen, insbesondere in den Bereichen, in denen es Verengungen der Blutgefäße oder partielle Blockaden gibt. Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure kann unabhängig vom Alter bei der Prävention von thrombotischen Ereignissen, einschließlich TIA, Schlaganfällen und Herzinsuffizienz durch Hemmung der Thrombozytenaggregation unterstützen. Die Dosierung richtet sich nach dem Patientengewicht, in der Regel 2-3 mg/kg/Tag, und wird einmal täglich oder jeden zweiten Tag verabreicht. Die Sicherheit und Anwendungsleitlinien sind bei pädiatrischen Patienten nicht gut untersucht, weshalb eine sorgfältige Überprüfung und laufende Überwachung der Therapie erforderlich ist (13).

Andere Arzneimittel

Sobald ein Kind Anzeichen oder Symptome vaskulärer Erkrankungen entwickelt, können blutdrucksenkende oder Herzinsuffizienz-Medikamente, Antikoagulantien, Antiepileptika und andere Medikamente verschrieben werden (13).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Daten zur Prävalenz und Inzidenz von HGPS und PL speziell in Deutschland liegen nicht vor. Im Folgenden werden die Erhebungen der PRF zugrunde gelegt. Diese sammelt über ein Register, Studien, medizinische Datenbanken, Zell- und Gewebedatenbanken, Kooperationen mit Forschungseinrichtungen und Kliniken sowie andere Programme weltweit erhobene Daten zu Patienten mit Progerie (16).

Prävalenz

Die PRF hat bisher weltweit 203 Patienten mit HGPS (138 Patienten) oder PL (65 Patienten) identifiziert, davon 30 in den USA (Stand 07/2022). Es wird für HGPS von einer Prävalenzrate

von 1 zu 20.000.000 ausgegangen (15, 17). Die PRF geht davon aus, dass PL seltener als HGPS vorkommen. Weltweit wurden 65 Patienten identifiziert, davon 12 in den USA (Stand 07/2022). Für die PL wird basierend auf diesen Erhebungen zur US-amerikanischen Bevölkerung eine Prävalenzrate von 1 zu 36.400.000 angenommen (18). Alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede sind für HGPS und PL nicht bekannt. Tabelle 3-1 beschreibt die Herleitung der Prävalenz des HGPS und der PL für Deutschland.

Tabelle 3-1: Anzahl der Patienten mit HGPS und PL in Deutschland

	Prävalenzrate (Literatur)	Bevölkerung in Deutschland 2022 (geschätzt)	Patienten in Deutschland
HGPS	1/20.000.000 ^{a, b}	83.591.000 ^d	4
PL	1/36.400.000 ^c	83.591.000 ^d	2
Zulassungsrelevante Gesamtpopulation			Σ 6-7*
<p>*Unter Einbeziehung der Dezimalen der Patientenzahlen in Deutschland für HGPS und PL ergibt sich eine Spanne von insgesamt sechs bis sieben Patienten in Deutschland. Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie Quellen: (19); a: (15); b: (17); c: (18); d: (20)</p>			

Ausgehend von einer Prävalenzrate von 1 zu 20.000.000 für HGPS und 1 zu 36.400.000 für PL und einer Bevölkerung von 83.591.000 Menschen in Deutschland, leben sechs bis sieben Patienten mit HGPS oder PL in Deutschland.

Inzidenz

Die Inzidenzrate für HGPS wurde im Rahmen einer niederländischen Kohortenstudie auf etwa 1 zu 4.000.000 Lebendgeburten jährlich geschätzt (12). Tabelle 3-2 beschreibt die Herleitung der Inzidenz für Deutschland. Zur Inzidenz von PL liegen keine Daten vor. Ausgehend von der um 82 % höheren Prävalenz von HGPS im Vergleich zu PL, wurde entsprechend eine Inzidenzrate für PL angenommen, die 82 % geringer ist als die von HGPS.

Tabelle 3-2: Anzahl der Lebendgeburten mit HGPS und PL in Deutschland

	Inzidenzrate Literatur	Lebendgeburten in Deutschland (in 2020)	Lebendgeburten mit HGPS oder PL pro Jahr in Deutschland
HGPS	1/4.000.000 ^a	773.144 ^b	0,19
PL	1/7.280.000*	773.144 ^b	0,11
Zulassungsrelevante Gesamtpopulation			Σ 0,3
* Eigene Berechnung auf Basis der Prävalenzunterschiede zwischen HGPS und PL (1:0,82). Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; n.a.: nicht verfügbar; PL: Progeroide Laminopathie Quellen: a: (12); b: (21)			

Ausgehend von einer Inzidenzrate von 1 zu 4.000.000 für HGPS und einer Inzidenz von 1 zu 7.280.000 für PL und einer Geburtenrate von 773.144 Kindern in Deutschland im Jahr 2020 ergibt sich daraus eine Inzidenz von jährlich weniger als einem (0,3) Neugeborenen mit HGPS oder PL. Statistisch kommt somit in Deutschland etwa alle 3 Jahre ein Kind mit HGPS oder PL zur Welt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, ausgehend vom Jahr 2019, liegen jeweils drei Annahmen zu Geburtenhäufigkeit (Rückgang, stabil, Anstieg), Lebenserwartung (geringer, moderater, starker Anstieg) und zum Außenwanderungssaldo (niedrig, mittel hoch) zugrunde, die zu neun Hauptvarianten führen und Aussagen zur Spannbreite der möglichen Entwicklungen geben. Für die Aussagen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von HGPS und PL wurde die Variante 02 (G2L2W2) verwendet. Dabei wird von einer Geburtenziffer von 1,55 Kindern je Frau sowie einer Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen von 84,4 und bei Mädchen von 88,1 Jahren ausgegangen. Außerdem wird ein durchschnittlicher Wanderungssaldo von 221.000 angenommen. Gemäß diesen Annahmen wird die Bevölkerungszahl von 83.591.000 im Jahr 2022 bis 2027 zunächst leicht zunehmen und ab 2024 leicht auf 83.575.000 abnehmen. Auch die Geburtenzahl verändert sich nur leicht. Sie sinkt von 787.000 im Jahr 2022 auf 750.000 im Jahr 2027 (20). Es wird davon ausgegangen, dass sich die Gesamtanzahl der Patienten mit HGPS oder PL und die Neuerkrankungen an HGPS oder PL in den nächsten fünf Jahren nicht signifikant ändern werden (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Bevölkerungszahl in Deutschland	83.591.000	83.654.000	83.682.000	83.674.000	83.631.000	83.575.000
Geburtenzahl in Deutschland	787.000	782.000	775.000	768.000	760.000	750.000
Anzahl der HGPS- und PL-Patienten in Deutschland (Prävalenz)	6-7	6-7	6-7	6-7	6-7	6-7
Neuerkrankungen HGPS oder PL in Deutschland (Inzidenz) *	0,20	0,20	0,19	0,19	0,19	0,19
<p>* Der Berechnung der Inzidenz für die zulassungsrelevante Gesamtpopulation von Lonafarnib konnten nur Zahlen für Patienten mit HGPS zu Grunde gelegt werden. Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie Quellen: (12, 15, 17–19, 21, 22)</p>						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lonafarnib bei HGPS oder PL	6-7	5-6
Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2021: 87,76 % (73.274.000/83.495.000). Es wird vom einem identischen Anteil für das Jahr 2022 ausgegangen (19, 20, 23). Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Aus der in Tabelle 3-1 errechneten Prävalenz von sechs bis sieben HGPS- und PL-Patienten in Deutschland, entfallen bei einem Anteil von 87,76 %, fünf bis sechs HGPS- und PL-Patienten auf die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) (19, 23).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lonafarnib	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Erheblich	5-6
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1. Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 berechneten Anzahl an GKV-Patienten. Eine weitere Aufteilung des Anwendungsgebietes erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf einen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben hatten. Es finden sich somit 5-6 Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt. Als Ausmaß des Zusatznutzens wird wie in Modul 4 hergeleitet ein „erheblicher Zusatznutzen“ für Patienten mit HGPS oder PL beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Identifikation von Referenzen für die Beschreibung der Erkrankung ohne Begrenzung des Zeitintervalls durchgeführt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien bestverfügbarer Evidenz und Sicherheit, auf denen sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Zusätzlich herangezogen wurden Informationen des G-BA (www.g-ba.de), des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de), des

Bundesgesundheitsministeriums (www.bmg.bund.de) und von Orphanet (www.orpha.net), dem Portal für seltene Krankheiten. Die Aktualität der epidemiologischen Daten wurde durch eine fokussierte Recherche in MEDLINE überprüft.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EigerBio Europe Ltd. Fachinformation Lonafarnib (Zokinvy); 2022 [Stand: 18.07.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Coppède F. Premature aging syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724:317–31. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411253/>.
3. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. In: *GeneReviews*®[Internet]: University of Washington, Seattle; 2019.
4. Gilford H. Progeria: a form of senilism. *Practitioner* 1904; 73:188–217.
5. Hutchinson J. Congenital Absence of Hair and Mammary Glands with Atrophic Condition of the Skin and its Appendages, in a Boy whose Mother had been almost wholly Bald from Alopecia Areata from the age of Six. *Med Chir Trans* 1886; 69:473–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20896687/>.
6. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; 423(6937):293–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714972/>.
7. Broers JLV, Ramaekers FCS, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol Rev* 2006; 86(3):967–1008. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16816143/>.
8. Sandre-Giovannoli A de, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003; 300(5628):2055. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702809/>.
9. Coppède F. The epidemiology of premature aging and associated comorbidities. *Clin Interv Aging* 2013; 8:1023–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019745/>.
10. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing research reviews* 2017; 33:18–29. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374873/>.
11. Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of

- aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(11):2301–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798379/>.
12. Hennekam RCM. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A* 2006; 140(23):2603–24. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16838330/>.
 13. The Progeria Research Foundation, Inc. *The Progeria Handbook: A Guide for Families & Health Care Providers of Children with Progeria*; 2019 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.progeriaresearch.org/patient-care-and-handbook/>.
 14. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG); 2021 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/GenDG.pdf>.
 15. Gordon LB, Shappell H, Massaro J, D'Agostino RB, Brazier J, Campbell SE et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA* 2018; 319(16):1687–95. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710166/>.
 16. The Progeria Research Foundation, Inc. *Science & Research*; 2022 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.progeriaresearch.org/science-and-research/>.
 17. The Progeria Research Foundation, Inc. *PRF By the Numbers*; 2022 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.progeriaresearch.org/prf-by-the-numbers>.
 18. Ullrich NJ, Gordon LB. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handb Clin Neurol* 2015; 132:249–64. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564085/>.
 19. EigerBio Europe Ltd. *Eigene Berechnungen zur Epidemiologie*; 2022.
 20. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 -*; 2019 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
 21. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Geburten: Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr*; 2020 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
 22. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand: Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf*; 2021 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
 23. Bundesministerium für Gesundheit. *Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): Jahresdurchschnitt 2021; 2022* [Stand: 01.08.2022].

Verfügbar unter:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/jahresdurchschnitt_2021_bf.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lonafarnib	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Kontinuierlich	2x/Tag, d.h. 730x/Jahr	365
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Lonafarnib bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 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 (1).</p> <p>Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg/m²: Milligramm pro Quadratmeter</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Anfangsdosis

Gemäß Fachinformation ist Lonafarnib für Patienten ab 12 Monaten mit einer genetisch bestätigten Diagnose des HGPS oder einer PL mit Verarbeitungsfehler, die entweder mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit progerinähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder kombinierten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation assoziiert ist. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 115 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich. Lonafarnib soll in einem Abstand von etwa 12 Stunden (morgens und abends) eingenommen werden. Damit ergibt sich folgendes Dosierungsschema (Tabelle 3-7):

Tabelle 3-7: Empfohlene Anfangsdosis und Anwendungsschema für die Dosierung von 115 mg/m² nach Körperoberfläche

Körperoberfläche (m ²)	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	

Körperoberfläche (m ²)	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
0,60 - 0,70	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 m² bis 0,38 m² muss der Inhalt einer 75-mg-Kapsel mit 10 ml Orangensaft gemischt werden. Die Hälfte der Mischung (5 ml) entspricht einer Dosis von 37,5 mg Lonafarnib. Diese Dosis wird zweimal täglich zubereitet und eingenommen.
Quelle: (2)

Erhaltungsdosis

Nach vier Monaten Behandlung soll die Dosis auf 150 mg/m² Körperoberfläche 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 (Tabelle 3-8) (2).

Tabelle 3-8: Empfohlene Erhaltungsdosis und Anwendungsschema für die Dosierung von 150 mg/m² nach Körperoberfläche

Körperoberfläche (m ²)	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 - 0,70	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

Quelle: (2)

Bei Patienten, deren Dosis auf 150 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich erhöht wurde und bei denen es zu wiederholten Episoden von Erbrechen und/oder Durchfall kommt, die zu Dehydrierung oder Gewichtsverlust führen, kann die Dosis von Lonafarnib auf die Anfangsdosis von 115 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich reduziert werden. Weitere

patientenindividuelle Dosisreduktionen von Lonafarnib sind gemäß Fachinformation formuliert worden für:

- Patienten, bei denen die gleichzeitige Einnahme eines moderaten CYP3A-Inhibitors unumgänglich ist
- Patienten, die gleichzeitig einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und bei denen anhaltende Toxizität vorliegt
- Patienten mit bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismen
- Patienten, die wegen eines chirurgischen Eingriffs parenterales Midazolam benötigen (2).

Alle Tagesdosen von Lonafarnib sollten auf die nächste 25-mg-Stufe gerundet und in zwei gleiche oder nahezu gleiche Dosen aufgeteilt werden (2).

Bei der Therapie mit Lonafarnib handelt es sich um eine kontinuierliche Behandlung (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lonafarnib	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Kontinuierlich	365
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Lonafarnib bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 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 (1)</p> <p>Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg/m²: Milligramm pro Quadratmeter; PL: Progeroide Laminopathie</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient mit HGPS oder PL (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch in mg pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lonafarnib	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	365	Jahr 1: 2 x 37,5 mg – 2 x 150 mg	Jahr 1: 33.450 mg – 100.350 mg
Lonafarnib	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	365	Jahr 2: 2 x 50 mg – 2 x 150 mg	Jahr 2: 36.500 mg – 109.500 mg
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Lonafarnib bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 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 (1)</p> <p>Abkürzungen: ggf.: Gegebenenfalls; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PL: Progeroide Laminopathie</p> <p>Quellen: (2, 3)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Tabelle 3-10 bildet den Jahresverbrauch von Lonafarnib pro Patient im ersten und ab dem zweiten Behandlungsjahr ab. Gemäß Fachinformation soll die Dosierung von Lonafarnib ab dem 5. Behandlungsmonat von 115 mg/m² KOF auf 150 mg/m² KOF gesteigert und jeweils zweimal täglich in einem Abstand von etwa 12 Stunden verabreicht werden (2). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für Lonafarnib ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und den definierten Tagesdosen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lonafarnib	Zokinvy 50 mg Hartkapseln (PZN: 17852718): 28.573,52 € Zokinvy 75 mg Hartkapseln (PZN: 17852724): 42.831,48 €	Zokinvy 50 mg Hartkapseln (PZN: 17852718): 26.943,20 € (1,77 € ^b ; 1.628,55 € ^c) Zokinvy 75 mg Hartkapseln (PZN: 17852724): 40.386,88 € (1,77 € ^b ; 2.442,83 € ^c)
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Lonafarnib bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 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 (1).</p> <p>b: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quellen: (2, 3)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels werden zum 15.10.2022 in der Lauer-Taxe veröffentlicht. Gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) (4) wurden zu dem in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) nach § 2 Absatz 1 ein variabler Großhandelszuschlag von 3,15 % des ApU, höchstens jedoch 37,80 €, und ein fixer Großhandelszuschlag von 0,70 € addiert. Dem Apothekeneinkaufspreis (AEK) wurden gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV ein variabler Apothekenzuschlag von 3 % auf den AEK, ein fixer Apothekenzuschlag von 8,35 €, ein Notdienstzuschlag von 0,21 € und ein Förderzuschlag für pharmazeutische Dienstleistungen von 0,20 € zugeschlagen. Zur Ermittlung des Apothekenverkaufspreises (AVP) wird anschließend gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV die Umsatzsteuer von 19 % addiert (4).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lonafarnib	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Lonafarnib bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 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 (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut Fachinformation fallen regelhaft keine zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Einnahme von Lonafarnib an. Nur bei Patienten, mit bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismen, die die Therapie mit 50 % der indizierten Therapie beginnen sollten, ist eine Überwachung des QTc-Intervalls erforderlich (2). Diese kann im Rahmen der kardiologischen Routinekontrollen erfolgen, so dass nicht davon auszugehen ist, dass zusätzliche GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Fachinformation sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen mit der Einnahme von Lonafarnib verbunden (2).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Lonafarnib	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Lonafarnib, 1. Behandlungsjahr	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	764.959,91 – 1.801.482,15	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	764.959,91 – 1.801.482,15
Lonafarnib, ab 2. Behandlungsjahr	Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	655.617,97 – 1.965.495,05	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	655.617,97 – 1.965.495,05
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathie Quellen: (3)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit HGPS oder PL in der Zielpopulation beträgt wie in Kapitel 3.2.4 dargelegt, geschätzt 5-6 Patienten.

Kontraindikationen

- 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) (2).

Therapieabbrüche

Aussagen zu Therapieabbrüchen im Versorgungsalltag liegen nicht vor.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden im Anwendungsgebiet noch nicht erhoben.

Aufteilung ambulant/stationär

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird grundsätzlich im ambulanten Bereich verschrieben.

Aussagen zu Versorgungsanteilen für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets lassen sich nicht treffen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung; 2022 [Stand: 18.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html>.
2. EigerBio Europe Ltd. Fachinformation Lonafarnib (Zokinvy); 2022 [Stand: 18.07.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. EigerBio Europe Ltd. Eigene Berechnungen zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels; 2022.
4. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); 2019 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde der Fachinformation zu Lonafarnib entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2-6.4 und 6.6 berücksichtigt (1).

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/m² 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/m² nach Körperoberfläche

Körperoberfläche (m ²)	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 m² bis 0,38 m² muss der Inhalt einer 75-mg-Kapsel mit 10 ml Orangensaft gemischt werden. Die Hälfte der Mischung (5 ml) entspricht 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/m² zweimal täglich sollte die Dosis auf die Erhaltungsdosis von 150 mg/m² 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/m² nach Körperoberfläche

Körperoberfläche (m ²)	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

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Dosis so bald wie möglich, d. h. bis zu 8 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis, zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn weniger als 8 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und das Dosierungsschema mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt werden.

Patienten unter Behandlung mit der Anfangsdosis von 115 mg/m² und einer Körperoberfläche von 0,30 m² bis 0,38 m²

Die Patienten benötigen eine Tagesdosis von 75 mg (zweimal täglich 37,5 mg). Der Inhalt einer 75 mg-Kapsel mit Lonafarnib sollte mit 10 ml Orangensaft gemischt werden. Es wird nur die Hälfte der 10-ml-Mischung verbraucht (siehe Abschnitt 6.6).

Dosisanpassung bei Patienten mit anhaltendem Erbrechen und/oder Durchfall und dadurch bedingter Dehydrierung oder Gewichtsverlust

Bei Patienten, bei denen die Dosis auf 150 mg/m² zweimal täglich erhöht wurde und wiederholt Episoden von Erbrechen und/oder Durchfall auftreten, die zu Dehydrierung oder Gewichtsverlust führen (siehe Abschnitt 4.4), kann die Dosis auf die Anfangsdosis von 115 mg/m² zweimal täglich reduziert werden. Alle täglichen Dosen sollten auf die nächsten 25 mg gerundet und in zwei gleiche oder nahezu gleiche Dosen aufgeteilt werden (siehe Tabelle 1).

Prävention oder Behandlung von Erbrechen und/oder Durchfall und dadurch bedingter Dehydrierung oder Gewichtsverlust

Es kann die Prävention oder Behandlung von Erbrechen und/oder Durchfall mit einem Antiemetikum und/oder einem Antidiarrhoikum in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung bei Patienten, bei denen die gleichzeitige Einnahme eines moderaten CYP3A-Inhibitors unumgänglich ist (siehe Abschnitt 4.5)

Die tägliche Dosis von Lonafarnib sollte um 50 % reduziert werden, und die reduzierte Tagesdosis sollte in zwei gleiche Dosen aufgeteilt werden. Jede Dosis sollte auf die nächsten 25 mg gerundet werden. Das Dosierungsschema beträgt entweder 25 mg zweimal täglich, 50 mg zweimal täglich oder 75 mg zweimal täglich. Patienten mit einer reduzierten Tagesdosis von 50 mg (zweimal täglich 25 mg) sollten den Inhalt einer Kapsel mit 50 mg Lonafarnib mit 10 ml Orangensaft mischen, um die richtige Dosis zu erreichen. Es wird nur die Hälfte (5 ml) der 10-ml-Mischung verbraucht (siehe Abschnitt 6.6). Bei Patienten, die gleichzeitig einen moderaten CYP3A-Inhibitor einnehmen und mit 50 % der indizierten Lonafarnib-Dosis behandelt werden, wird eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen. Ab 14 Tage nach Absetzen des moderaten CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten wieder die nach Körperfläche indizierte Lonafarnib-Dosis einnehmen.

Dosisanpassung bei Patienten, die gleichzeitig einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und bei denen anhaltende Toxizität vorliegt (siehe Abschnitt 4.5)

Die tägliche Dosis von Lonafarnib sollte um 50 % reduziert werden, und die reduzierte Tagesdosis sollte in zwei gleiche Dosen aufgeteilt werden. Jede Dosis sollte auf die nächsten 25 mg gerundet werden. Das Dosierungsschema beträgt entweder 25 mg zweimal täglich, 50 mg zweimal täglich oder 75 mg zweimal täglich. Patienten mit einer reduzierten Tagesdosis von 50 mg (zweimal täglich 25 mg) sollten den Inhalt einer Kapsel mit 50 mg Lonafarnib mit 10 ml Orangensaft mischen, um die richtige Dosis zu erreichen. Es wird nur die Hälfte (5 ml) der 10-ml-Mischung verbraucht (siehe Abschnitt 6.6). Bei Patienten, die gleichzeitig einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und mit 50 % der indizierten Lonafarnib-Dosis behandelt werden, wird aufgrund der anhaltenden Toxizität eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen. Ab 14 Tage nach vollständigem Abklingen der Toxizität oder dem Absetzen des schwachen CYP3A-Inhibitors sollten die Patienten wieder die nach Körperfläche indizierte Lonafarnib-Dosis einnehmen.

Dosisanpassung bei Patienten mit bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismen

Die tägliche Dosis von Lonafarnib sollte um 50 % reduziert werden, und die reduzierte Tagesdosis sollte in zwei gleiche Dosen aufgeteilt werden. Jede Dosis sollte auf die nächsten 25 mg gerundet werden. Das Dosierungsschema beträgt entweder 25 mg zweimal täglich, 50 mg zweimal täglich oder 75 mg zweimal täglich. Patienten mit einer reduzierten Tagesdosis von 50 mg (zweimal täglich 25 mg) sollten den Inhalt einer Kapsel mit 50 mg Lonafarnib mit 10 ml Orangensaft mischen, um die richtige Dosis zu erreichen. Es wird nur die Hälfte (5 ml) der 10-ml-Mischung verbraucht (siehe Abschnitt 6.6). Es wird eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen.

Dosisanpassung bei Patienten, die wegen eines chirurgischen Eingriffs parenterales Midazolam benötigen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam ist kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.3 und 4.5). Patienten, die wegen eines chirurgischen Eingriffs parenterales Midazolam benötigen,

sollten die Behandlung mit Lonafarnib in den 14 Tagen vor und in den 2 Tagen nach der Anwendung von Midazolam aussetzen.

Spezifische Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Lonafarnib sollte nicht zusammen mit Nahrungsmitteln oder Säften eingenommen werden, die Grapefruit, Cranberries, Granatäpfel oder Bitterorangen enthalten (z. B. Orangenmarmelade) (siehe Abschnitt 4.5). Die Einnahme von Lonafarnib zusammen mit Nahrungsmitteln oder Getränken, die diese Früchte oder Fruchtsäfte enthalten, kann die mit Lonafarnib verbundenen Nebenwirkungen verstärken.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Lonafarnib kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde Lonafarnib nicht untersucht. Da Lonafarnib und sein Metabolit HM21 nur in begrenztem Umfang im Urin ausgeschieden werden, sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe die Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist bei Erwachsenen und bei Kindern ab 12 Monaten gleich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lonafarnib bei Kindern im Alter von unter 12 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Abschnitt 6.6 enthält eine Anleitung zum Mischen des Kapselinhalts mit Orangensaft für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken.

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

Alter zu Beginn der Behandlung

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 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).

Bei älteren Patienten sollte eine Einleitung der Behandlung mit Lonafarnib gegen die Nebenwirkungen (d. h. Erbrechen, Übelkeit und Durchfall) in den ersten Monaten der Behandlung abgewogen werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen und Dehydrierung

Es wurde über Elektrolytstörungen (Hypermagnesiämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Intensität gastrointestinaler Nebenwirkungen, insbesondere während der ersten 4 Behandlungsmonate, ist engmaschig zu überwachen. Wenn gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, sollten das Gewicht, die Kalorienaufnahme und die Flüssigkeitsaufnahme des Patienten regelmäßig überprüft werden. In einigen Fällen kann anhaltender Durchfall zu Hypovolämie führen, die durch Infusion oder oral behandelt werden sollte.

Patienten mit Durchfall, die mit dem Antidiarrhoikum Loperamid behandelt werden, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer erhöhten Loperamid-Exposition zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die wegen eines chirurgischen Eingriffs parenterales Midazolam benötigen

Die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und Midazolam ist aufgrund eines erhöhten Risikos einer extremen Sedierung und Atemdepression kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.3 und 4.5). Bei Patienten, die Midazolam als Bestandteil einer Anästhesie für einen chirurgischen Eingriff benötigen, sollte die Behandlung mit Lonafarnib in den 14 Tagen vor und in den 2 Tagen nach der Anwendung von Midazolam ausgesetzt werden.

Leberfunktionsstörungen

Es wurde über erhöhte Leberenzyme, zum Beispiel der Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind kontinuierlich im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer eingeschränkten Leberfunktion zu beurteilen. Die Leberfunktion sollte einmal pro Jahr oder bei Auftreten neuer oder sich verschlechternder Anzeichen oder Symptome einer Leberfunktionsstörung gemessen werden.

Nephrotoxizität

Bei Ratten verursachte Lonafarnib bei Plasmaexpositionen, die etwa der beim Menschen angewendeten Dosis entsprachen, Nephrotoxizität mit veränderten klinisch-chemischen Werten und Harnwerten (siehe Abschnitt 5.3). Die Patienten sind kontinuierlich im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer eingeschränkten Nierenfunktion zu beurteilen. Die Nierenfunktion sollte einmal pro Jahr oder bei Auftreten neuer oder sich verschlechternder Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit einer Nierenfunktionsstörung gemessen werden

Netzhauttoxizität

Bei Affen führte Lonafarnib bei Plasmaexpositionen, die etwa der beim Menschen angewendeten Dosis entsprachen, zu einer Abnahme der stäbchenabhängigen, Sehfähigkeit bei schwachem Licht (siehe Abschnitt 5.3). Einmal pro Jahr und bei Auftreten neuer Sehstörungen während der Therapie sollte eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden.

Gleichzeitige Anwendung moderater und starker CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung moderater und starker CYP3A-Induktoren kann die Wirksamkeit von Lonafarnib verringern und ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und moderaten CYP3A-Inhibitoren ist zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, sollte die Dosis von Lonafarnib um 50 % reduziert werden, und es wird eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von schwachen CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung schwacher CYP3A-Induktoren kann die Wirksamkeit von Lonafarnib verringern und ist zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, ist keine Dosisanpassung von Lonafarnib erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismen

Patienten mit einem bekannten dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismus sollten die Therapie mit 50 % der indizierten Dosis beginnen. Es ist eine Überwachung des QTc-Intervalls erforderlich (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.5).

Andere Progeroid-Syndrome

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Lonafarnib bei der Behandlung von Progeroid-Syndromen, die durch Mutationen in anderen Genen als LMNA oder ZMPSTE24 verursacht werden, und bei Laminopathien, die nicht mit der Akkumulation Progerin-ähnlicher Proteine assoziiert sind, wirksam ist. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Lonafarnib bei der Behandlung der folgenden Progeroid-Syndrome wirksam ist: Werner-Syndrom, Bloom-Syndrom, Rothmund-Thomson-Syndrom, Cockayne-Syndrom, Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophie und Ataxie-Telangiektasie.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Zokinvy enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist im nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Starke CYP3A-Inhibitoren

Wenn Lonafarnib bei gesunden erwachsenen Probanden zusammen mit Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, angewendet wurde, erhöhte Ketoconazol (200 mg für 5 Dosen) die C_{max} von Lonafarnib (Einzeldosis von 50 mg) um 270 % und die AUC um 425 %. Dadurch kann sich das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und starken CYP3A-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Moderate CYP3A-Inhibitoren

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und einem moderaten CYP3A-Inhibitor ist zu vermeiden (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bestimmte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin werden alle über CYP3A metabolisiert. Lonafarnib ist *in vivo* ein starker, auf dem CYP3A-Mechanismus basierender Inhibitor, und es wird davon ausgegangen, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin, Lovastatin oder Simvastatin die Plasmakonzentrationen dieser Statine erhöhen. Dies führt zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Midazolam

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lonafarnib mit Midazolam bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Lonafarnib in Mehrfachdosierung (100 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) die C_{max} von Midazolam (orale Einzeldosis von 3 mg) um 180 % und die AUC um 639 %. Diese Wechselwirkung erhöht somit das Risiko einer extremen Sedierung und Atemdepression. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und Midazolam kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Starke CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung einer oralen Einzeldosis von 50 mg Lonafarnib (in Kombination mit einer oralen Einzeldosis von 100 mg Ritonavir) nach einmal täglicher Gabe von 600 mg Rifampin über einen Zeitraum von 8 Tagen führte bei gesunden erwachsenen Probanden im Vergleich zur alleinigen Gabe von Rifampin zu einer Verringerung der C_{max} von Lonafarnib um 92 % und der AUC um 98 %. Es liegen keine Wirksamkeitsdaten vor, die belegen, dass Lonafarnib wirksam bleibt, wenn es gleichzeitig mit einem starken CYP3A-Induktor angewendet wird. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und einem starken

CYP3A-Induktor vermieden und nach therapeutischen Alternativen gesucht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Moderate CYP3A-Induktoren

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem moderaten CYP3A-Induktor durchgeführt. Es liegen keine Wirksamkeitsdaten vor, die belegen, dass Lonafarnib wirksam bleibt, wenn es gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A-Induktor angewendet wird. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und einem moderaten CYP3A-Induktor vermieden und nach therapeutischen Alternativen gesucht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwache CYP3A-Induktoren

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem schwachen CYP3A-Induktor durchgeführt. Es liegen keine Wirksamkeitsdaten vor, die belegen, dass Lonafarnib wirksam bleibt, wenn es gleichzeitig mit einem schwachen CYP3A-Induktor angewendet wird. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lonafarnib und einem schwachen CYP3A-Induktor vermieden und nach therapeutischen Alternativen gesucht werden (siehe die Abschnitte 4.2 und 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem schwachen CYP3A-Induktor unumgänglich ist, ist die aktuelle Dosis von Lonafarnib beizubehalten. Falls die Dosis des Patienten noch nicht auf die Erhaltungsdosis von 150 mg/m² zweimal täglich erhöht worden ist, sollte der Zeitpunkt der geplanten Dosiserhöhung beibehalten werden.

Nahrungsmittel und bestimmte Säfte, die den Metabolismus von Lonafarnib beeinflussen

Grapefruit, Cranberries, Granatäpfel und Bitterorangen (z. B. Orangenmarmelade) hemmen das CYP3A-System. Der Verzehr von Nahrungsmittel oder Säften, die diese Früchte enthalten, ist während der Einnahme von Lonafarnib zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwache CYP3A-Inhibitoren

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem schwachen CYP3A-Inhibitor durchgeführt. Eine Dosisanpassung wird nicht als erforderlich erachtet. Wenn jedoch die gleichzeitige Anwendung eines schwachen CYP3A-Inhibitors zu anhaltender Toxizität führt, sollte die Dosis von Lonafarnib um 50 % reduziert werden, und es wird eine Überwachung des QTc-Intervalls empfohlen (siehe die Abschnitte 4.2 und 6.6).

Loperamid

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lonafarnib mit Loperamid bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Lonafarnib in Mehrfachdosierung (100 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) die C_{max} von Loperamid (orale Einzeldosis von 2 mg) um 214 % und die AUC um 299 %. Die Loperamid-Dosis sollte 1 mg pro Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4). Falls mehr als 1 mg Loperamid täglich angewendet werden soll, ist die Dosis vorsichtig und langsam zu erhöhen, soweit es zur Behandlung des Durchfalls erforderlich ist.

CYP2C19-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lonafarnib mit dem CYP2C19-Substrat Omeprazol bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Lonafarnib in Mehrfachdosierung (75 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) die C_{\max} von Omeprazol (orale Einzeldosis von 40 mg) um 28 % und die AUC um 60 %. Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die CYP2C19-Substrate sind, sind während dieses Zeitraums auf mögliche Nebenwirkungen zu überwachen, wobei gegebenenfalls Dosisanpassungen vorzunehmen sind.

MATE1 und MATE2-K

In *In-vitro*-Daten ergaben, dass Lonafarnib bei klinisch relevanten maximalen systemischen Konzentrationen ein MATE1/MATE2-K-Inhibitor ist und möglicherweise eine klinisch relevante Wechselwirkung auslösen könnte. Derzeit ist Metformin das einzige bekannte klinisch relevante Substrat von MATE1/MATE2-K. Die gleichzeitige Anwendung von Metformin und Lonafarnib ist zu vermeiden. Wenn Metformin erforderlich ist, sollte der Patient von ärztlicher Seite sorgfältig auf Wechselwirkungen mit Lonafarnib überwacht werden.

P-Glykoprotein-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lonafarnib mit dem P-Glykoprotein-Substrat Fexofenadin bei gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Lonafarnib in Mehrfachdosierung (100 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) die C_{\max} von Fexofenadin (orale Einzeldosis von 180 mg) um 21 % und die AUC um 24 %. Wenn Lonafarnib zusammen mit P-Glykoprotein-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran) angewendet wird, bei denen selbst minimale Konzentrationsänderungen zu schweren oder lebensbedrohlichen Toxizitäten führen können, ist der Patient auf Nebenwirkungen zu überwachen, und die Dosis des P-Glykoprotein-Substrats ist der genehmigten Fachinformation entsprechend zu reduzieren.

OCT1-Substrate

In-vitro-Studien ergaben, dass Lonafarnib in klinisch relevanten systemischen Konzentrationen ein OCT1-Inhibitor ist. Die klinische Relevanz ist jedoch derzeit nicht bekannt.

Orale Empfängnisverhütungsmittel

Es liegen keine Studien zur Beurteilung der Wechselwirkung zwischen Lonafarnib und einem gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptivum vor. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zokinvy und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zokinvy und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zokinvy und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Wirkungen von Zokinvy auf empfängnisverhütende Steroide wurden nicht untersucht. Wenn zur Empfängnisverhütung systemische Steroide angewendet werden, ist zusätzlich eine Barrieremethode zu verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lonafarnib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Lonafarnib während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lonafarnib in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Lonafarnib in die Milch übergeht (für Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Therapie mit Lonafarnib abbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lonafarnib auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien führte Lonafarnib zu Veränderungen im männlichen und weiblichen Fortpflanzungszyklus und den Resorptionen (siehe Abschnitt 5.3). Die potenziellen Auswirkungen von Lonafarnib auf die Fertilität beim Menschen sind derzeit nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lonafarnib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Lonafarnib kann Müdigkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Überdosierung

Im Falle einer akuten Überdosierung sollten eine unterstützende medizinische Behandlung entsprechend der klinischen Indikation (einschließlich einer Flüssigkeitssupplementierung zur Vermeidung einer Störung des Elektrolythaushalts) und eine engmaschige Überwachung der Vitalzeichen stattfinden. Es gibt kein Antidot gegen Lonafarnib im Falle einer Überdosierung.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln im Ganzen zu schlucken

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

Schritt 1: Mit einem sauberen Arzneimittelbecher entweder 5 ml oder 10 ml Orangensaft abmessen. Es kann zwischen 5 ml oder 10 ml Orangensaft gewählt werden.

Schritt 2: Den in **Schritt 1** abgemessenen Orangensaft in einen sauberen Becher gießen.

Schritt 3: Eine Kapsel über den Becher mit dem Orangensaft halten. Die Kapsel zwischen Daumen und Zeigefinger halten. Die Kapselhälften vorsichtig gegeneinander drehen und dabei auseinanderziehen.

Schritt 4: Den Inhalt der Kapsel direkt in den Becher mit dem Orangensaft schütten.

Schritt 5: Den Kapselinhalt und den Orangensaft mit einem sauberen Löffel gut mischen. Wenn nur eine Kapsel eingenommen werden soll, weiter zu **Schritt 7**. Wenn 2 Kapseln eingenommen werden sollen, weiter mit **Schritt 6**.

Schritt 6: Wenn 2 Kapseln eingenommen werden, die Schritte 1 bis 5 für die zweite Kapsel wiederholen. Danach weiter zu den **Schritten 7, 8 und 9**.

Schritt 7: Die gesamte Mischung innerhalb von etwa 10 Minuten nach der Zubereitung mit einer Mahlzeit einnehmen. Jede Dosis muss innerhalb von 10 Minuten nach dem Mischen eingenommen werden. Die Mischung sollte erst dann zubereitet werden, wenn sie eingenommen werden soll.

Schritt 8: Den Arzneimittelbecher, der zum Abmessen des Orangensafts verwendet wurde, ausspülen und mit 5 ml Wasser/jede mit Orangensaft vermischte Kapsel füllen.

Schritt 9: Das in **Schritt 8** abgemessene Wasser in den zum Mischen von Zokinvy und Orangensaft verwendeten Becher gießen. Das Wasser in dem Becher vorsichtig schwenken. Das Wasser trinken.

Patienten mit einer Körperoberfläche zwischen 0,30 m² und 0,38 m², Patienten, die Zokinvy und einen schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und anhaltende Toxizitäten aufweisen, oder Patienten mit einem dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismus, die eine reduzierte Tagesdosis von weniger als oder gleich 50 mg benötigen

Patienten mit einer Körperoberfläche zwischen 0,30 m² und 0,38 m² benötigen eine Tagesdosis von 75 mg (zweimal täglich 37,5 mg). Bei manchen Patienten, die Zokinvy gleichzeitig mit einem schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen und anhaltende Nebenwirkungen entwickeln, oder bei Patienten mit einem dysfunktionalen CYP3A4-Polymorphismus kann eine tägliche Dosis von 50 mg (zweimal täglich 25 mg) erforderlich sein. In diesen Fällen muss eine Zokinvy-Kapsel mit 75 mg oder 50 mg mit 10 ml Orangensaft gemischt werden, um die entsprechende Dosis zu erreichen. Es wird nur die Hälfte der 10-ml-Mischung verbraucht, was einer Dosis von entweder 25 mg oder 37,5 mg entspricht.

Schritt 1: Einen sauberen Arzneimittelbecher mit 10 ml Orangensaft füllen.

Schritt 2: Den in **Schritt 1** abgemessenen Orangensaft zum Mischen in einen sauberen Becher gießen

Schritt 3: Der ärztlichen Anweisung entsprechend entweder eine Zokinvy-Kapsel mit 75 mg oder eine Zokinvy-Kapsel mit 50 mg über den Becher mit Orangensaft halten. Die Kapsel zwischen Daumen und Zeigefinger halten. Die Kapselhälften vorsichtig gegeneinander drehen und dabei auseinanderziehen.

Schritt 4: Den Inhalt der Kapsel direkt in den Becher mit dem Orangensaft schütten.

Schritt 5: Den Kapselinhalt und den Orangensaft mit einem sauberen Löffel gut mischen.

Schritt 6: 5 ml der Mischung in Orangensaft aus dem Mischbecher in einen sauberen Arzneimittelbecher gießen.

Schritt 7: Die 5 ml der Mischung innerhalb von etwa 10 Minuten nach der Zubereitung zusammen mit Nahrung einnehmen. Jede Dosis muss innerhalb von 10 Minuten nach dem Mischen eingenommen werden. Die Mischung sollte erst dann zubereitet werden, wenn sie eingenommen werden soll.

Schritt 8: Den zum Herstellen und Trinken der Mischung verwendeten Arzneimittelbecher mit 5 ml Wasser füllen.

Schritt 9: Das Wasser in dem Arzneimittelbecher vorsichtig schwenken. Das Wasser trinken.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung mit Lonafarnib sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit genetisch bestätigtem progeroiden Syndrom eingeleitet werden (1).

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs (Periodic Safety Update Reports) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Lonafarnib sind in Anhang IId der Produktinformation des European Public Assessment Report (EPAR) genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (2).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter aussergewöhnlichen Umständen

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS): Zur weiteren Charakterisierung der Sicherheit, Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Anwendung von Zokinvy bei Patienten mit Hutchinson-Gilford-Progeria-Syndrom oder oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler legt der MAH die Ergebnisse einer prospektiven Kohorten-Beobachtungsstudie auf der Grundlage eines Registers vor.	Zusammen mit der jährlichen Neubewertung werden jährliche Studienberichte eingereicht.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Lonafarnib ist in der Fach- und Gebrauchsinformation durch ein schwarzes Dreieck gekennzeichnet und unterliegt dadurch einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung sind (2):

Prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) und PL mit Verarbeitungsfehler.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken des RMP findet sich in Tabelle 3-16 und eine Übersicht über die Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten bei der Anwendung von Lonafarnib in Tabelle 3-17.

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall, Übelkeit, Erbrechen • Arzneimittelwechselwirkung mit Loperamid • Erhöhtes AST/ALT
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelwechselwirkung Midazolam (einschließlich mit parenteral verabreichtem Midazolam) und anderen empfindlichen CYP3A- oder CYP2C19-Substraten, • Arzneimittelwechselwirkung mit schwachen CYP3A-Inhibitoren, • Arzneimittelwechselwirkung mit P-gp-Substraten, • Arzneimittelwechselwirkung mit ausgewählten* HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine

* Nur Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin sind aufgrund des CYP3A-Stoffwechsels kontraindiziert.

Tabelle 3-17: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.5 Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>- Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit HGPS und progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler</p>
Arzneimittelwechselwirkung mit Loperamid	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
	Fachinformation Abschnitt 4.5 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit HGPS und progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler
Erhöhtes AST/ALT	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.8 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit HGPS und progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler
Arzneimittelwechselwirkung mit parenteral verabreichtem Midazolam und anderen empfindlichen CYP3A- oder CYP2C19-Substraten	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.3 Fachinformation Abschnitt 4.4 Fachinformation Abschnitt 4.5 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit HGPS und progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler
Arzneimittelwechselwirkung mit schwachen CYP3A-Inhibitoren	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
	Fachinformation Abschnitt 4.2 Fachinformation Abschnitt 4.5 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit HGPS und progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler
Arzneimittelwechselwirkung mit P-gp-Substraten	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.5 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit HGPS oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler
Arzneimittelwechselwirkung mit ausgewählten* HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.3 Fachinformation Abschnitt 4.5 Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit HGPS und progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler
* Nur Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin sind aufgrund des CYP3A-Stoffwechsels kontraindiziert. Quelle: (2)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgenden Dokumente zugrunde:

- Fachinformation Lonafarnib (Zokinvy), Stand 18.07.2022 (1)
- Risk Management Plan, Stand 19.05.2022 (2)
- Assessment report Zokinvy, Stand 19.05.2022 (2)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EigerBio Europe Ltd. Fachinformation Lonafarnib (Zokinvy); 2022 [Stand: 18.07.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

2. European Medicines Agency. Assessment report Zokinvy: Procedure No. EMEA/H/C/005271/0000: EMA/656670/2022; 2022 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zokinvy-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Lonafarnib hat den Stand vom 18.07.2022.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen

Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EigerBio Europe Ltd. Fachinformation Lonafarnib (Zokinvy); 2022 [Stand: 18.07.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.