Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lonafarnib (Zokinvy®)

EigerBio Europe Ltd.

Modul 4 A

Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide Laminopathie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.10.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **11**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 19
4.2.1 Fragestellung 19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 20
4.2.3 Informationsbeschaffung 20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 21
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 22
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 25
4.2.5.3 Meta-Analysen 26
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 27
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 28
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 29
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 31
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 31
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 31
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 31
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 33
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 34
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 35
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 36
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 37
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 40
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 41
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 46
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 48

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 48
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 48
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 48
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 49
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 49
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 50
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 52
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 52
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 53
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 53
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 53
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 54
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 54
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 56
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 56
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 56
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 56
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 57
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 57
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 58
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 58
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 59
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 59
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 59
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 59
4.4.2.1 Hintergrund und Fragestellung ... 60
4.4.2.2 Methodik ... 61
4.4.2.2.1 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 61
4.4.2.2.2 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 62
4.4.2.2.3 Matching (Paarbildung) in der Kohortenstudie ... 62
4.4.2.2.4 Statistische Methoden ... 64
4.4.2.3 Studienbasis für die Nutzenbewertung ... 73
4.4.2.4 Interventionen, Studienziele, Studiendesign und Studienpopulation – Studien mit Lonafarnib ... 76
4.4.2.5 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 103
4.4.2.6 Studienendpunkte ... 104
4.4.2.6.1 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität ... 105
4.4.2.6.1.1 Ergebnisse für die Kohortenstudie in der Kategorie Mortalität ... 109
4.4.2.6.2 Studienendpunkte in der Kategorie Morbidität ... 136
4.4.2.6.3 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit ... 136
4.4.2.6.3.1 Endpunkte zur Sicherheit ... 136
4.4.2.7 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 156

4.4.2.8 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 158
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 160
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 160
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 160
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 160
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 160
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 161
4.6 Referenzliste ... 162
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 166
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 168
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 169
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 170
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien ... 171
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 216
Anhang 4-G : Weitere Analysen ... 234

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lonafarnib für die Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS und PL ... 17
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 32
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 32
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 35
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 36
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 37
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 38
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 39
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 39
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 40
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 40
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 44
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 44
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 45
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 47
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 47
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 49
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 50
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 50
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 51

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 51
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 54
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 54
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 55
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 55
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 57
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 58
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Lonafarnib 73
Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit Lonafarnib 75
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – Kohortenstudie, ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib 76
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit Lonafarnib 81
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie ProLon1 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation) 87
Tabelle 4-33: Häufigste Begleitmedikationen (> 3 Patienten je WHO-DD ATC Class, Level 2) der Studienpopulationen – Studie ProLon1 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation) 90
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – ProLon2 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation) 91
Tabelle 4-35: Häufigste Begleitmedikationen (> 3 Patienten je WHO-DD ATC Class Level 2) der Studienpopulationen – Studie ProLon2 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation) 93
Tabelle 4-36: Exposition gegenüber dem Studienmedikament und Compliance in Tagen und Tagesdosis – Studie ProLon1 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation) 95
Tabelle 4-37: Exposition gegenüber dem Studienmedikament und Compliance in Tagen und Tagesdosis – Studie ProLon2 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation) 96
Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Analysepopulationen 99
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – Kohortenstudie – mit Lonafarnib behandelte und unbehandelte Patienten der Haupt-Analysepopulation (CITT1_2) und Analysepopulation nach primärer Matching-Methode Random Untreated .. 101
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit Lonafarnib 104
Tabelle 4-41: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in der Kohortenstudie, ProLon1 und ProLon2 105
Tabelle 4-42: Operationalisierung für Endpunkte der Kategorie Mortalität mit Lonafarnib . 106
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Gesamtmortalität mit Lonafarnib 109

Tabelle 4-44: Log-Rank Test zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match (Zensierung nach drei Jahren, primäre Zensierungsmethode) – Haupt-Analysepopulation (N = 143) 109

Tabelle 4-45: Deskriptive Darstellung der Todesfälle mit der primären Matching-Methode (Random Untreated), stratifiziert nach Kontinent und Geschlecht für die Haupt-Analysepopulation (N = 143), Zensierung nach drei Jahren (primäre Zensierungsmethode) 110

Tabelle 4-46: Cox-Proportional Hazards Modell zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match (Zensierung nach drei Jahren, primäre Zensierungsmethode) – Haupt-Analysepopulation (N = 143) 112

Tabelle 4-47: Log-Rank Test zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match (Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter) – Haupt-Analysepopulation (N = 143) 113

Tabelle 4-48: Deskriptive Darstellung der Todesfälle mit der primären Matching-Methode (Random Untreated), stratifiziert nach Kontinent und Geschlecht für die Haupt-Analysepopulation (N = 143), Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter (supportive Zensierungsmethode) 113

Tabelle 4-49: Log-Rank Test zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match (Zensierung nach drei Jahren) – Sensitivitäts-Analysepopulationen 117

Tabelle 4-50: Deskriptive Darstellung der Todesfälle mit der primären Matching-Methode (Random Untreated), stratifiziert nach Kontinent und Geschlecht für die Sensitivitäts-Analysepopulationen, Zensierung nach drei Jahren 119

Tabelle 4-51: Cox-Proportional Hazards Modell zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match 124

Tabelle 4-52: Log-Rank-Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Proxy als Stratum für mit Lonafarnib behandelte und unbehandelte Patienten, Random Untreated Proxy (zensiert nach drei Jahren) - Hauptanalysepopulation (N = 143) 126

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse, Gesamtmortalität adjustiert nach Alter bei Behandlungsbeginn (Lonafarnib vs. unbehandelte gematchte Patienten aus der historischen Kohorte) 128

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)“ mit Lonafarnib unter der primären Matching-Methode (Random Untreated) für alle Analysepopulationen 129

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit)“ mit Lonafarnib unter der primären Matching-Methode (Random Untreated) für alle Analysepopulationen 133

Tabelle 4-56: Operationalisierung der Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“ 136

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“ 138

Tabelle 4-58: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad“ aus ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung 139

Tabelle 4-59: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung 140

Tabelle 4-60: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung 145

Tabelle 4-61: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung 148

Tabelle 4-62: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung 149

Tabelle 4-63: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad“ aus ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung 149

Tabelle 4-64: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung 150

Tabelle 4-65: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung 153

Tabelle 4-66: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung 154

Tabelle 4-67: Schwerwiegende UE (SUE) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung 155

Tabelle 4-68: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lonafarnib für die Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS und PL 158

Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 160

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Kohortenstudie nach STROBE 172

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ProLon1 nach TREND 186

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ProLon2 nach TREND 197

Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Kohortenstudie 217
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 07-01-0007/ProLon1 220
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 09-06-0298/ProLon2 224

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 34

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 45

Abbildung 3: Patientenfluss in klinischen Studien mit Lonafarnib bei HGPS und PL (35).... 84

Abbildung 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), Zensierung nach drei Jahren, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10). 111

Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert zum letzten bekannten Lebensalter, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)..... 114

Abbildung 6: Forest Plot für Hazard Ratio und 95 %-KI, zensiert nach drei Jahren, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10) 115

Abbildung 7: Forest Plot für Hazard Ratio und 95 %-KI, zensiert zum letzten bekannten Lebensalter, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10) 116

Abbildung 8: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, CITT1 Analysepopulation (N = 108) (10) 122

Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, CITT2 Analysepopulation (N = 116) (10) 122

Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, ITT1_2 Analysepopulation (N = 235) (10) 123

Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, ITT1 Analysepopulation (N = 200) (10) 123

Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, ITT2 Analysepopulation (N = 208) (10) 124

Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurven für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (Matching nach Proxies), zensiert nach drei Jahren, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10) 127

Abbildung 14: Forest Plot für Odds Ratio der Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) und 95 %-KI, zensiert nach drei Jahren, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10) 131

Abbildung 15: Forest Plot für Odds Ratio der Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) und 95 %-KI, zensiert nach letztem Follow-Up, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10) 132

Abbildung 16: Forest Plot für Relatives Risiko der an die Beobachtungszeit der Patienten angepassten Mortalitätsrate und 95 %-KI, zensiert nach drei Jahren, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10) 134

Abbildung 17: Forest Plot für Relatives Risiko der an die Beobachtungszeit der Patienten angepassten Mortalitätsrate und 95 %-KI, zensiert nach letztem Follow-Up, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10) 135

Abbildung 18: Flowchart zur Kohortenstudie – historische Kohorte und die klinischen Studien ProLon1 und ProLon2 und ihre Aufnahme in die Kohortenstudie 185

Abbildung 19: Flowchart zu ProLon1 196

Abbildung 20: Flowchart zu ProLon2 – Zulassungsrelevante Population: Gruppe2 215

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABI	Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index)
aBMD	Flächenbezogene Knochenmineraldichte (Areal Bone Mineral Density)
Abs.	Absatz
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMI	Body-Mass-Index
CITT1_2	ITT Population aller Patienten, die in ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte, die im Jahr 1991 oder später geboren wurden (ProLon1 und ProLon2 contemporaneous Intention-to-treat)
CITT1	ITT Population aller Patienten, die in ProLon1 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte, die im Jahr 1991 oder später geboren wurden (ProLon1 contemporaneous Intention-to-treat)
CITT2	ITT Population aller Patienten, die in ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte, die im Jahr 1991 oder später geboren wurden (ProLon2 contemporaneous Intention-to-treat)
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CRF	Prüfbogen (Case Report Form)
Cyp	Cytochrom P450
DD	Drug Dictionary
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DXA	Doppelröntgenenergieabsorptiometrie (Dual-energy X-ray Absorptiometry)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)

EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
FMD	Flussvermittelte Vasodilatation
FTI	Farnesyltransferase-Inhibitor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HGPS	Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
HR	Hazard Ratio
ICH E10	Leitlinie zur Auswahl einer Kontrollgruppe in klinischen Prüfungen (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10)
ITT	Intention-to-treat
ITT1_2	ITT Population aller Patienten, die in ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte (ProLon1 und ProLon2 Intention-to-treat)
ITT1	ITT Population aller Patienten, die in ProLon1 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte (ProLon1 Intention-to-treat)
ITT2	ITT Population aller Patienten, die in ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte (ProLon2 Intention-to-treat)
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LMNA	Lamin A/C-Gen
Max.	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
Min.	Minimum
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
PL	Progeroide Laminopathien
pQCT	Periphere quantitative Computertomografie
PRF	Progeria Research Foundation
PT	Preferred Terms nach MedDRA

PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PWVcf	Pulswellengeschwindigkeit an den Arterien Karotis-Femoralis (Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMST	Restricted Mean Survival Time
ROW	Rest der Welt (Rest of world)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries)
SOC	System Organklasse nach MedDRA (System Organ Class)
SP	Sicherheitspopulation
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZMPSTE24	Zinc Metallopeptidase STE24

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

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

Unter progeroiden Erkrankungen werden solche mit klinischen Merkmalen des frühzeitigen physiologischen Alterns zusammengefasst, die alle genetische Ursachen haben. Dazu zählen unter anderem das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) und die progeroiden Laminopathien (PL) (3).

Das HGPS ist eine autosomal-dominante, sehr seltene, nicht heilbare und im frühen Alter tödlich verlaufende genetische Erkrankung, die auf einem Defekt des Strukturproteins Lamin A in der Lamina des Zellkerns beruht. Klinische Merkmale des HGPS sind unter anderem Wachstumsdefizite, auffällige Gesichtsmerkmale sowie ektodermale und muskuloskelettale Auffälligkeiten. Erste Anzeichen zeigen sich meist im Verlauf des ersten Lebensjahres in Form von Wachstumsstörungen bei bis dahin gesund erscheinenden Kindern. HGPS ist mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden und die betroffenen Patienten versterben durchschnittlich im Alter von 14,6 Jahren (4). PL sind dem HGPS genetisch und klinisch sehr ähnlich (4, 5).

Lonafarnib (Zokinvy®) ist der erste therapeutisch eingesetzte, krankheitsmodifizierende Farnesyltransferase-Inhibitor (FTI), der zugelassen ist zur Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von HGPS oder PL mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten *LMNA*-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten *ZMPSTE24*-Mutation (6).

Fragestellung

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Lonafarnib bei der Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von HGPS oder einer PL mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten *LMNA*-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten *ZMPSTE24*-Mutation.

Datenquellen

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (7). Als pivotale Studien wurde der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier eine Kohortenstudie mit historischem Vergleich, sowie die beiden

supportiven Studien ProLon1 (Studie 07-01-0007) und ProLon2 (Studie 09-06-0298, behandlungs-naive Patienten, die eine Lonafarnib-Monotherapie erhalten haben) übermittelt (8). Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudien wurden zusätzlich Anhang 4-E und Anhang 4-F ausgefüllt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (9). Demzufolge wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Darstellung der Ein-/Ausschlusskriterien für Studien entfällt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung anhand der Studienprotokolle und Studienberichte vorgenommen (9–14). Die Kohortenstudie mit historischem Vergleich erfüllt, der Systematik zur Ableitung von Aussagesicherheiten der „Allgemeinen Methoden“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) folgend, die Anforderungen für die Kategorie „Anhaltspunkt“ der Aussagesicherheit. Die Bewertung basiert auf den statistisch signifikanten Ergebnissen der Kohortenstudie mit für die Indikation bestmöglicher qualitativer Ergebnissicherheit in der Endpunktkategorie Mortalität zugunsten von Lonafarnib und wird unterstützt durch die Ergebnisse der beiden Phase 2 Studien (ProLon1 und ProLon2 [behandlungsnaive Patienten, die eine Lonafarnib-Monotherapie in Studie 09-06-0298 erhalten haben]) in der Endpunktkategorie Sicherheit. Das Ausmaß der Effektstärke wird aufgrund des deutlich unterschrittenen Schwellenwerts von 0,85 für die Gesamtmortalität als „erheblich“ eingestuft, da sämtliche Konfidenzintervalle für die Endpunktkategorie Mortalität vollständig unterhalb des Schwellenwerts liegen (15).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf einer wie geplant abgeschlossenen Kohortenstudie mit historischem Vergleich und wird durch zwei wie geplant abgeschlossenen einarmigen Phase 2 Studien (ProLon1 und ProLon2) unterstützt.

Tabelle 4-1 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lonafarnib relevanten Ergebnisse der Analysen aller drei Studien. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (4.4.2.6.1) Sicherheit (4.4.2.6.3).

Die Kohortenstudie zeigte in der Kategorie Mortalität konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte von Lonafarnib. Diesen vorteilhaften Effekten standen keine relevanten nachteiligen Effekte in der Kategorie Sicherheit entgegen. (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lonafarnib für die Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS und PL

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität[a]			↑↑
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach drei Jahren	HR: 0,17 [0,06; 0,48] p = 0,0008	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter	HR: 0,23 [0,12; 0,45] p < 0,0001	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.08.2021)			↑↑
Kohortenstudie, adjustiert nach Alter bei Behandlungs-beginn, Zensierung nach drei Jahren	HR: 0,28 [0,15; 0,52] p = 0,0117	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Kohortenstudie, adjustiert nach Alter bei Behandlungs-beginn, Zensierung nach drei Jahren	Differenz in RMST: 0,47 [0,20; 0,73] p = 0,0005	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach drei Jahren	RR: 0,21 [0,08; 0,54] p = 0,0002	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter	RR: 0,44 [0,29; 0,67] p < 0,0001	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit)			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach drei Jahren	RR: 0,24 [0,09; 0,64] p = 0,0041	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung	RR: 0,44 [0,26; 0,74] p = 0,0021	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
zum letzten bekannten Lebensalter			
Morbidität			↔
Sicherheit			↔

a: Ergebnisse der Endpunktkategorie Mortalität beziehen sich auf die Haupt-Analysepopulation der Kohortenstudie (Datenschnitt 01.06.2019: N = 143; supportiv: Datenschnitt 01.08.2021: N = 144).

Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)

Abkürzungen: CITT1_2: Haupt-Analysepopulation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RMST: Restricted Mean Survival Time

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten ab 12 Monaten mit HGPS oder PL ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (16).“

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Lonafarnib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1). Gemäß § 35a SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (2). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel VerfO des G-BA besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (9). In Modul 4 seien nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossiervorlage auszufüllen.

Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudien wurden zusätzlich Anhang 4-E und Anhang 4-F ausgefüllt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 0 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

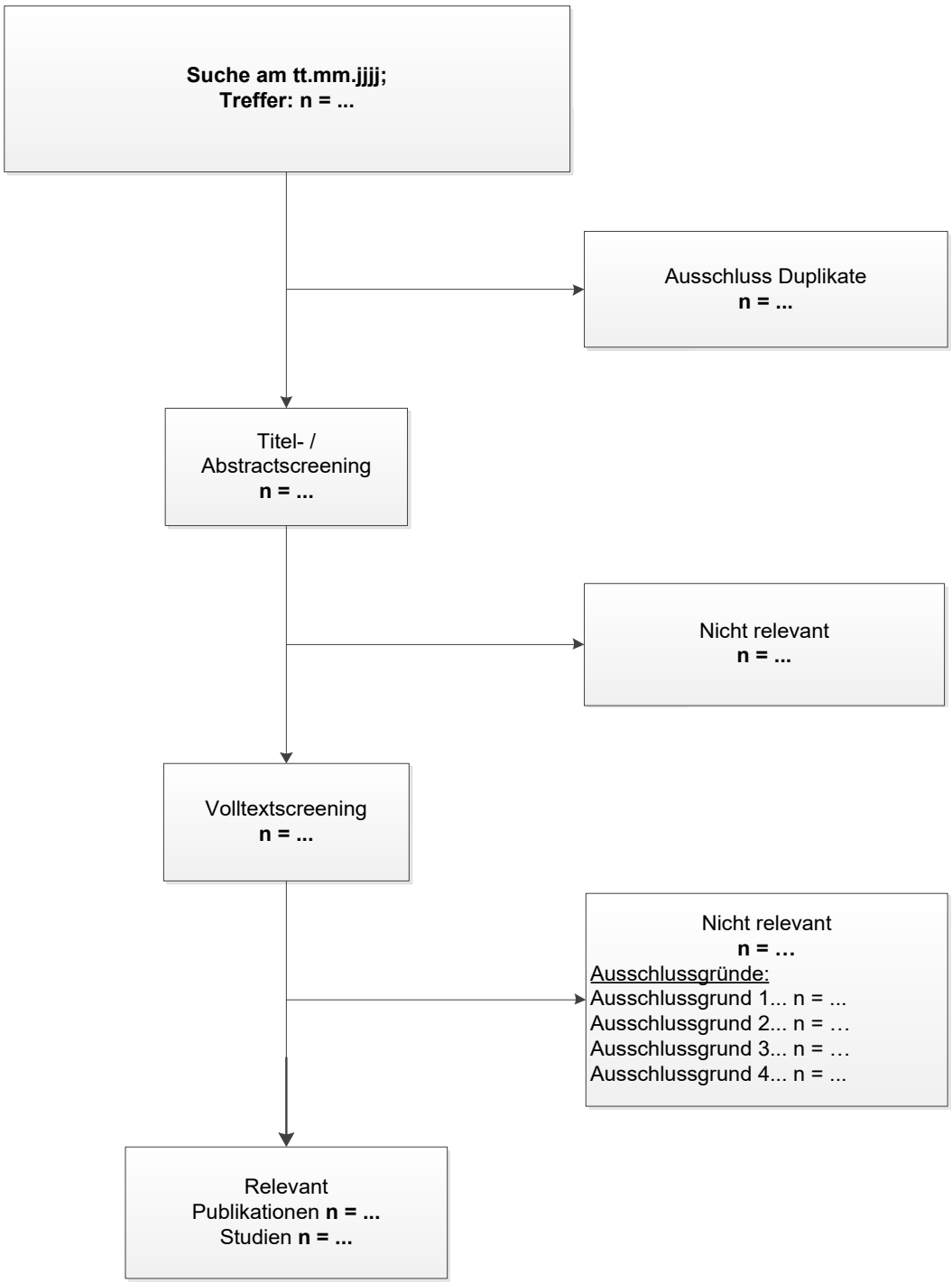


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n = 354) <Gruppe 2> (n = 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. SicherheitsPopulation) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert.

Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Hintergrund und Fragestellung

Lonafarnib hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 am 14.12.2018 den Status eines Orphan Drug erhalten (1, 17). Dieser ist mit der Zulassung durch die EMA am 20.05.2022 erneuert worden (18). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (9).

Die Zulassung für die Verwendung von Lonafarnib wurde am 18.07.2022 erteilt (6). Damit ist im Sinne des § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Nummer 1 VerfO zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens ein Dossier einzureichen (9). In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in der folgenden Indikation eingeschlossen:

> Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von HGPD oder PL mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten *LMNA*-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten *ZMPSTE24*-Mutation (6).

Das vorliegende Nutzendossier befasst sich vor dem Hintergrund, dass eine Senkung des Mortalitätsrisikos bei der Behandlung des HGPS und PL ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz ist (19, 20), mit der Fragestellung, in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen von Lonafarnib zur Behandlung progeroider Erkrankungen bei Patienten ab 12 Monaten vorliegt. Dazu wurde eine pivotale Kohortenstudie durchgeführt, in der retrospektiv die Verlängerung der Überlebenszeit von mit Lonafarnib (Monotherapie) behandelten Patienten im Vergleich zu nicht mit Lonafarnib behandelten Patienten (im Folgenden: unbehandelte Patienten) aus einer großen historischen Kohorte ermittelt wurde. Die unbehandelten Patienten wurden über das „International Progeria Registry“ der Progeria Research Foundation (PRF) identifiziert. Die mit Lonafarnib (Monotherapie) behandelten Patienten stammten aus zwei einarmigen, monozentrischen, offenen Phase 2 Studien (Studie 07-01-0007 (im Folgenden: ProLon1) und der Gruppe 2 mit Lonafarnib-naiven Patienten der Studie 09-06-0298 (im Folgenden: ProLon2)). Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf der Kohortenstudie, die Studien ProLon1 und ProLon2 werden supportiv dargestellt.

Die Nutzenbewertung wurde auf Basis patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt. Folgende Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
    - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache
    - Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache
    - Inzidenzrate der Todesfälle (adjustiert nach Beobachtungszeit)

  Bewertung: Todesfälle sind nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (16).
- Sicherheit
    - Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE)
    - Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
    - Gesamtrate der Abbrüche wegen UE
    - Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

  Bewertung: Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (16).

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.4.2.4.

4.4.2.2 Methodik

4.4.2.2.1 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (9). Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne (SAP) und der Studienberichte (10–14, 21–23). Dazu wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

I. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Zeitliche Parallelität der Interventionsgruppen
- Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte
- Sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Das Verzerrungspotenzial wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte auf Ebene der Studie als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass das Studiendesign in Bezug auf die zeitliche Parallelität der Interventionsgruppen, Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren, die Verblindung des Patienten sowie des Behandlers, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung aller relevanter Endpunkte oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt war.

II. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts
- Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung liegt vor, wenn sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Ergebnisse der Bewertung der Verzerrungspotenziale sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

4.4.2.2.2 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Kohortenstudie erfolgte anhand des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statements (24), die Beschreibung der beiden einarmigen Interventionsstudien anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND) Statements (25). Die Angaben aus Studienprotokollen, SAP und Studienberichten wurden extrahiert und in den dafür vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie wurden nach den Vorgaben von STROBE und TREND ausgefüllt (Anhang 4-E).

4.4.2.2.3 Matching (Paarbildung) in der Kohortenstudie

Grundlage der Analysen in der Kohortenstudie war eine Paarbildung (Matching) von in ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelten HGPS-Patienten mit unbehandelten Patienten aus einer historischen Kohorte nach Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes, um ein mögliches Confounding zu kontrollieren. Die Verwendung einer historischen Kohorte als

Kontrollgruppe steht im Einklang mit der ICH E10-Leitlinie (Auswahl einer Kontrollgruppe in klinischen Prüfungen; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10) (8, 26).

Die Hauptanalyse stellte die primäre Matching-Methode (Random Untreated) für die Haupt-Analysepopulation dar (CITT1_2). Fünf weitere Tipping Point Matching-Methoden mit zunehmender Verzerrung gegen Lonafarnib wurden angewendet, um den Punkt zu untersuchen, an dem es keinen statistisch signifikanten Vorteil für das Überleben bei der Einnahme von Lonafarnib (Monotherapie) mehr gab. Diese supportiven Analysen sollten die Robustheit der primären Analyse in Bezug auf die Auswahl der unbehandelten Patienten nachweisen (21).

Die im SAP präspezifizierte Matching-Methodik entspricht den zentralen Kriterien des G-BA für einen historischen Vergleich (27):

- Vollständigkeit der Informationen
    - Die Ausgangsmerkmale aller gematchten Patienten liegen vor.
- Für behandelte und unbehandelte Patienten, die alle aus einem Register stammten, liegen gleichermaßen die folgenden demografischen Ausgangsmerkmale vor: Alter bei letztem Follow-Up, Geschlecht (männlich, weiblich), Geburt im Jahr 1991 oder später (ja, nein), Region (Kontinent und Land), Bekanntheit des Genotyps (ja, nein), Mutationstyp (klassisch, nicht-klassisch, unbekannt).
- Möglichst gleiche Erfassungsmethode der zugrundeliegenden Daten
    - Die Erfassungsmethoden sind aufgrund ihrer Objektivität als gleich zu betrachten.
    - Die Daten der behandelten und unbehandelten gematchten Patienten wurden mit objektivierbaren Erfassungsmethoden erhoben, die Ergebnisdarstellung ist ordinal und ist in der Aussage eindeutig.
- Repräsentativität und Selektion der möglichen Kontrollen
    - Verschiedene Analysepopulationen und Matching-Methoden unterstützen die Aussagen zur Robustheit der Ergebnisse. Die Paarbildung erfolgte nach den *a priori* festgelegten Kriterien Alter, Geschlecht und Kontinent.
- Hinreichende Übereinstimmung der Charakteristika der betrachteten Studienpopulationen
    - Die Studienpopulationen der behandelten und unbehandelten Patienten sind sich hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und Herkunftskontinent sehr ähnlich. Im Folgenden sind die Charakteristika der ProLon1 und ProLon2 Intention-to-treat Analysepopulation (ITT1_2) (N = 235) aufgeführt, da diese Population alle behandelten und unbehandelten Patienten umfasst.
        - Alter bei letztem Follow-Up: Die Patienten der behandelten Kohorte (n = 62) waren durchschnittlich 11,70 (SD: 5,008) und im Median 11,14 (Spanne: 2,5 – 21,8) Jahre alt. Die Patienten der unbehandelten Kohorte waren durchschnittlich 11,9 (SD: 5,159) und im Median 12,00 (Spanne: 2,6 – 27,4) Jahre alt.
        - Geschlecht: 53,2 % (n = 33) der behandelten Patienten und 53,2 % (n = 92) der unbehandelten Patienten waren männlich.

- Herkunftskontinent: 3,2 % (n = 2) behandelte und 3,5 % (n = 6) unbehandelte Patienten kamen aus Afrika, 25,8 % (n = 16) behandelte und 26,0 % (n = 45) unbehandelte Patienten kamen aus Asien, 1,6 % (n = 1) behandelter und 1,2 % (n = 2) unbehandelte Patienten kamen aus Australien, 19,4 % (n = 12) behandelte und 19,7 % (n = 34) unbehandelte Patienten kamen aus Europa, 32,3 % (n = 20) behandelte und 33,5 % (n = 58) unbehandelte Patienten kamen aus Nordamerika und 17,7 % (n = 11) behandelte und 16,2 % (n = 28) unbehandelte Patienten kamen aus Südamerika.

Damit entspricht der historische Vergleich den Vorgaben des G-BA. Analog dazu sei auf einen früheren Beschluss des G-BA verwiesen. In dem Nutzenbewertungsverfahren von Cerliponase alfa aus dem Jahr 2017 wurde der historische Vergleich als Vorgehen vom G-BA anerkannt. Wie in der vorliegenden Kohortenstudie wurden Registerdaten für eine Paarbildung nach prospektiv formulierten Matching-Kriterien verwendet (27). Der historische Vergleich wurde auch von der EMA vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung, der pädiatrischen Patientenpopulation, des deterministischen Krankheitsverlaufs und der methodischen Übereinstimmung mit den Vorgaben des ICH E10 akzeptiert (8).

Primäre Matching-Methode (Random Untreated)

Gemäß primärer Matching-Methode (Random Untreated) wurden in einem ersten Schritt die behandelten Patienten nach Alter bei Therapiebeginn sortiert. Nach Identifizierung aller unbehandelten Patienten, die dem Geschlecht und Kontinent des behandelten Patienten entsprachen und zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lebten, wurde einer dieser unbehandelten Patienten dem ersten behandelten Patienten zufällig zugeordnet. Für die zufällige Zuordnung wurde jedem unbehandelten Patienten eine einheitliche Zufallsvariable zwischen 0 und 1 zugewiesen und der Patient mit dem niedrigsten Zahlenwert als Match für den behandelten Patienten ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient stand dann nicht mehr für ein Matching mit einem verbleibenden behandelten Patienten zur Verfügung. Das Follow-Up für beide Patienten des gematchten Paares begann mit dem Alter des Behandlungsbeginns des behandelten Patienten. Diese Matching-Methode wurde für alle ITT (Intention-to-treat) und CITT (contemporaneous intention-to-treat, entspricht der ITT Population der im Jahr 1991 oder später geborenen Patienten) Analysepopulationen angewendet. Die Definitionen der Analysepopulationen finden sich in Abschnitt 4.4.2.4. Das Matching erfolgte für jede Analysepopulation neu. War eine Paarbildung nach Geschlecht und Kontinent nicht möglich, wurde nur nach Geschlecht gepaart.

4.4.2.2.4 Statistische Methoden

Die *a priori* geplanten statistischen Analysen wurden, sofern nicht anders angegeben, wie in den SAP der jeweiligen Studien beschrieben, durchgeführt (21–23). Für deskriptive statistische Zusammenfassungen wurden der Stichprobenumfang (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Quartile, Minimum (Min) und Maximum (Max) für kontinuierliche Variablen berechnet. Für kategorische Variablen (z. B. Geschlecht) wurden die Häufigkeit und der

Prozentsatz in jeder Kategorie angegeben. Follow-Up Auswertungen fanden drei Jahre nach Behandlungsbeginn oder nach letztem bekannten Patientenalter statt.

Kohortenstudie

Hauptanalyse

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zur Mortalität der Kohortenstudie erfolgte für die Haupt-Analysepopulation (CITT1_2) aus gematchen Patienten einer historischen Kohorte mit unbehandelten Patienten mit HGPS und mit Lonafarnib behandelten Patienten der Studien ProLon1 und ProLon2. Die Paarbildung (Matching) wird in Abschnitt 4.4.2.2.3 beschrieben.

Die Visualisierung erfolgte mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven mit Darstellung von 95 %-Konfidenzintervallen (KI).

Der Vergleich zwischen behandelten und gematchten unbehandelten Patienten wurde mit einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent, durchgeführt. Die Follow-Up-Zeit für ein gematchtes Paar begann mit dem Alter bei Behandlungsbeginn des behandelten Patienten und endete mit dem jeweiligen maximalen Follow-Up-Alter/-Datum jedes Patienten bis zu drei Jahre nach Behandlungsbeginns (Zensierung nach drei Jahren). Die maximale Follow-Up Zeit für ProLon1 und ProLon2-Patienten war definiert als das Alter bei Beginn der Triple-Therapie bzw. Everolimus-Behandlung, das Alter bei Eintritt des Todes oder das Datum 01.06.2019, je nachdem, was früher eintrat. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache wurde zusätzlich die supportive Zensierungsmethode, zum letzten bekannten Lebensalter des Patienten, verwendet.

Zusätzlich wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent, zum Vergleich der behandelten und gematchten unbehandelten Gruppen verwendet. In diesen Analysen begann die Follow-Up-Zeit für ein gematchtes Paar mit dem Alter des Behandlungsbeginns des behandelten Patienten und endete mit dem jeweiligen maximalen Follow-Up-Alter/-Datum bis zu drei Jahren nach Alter des Behandlungsbeginns der behandelten und unbehandelten Patienten. Das Hazard Ratio zwischen behandelten und unbehandelten Patienten wurde zusammen mit ihrem 95 %-KI berechnet und über einen Forest Plot visualisiert.

Datenschnitte

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden für den primären Wirksamkeitsendpunkt der Kohortenstudie zwei verschiedene Datenschnitte untersucht:

Datenschnitt 1	Datenschnitt gemäß Studienprotokoll zum **01.06.2019**
Datenschnitt 2	Im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA wurde ein Update mit Datenschnitt zum **01.08.2021** erstellt

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA wurden die Daten der primären Matching-Methode zusätzlich nach Alter bei Behandlungsbeginn adjustiert und die vorhandenen Daten mit Datenschnitt 01.08.2021 ausgewertet. Da der Behandlungszeitraum der

Lonafarnib-Monotherapie in ProLon1 und ProLon2 kürzer als drei Jahre gewesen sein konnte, wurden zusätzlich zu der Zensierung nach drei Jahren die Zeiträume nach einem bzw. zwei Jahren als relevant bewertet und dargestellt. Es werden somit Ergebnisse mit Follow-Up nach ein, zwei und drei Jahren dargestellt sowie die Ergebnisse mit Datenschnitt 01.08.2021. Es sollte nachgewiesen werden, dass sowohl Hazard Ratio als auch die Restricted Mean Survival Time (RMST) als komplementäre Effektschätzer konsistent positive Effekte von Lonafarnib zeigten. Die Schätzungen dieser supportiv dargestellten Analysen basierten auf dem folgenden Matching: Für jeden Lonafarnib-Patienten wurde ein per Zufallsverfahren ausgewählter gematchter unbehandelter Patient mit dem gleichen Geschlecht und vom selben Kontinent ausgewählt. Die mit Lonafarnib behandelten Patienten wurden der Reihe nach gematcht, beginnend bei dem bei Behandlungsbeginn mit Lonafarnib ältesten Patienten bis zu dem bei Behandlungsbeginn mit Lonafarnib jüngsten Patienten. Als Alter zu Beginn der Behandlung des unbehandelten Patienten innerhalb eines gematchten Paares wurde das Alter des mit Lonafarnib behandelten Patienten verwendet. Wenn die Nachbeobachtungsdauer bei dem unbehandelten Patienten in einem gematchten Paar länger war als bei dem mit Lonafarnib behandelten Patienten, wurde diese Nachbeobachtung in Bezug auf die Dauer der Nachbeobachtung des mit Lonafarnib behandelten Patienten zensiert. Bei der Regressionsanalyse der RMST und der Cox-Proportional-Hazard-Regression für die Hazard Ratio wurden Geschlecht und Kontinent als Stratifizierungsfaktoren und das Alter zu Beginn der Behandlung als Kovariate verwendet (6, 8).

Zensierungsmethoden

Es wird zwischen zwei Zensierungsmethoden unterschieden, die im Folgenden aufgeführt sind:

Zensierung nach drei Jahren	Primäre Methode, alle Analysepopulationen	Die maximale Follow-Up-Zeit wurde definiert als bis zu drei Jahre nach Behandlungsbeginn; behandelte und gematchte unbehandelte Patienten wurden drei Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert. Für Patienten mit Ereignissen vor drei Jahren nach Behandlungsbeginn wurde die jeweilige Ereigniszeit verwendet. Patienten mit Ereignissen nach drei Jahren nach Behandlungsbeginn wurden drei Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert.
Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter (alle Todesfälle berücksichtigt)	Supportive Methode, nur für CITT1_2 Analysepopulation	Behandelte und unbehandelte Patienten wurden nach ihrem letzten bekannten Lebensalter zensiert. Für diese Analyse wurden alle Todesfälle berücksichtigt (die maximale Follow-Up-Zeit fand hier keine Anwendung).

Supportive Analysen

Alternative Matching-Methoden (Tipping-Point Analysen)

Ziel der im Folgenden aufgeführten fünf alternativen Matching-Methoden (Tipping Point Analysen) zunehmender Verzerrung war der Nachweis der Robustheit der Hauptanalyse zur Mortalität. Dazu wurde die CITT1_2 Analysepopulation verwendet.

Fixes 50. Perzentil (Tipping-Point Matching-Methode 1):

Nicht gematchte behandelte Patienten wurden nach Behandlungsalter in absteigender Reihenfolge sortiert. Für den ersten behandelten Patienten wurden alle ungematchten unbehandelten Patienten identifiziert, die hinsichtlich Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes übereinstimmten und die zu dem Zeitpunkt lebten, als der behandelte Patient mit der Lonafarnib-Behandlung begann. Diese Patienten stellten die unbehandelten Kandidaten für die Paarbildung dar.

Zufallsvariablen wurden bei dieser Matching-Methode nicht verwendet. Die oben genannten unbehandelten Patienten wurden nach ihrem letzten bekannten Alter in absteigender Reihenfolge sortiert; der Kandidat (oder der ältere der beiden Kandidaten), der im 50. Perzentil aller Kandidaten lag, wurde als Matchingpartner ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient galt nun als gematcht und konnte nicht mit einem anderen behandelten Patienten gematcht werden.

Fixes 75. Perzentil (Tipping-Point Matching-Methode 2):

Nicht gematchte behandelte Patienten wurden nach Behandlungsalter in absteigender Reihenfolge sortiert. Für den ersten behandelten Patienten wurden alle ungematchten unbehandelten Patienten identifiziert, die hinsichtlich Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes übereinstimmten und die zu dem Zeitpunkt lebten, als der behandelte Patient mit

der Lonafarnib-Behandlung begann. Diese Patienten stellten die unbehandelten Kandidaten für die Paarbildung dar.

Zufallsvariablen wurden bei dieser Matching-Methode nicht verwendet. Die oben genannten unbehandelten Patienten wurden nach ihrem letzten bekannten Alter in absteigender Reihenfolge sortiert; der Kandidat (oder der ältere der beiden Kandidaten), der im 75. Perzentil aller Kandidaten lag, wurde als Matchingpartner ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient galt nun als gematcht und konnte nicht mit einem anderen behandelten Patienten gematcht werden.

Fixes 100. Perzentil (Tipping-Point Matching-Methode 3):

Nicht-gematchte behandelte Patienten wurden nach Behandlungsalter in absteigender Reihenfolge sortiert. Für den ersten behandelten Patienten wurden alle ungematchten unbehandelten Patienten identifiziert, die hinsichtlich Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes übereinstimmten und die zu dem Zeitpunkt lebten, als der behandelte Patient mit der Lonafarnib-Behandlung begann. Diese Patienten stellten die unbehandelten Kandidaten für die Paarbildung dar.

Zufallsvariablen wurden bei dieser Matching-Methode nicht verwendet. Die oben genannten unbehandelten Patienten wurden nach ihrem letzten bekannten Alter in absteigender Reihenfolge sortiert; der Kandidat im 100. Perzentil aller Kandidaten lag, wurde als Matchingpartner ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient galt nun als gematcht und konnte nicht mit einem anderen behandelten Patienten gematcht werden.

Zufälliges Matching innerhalb des oberen 50. Perzentils der unbehandelten Patienten (Tipping-Point Matching-Methode 4):

Nicht-gematchte behandelte Patienten wurden nach Behandlungsalter in absteigender Reihenfolge sortiert. Für den ersten behandelten Patienten in wurden alle ungematchten unbehandelten Patienten identifiziert, die hinsichtlich Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes übereinstimmten und die zu dem Zeitpunkt lebten, als der behandelte Patient mit der Lonafarnib-Behandlung begann. Diese Patienten stellten die unbehandelten Kandidaten für die Paarbildung dar.

Die oben genannten unbehandelten Kandidaten für die Paarung wurden nach ihrem letzten bekannten Alter in absteigender Reihenfolge sortiert; nur Kandidaten im oberen 50. Perzentil (> 50 %) der gesamten Kandidaten wurden gematcht. Den verbleibenden Kandidaten wurde eine einheitliche Zufallsvariable zwischen 0 und 1 zugewiesen. Der unbehandelte Patient mit der niedrigsten Variable wurde als Matchingpartner für den behandelten Patienten ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient galt nun als gematcht und konnte nicht mehr mit einem anderen behandelten Patienten gematcht werden.

Ungünstigster Matchingpartner (Tipping-Point Matching-Methode 5):

Die Matching-Methode mit dem ungünstigsten Matchingpartner versuchte, die Patienten mit der besten Überlebenszeit unter den unbehandelten Patienten zu erfassen. Damit sollte gezielt die unbehandelte Population bevorzugt werden und damit eine sehr hohe Hürde für Lonafarnib geschaffen werden, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen. Nachdem alle

lebenden unbehandelten Patienten gematcht wurden, bildeten die ältesten verstorbenen Patienten den Pool der potenziellen Matchingpartner, bis jedem behandelten Patienten ein Matchingpartner zugewiesen wurde.

- Die behandelten Patienten wurden nach dem Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns vom Ältesten zum Jüngsten sortiert, um die Matching-Reihenfolge zu bestimmen; der älteste Patient wurde zuerst gematcht.

- Die behandelten Patienten wurden nach Geschlecht und Kontinent mit der Teilpopulation der lebenden oder zensierten unbehandelten Patienten gematcht (im Jahr 1991 oder später geboren), sortiert vom Ältesten zum Jüngsten.

    - Wenn kein Matchingpartner gefunden werden konnte, wurde nur nach Geschlecht gematcht.

- Wenn kein Matchingpartner gefunden werden konnte, wurde der behandelte Patient nach Geschlecht und Kontinent mit der Teilpopulation der verstorbenen (im Jahr 1991 oder später geborenen) unbehandelten Patienten, sortiert vom Ältesten zum Jüngsten, gematcht.

    - Wenn kein Matchingpartner gefunden werden konnte, wurde nur nach Geschlecht gematcht.

Zufallsvariablen wurden bei dieser Matching-Methode nicht verwendet. Der erste Matchingpartner aus der sortierten Liste wurde zugeordnet. Wie bei den vorherigen Matching-Methoden wurde ein unbehandelter Patient, sobald er gematcht wurde, aus dem Pool der unbehandelten Matching-Kandidaten entfernt. Unbehandelte Patienten, die gestorben waren oder zensiert wurden, bevor sie das Mindestalter der Behandlung der behandelten Patienten erreichten, wurden vom Matching ausgeschlossen (drei Patienten in CITT1_2 wurden aus dem Matching ausgeschlossen).

Sensitivitätsanalysen

Für alle Mortalitätsendpunkte wurden für die gematchten Paare, bestehend aus behandelten und gematchten unbehandelten Patienten, Sensitivitätsanalysen für die Analysepopulationen ITT1_2, CITT1, ITT1, CITT2 und ITT2, durchgeführt.

Zusätzlich wurden für den primären Mortalitätsendpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ die folgenden weiteren Sensitivitätsanalysen mit der CITT1_2 Haupt-Analysepopulation durchgeführt (Anhang 4-G):

Proxies für Kontinent

Die folgenden vier Matching-Variablen (Proxies), die sich für die Charakterisierung der allgemeinen Gesundheitsversorgung am besten eigneten, wurden als Ersatz für das Kriterium Kontinent in Kombination mit dem Geschlecht, für die primäre Matching-Methode als Sensitivitätsanalysen herangezogen:

- Sterblichkeitsrate für Patienten unter 5 Jahren
- Lebenserwartung
- Aktuelle Gesundheitsausgaben pro Kopf
- Aktuelle Gesundheitsausgaben in Prozent des Bruttoinlandsprodukts (BIP).

Diese Variablen charakterisierten die allgemeine Gesundheitsversorgung der Länder, aus denen behandelte und unbehandelte Patienten stammten, am besten. Die verwendeten Daten wurden aus einer einzigen Quelle, der Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO), zusammengestellt, die eine homogene Methodik für die Datenerhebung anwendet, um zuverlässige Ländervergleiche zu gewährleisten (21).

Mehrfaches Matchen von Datensätzen für Robustheit

Das 1:1-Matching wurde mehrfach durchgeführt um drei zusätzliche, unabhängige gematchte Datensätze zu erhalten. Dazu wurden behandelte Patienten unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes nach primärem Matching-Algorithmus, aber mit verschiedenen zufällig generierten einheitlichen Variablen (Proxies), zugeordnet (siehe vorherigen Abschnitt „Proxies für Kontinent“). Ein stratifizierter Log-Rank-Test, der Geschlecht und Kontinent (oder Proxy) kontrollierte, wurde durchgeführt, um für diese zusätzlichen Datensätze die Robustheit der Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen, die auf den ursprünglichen einheitlichen Zufallsvariablen basierten, zu überprüfen. Diese Analysen basierten ausschließlich auf verfügbaren Daten und es erfolgte keine Imputation von fehlenden Daten für diese Analysen.

Analyse von auditierbaren Patientenakten der historischen Kohorte

Diese Sensitivitätsanalysen wurden für die Mortalitätsendpunkte unter Verwendung der Daten von auditierbaren Patientenakten von 79 von 86 Patienten mit einer Einverständniserklärung (informed consent) durchgeführt. Ziel war der Nachweis, dass die Ergebnisse zu diesen beiden Patientenpopulationen nicht unterschiedlich waren.

Überlebensanalyse ohne Matching

Die Sensitivitätsanalyse ohne Matching wurde für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation durchgeführt. Alle behandelten und unbehandelten Patienten wurden in diese Analyse einbezogen. Es wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test unter Verwendung beider Zensierungsmethoden (nach drei Jahren und nach letztem bekanntem Lebensalter) durchgeführt, Kaplan-Meier-Überlebenskurven generiert und 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich gab es eine Cox-Proportional-Hazards-Modell-Analyse:

- Analyse stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent
  - sowohl für die Zensierung nach drei Jahren
  - als auch für die Zensierung nach letztem bekanntem Lebensalter.
- Analyse mit Geschlecht und Kontinent als Kovariaten im Modell
  - sowohl für die Zensierung nach drei Jahren

- als auch für die Zensierung nach letztem bekanntem Lebensalter.

Die Analysen bezogen sich auf die gesamte derzeit bekannte HGPS-Population und daher können die Ergebnisse als hinreichend robust betrachtet werden. Die Ergebnisse wurden analog zur Hauptanalyse zusammengefasst. Für die stratifizierte Log-Rank-Analyse wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit für den Zeitraum von 2 bis 24 Jahren nach der Geburt in 2-Jahres-Intervallen dargestellt.

Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) zwischen ProLon1- und ProLon2-Patienten und der gesamten unbehandelten Patientenpopulation

Dazu wurden die ProLon1- und ProLon2- Patienten mit der gesamten unbehandelten Patientenpopulation von 193 Patienten verglichen. Für diese Analyse wurde kein Matching durchgeführt. Das Follow-Up für die behandelten als auch für die unbehandelten Patienten begann mit der Geburt und endete mit dem Datum der maximalen Follow-Up-Zeit. Für diese Analyse wurde die Gesamtmortalität berücksichtigt. Die Analyse bezog sich auf die gesamte, derzeit bekannte HGPS-Population, weshalb auch diese Ergebnisse als aussagekräftig betrachtet werden. Die Ergebnisse wurden analog zur Hauptanalyse zusammengefasst. Für die stratifizierte Log-Rank-Analyse wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit für den Zeitraum von 2 bis 24 Jahren nach dem Referenzzeitpunkt in 2-Jahres-Intervallen dargestellt.

Sensitivitätsanalyse mit zwei Patienten, die zu krank zum Reisen waren

Die Sensitivitätsanalyse für die Haupt-Analysepopulation CITT1_2 wurde einschließlich zweier unbehandelter Patienten, die als zu krank für eine Reise identifiziert wurden, durchgeführt.

Cox-Proportional-Hazard-Regression zum Vergleich von gematchten unbehandelten Patienten und behandelten Patienten, adjustiert nach dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns

Für jede gematchte Gruppe wurde eine Cox-Proportional-Hazards-Regression, stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent, durchgeführt, um behandelte und unbehandelte Gruppen hinsichtlich der Sterblichkeitsrate nach Matching, adjustiert nach Alter bei Behandlungsbeginn und der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn, zu vergleichen.

Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) zwischen ProLon1, ProLon2 und medikamentös unbehandelten Patienten aus der Triple-Therapie und Patienten ohne vorherige Lonafarnib-Exposition

Die 18 behandlungsnaiven Patienten aus ProLon2, die mit der Triple-Therapie behandelt wurden, wurden zusammen mit den in ProLon1- und ProLon2 behandelten Patienten als behandelte Patienten betrachtet. Diese 18 Patienten wurden nicht in die Analyse der Gesamtmortalität einbezogen. Dies ergab eine Gesamtzahl von 80 behandelten Patienten; für diese Sensitivitätsanalyse wurden 175 unbehandelte Patienten berücksichtigt. Es wurde für diese Sensitivitätsanalyse kein Matching durchgeführt. Die Follow-Up Zeit begann sowohl für behandelte als auch für unbehandelte Patienten mit der Geburt und endete mit dem Datum des letzten bekannten Lebensalters; für diese Analyse wurden Todesfälle jeglicher Ursache

berücksichtigt. Es wurde eine nach Geschlecht und Kontinent stratifizierte Log-Rank-Analyse durchgeführt, eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt, 95 %-KI berechnet, eine stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell-Analyse durchgeführt und ein Forest Plot erstellt.

Diese Analyse bezieht sich auf die gesamte derzeit bekannte HGPS-Population und daher können die Ergebnisse als hinreichend robust betrachtet werden.

Wichtigste sekundäre Analysen

Es wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test für die Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) durchgeführt, um die behandelten Patienten mit den gematchten unbehandelten Patienten hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Todesfall während der Follow-Up Periode von bis zu drei Jahren nach Behandlungsbeginn, adjustiert nach Geschlecht und Kontinent (falls ein Matching nach Kontinent möglich ist), zu vergleichen. Dies wurde für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation durchgeführt.

Außerdem wurden Analysen der Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit) durchgeführt (siehe dazu Anhang 4-E). Dazu wurde ein stratifiziertes Poisson-Regressionsmodell verwendet.

Supportive Analysen

Neben der primären Zensierungsmethode nach drei Jahren wurde für die Haupt-Analysepopulation zusätzlich die supportive Zensierungsmethode zum letzten bekannten Lebensalter angewendet.

Sensitivitätsanalysen

Die zuvor genannten Analysen für die Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) und für die Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit) wurden zur Sensitivitätsanalyse auch für die ITT1_2, CITT1, ITT1, CITT2 und ITT2-Analysepopulationen durchgeführt.

Es kam zu keinen Änderungen bezogen auf die Durchführung der Studie oder der geplanten Analysen gemäß SAP.

Studien ProLon1 und ProLon2

Analyse von Sicherheitsendpunkten

In ProLon1 und ProLon2 erfolgte die Analyse von Sicherheitsendpunkten für die Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis Lonafarnib erhalten hatten. Die Ergebnisse wurden nach Mutationsform (HGPS klassisch und nicht-klassisch, PL) und für die Gesamtpopulation zusammengefasst.

Unvollständige Angaben bei unerwünschten Ereignissen (UE) wurden wie folgt imputiert: (1) Fehlende Datumsangaben zum Anfang oder Ende der UE wurden nicht ersetzt, (2) fehlende Angaben zum Jahr, Monat oder Tag von Anfang oder Ende der UE oder des Studienabbruchs wurden konservativ ersetzt, d.h. mit der längst möglichen Dauer. UE, zu denen keinerlei Daten

vorlagen, wurden als behandlungsbedingte UE eingestuft (3). Die vollständigen Imputationsregeln befinden sich in Anhang 4-E.

4.4.2.3 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Grundlage für die Zulassung von Lonafarnib war die pivotale Kohortenstudie zur Untersuchung der Verlängerung der Überlebenszeit von mit Lonafarnib (Monotherapie) behandelten Patienten mit HGPS aus den Studien ProLon1 und ProLon2 im Vergleich zu unbehandelten Patienten (10–12). Die Ergebnisse der Studien ProLon1 und ProLon2 sind zudem supportiv von Bedeutung für die Einschätzung der Sicherheit einer Langzeit-Behandlung von HGPS- und PL-Patienten mit Lonafarnib (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Lonafarnib

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Kohortenstudie	ja	ja	laufend	Daten zensiert nach drei Jahren, primärer Datenschnitt 01.06.2019	**ProLon1 und ProLon2:** Behandlungsmonate 1-4: Zweimal täglich 115[a] mg/m² Lonafarnib Ab Behandlungsmonat 5: Zweimal täglich 150[a, b] mg/m² Lonafarnib **Historische Kohorte:** Unbehandelte Patienten[§]
Studie 07-01-0007 (ProLon1)	ja	ja	abgeschlossen	24-30 Monate	**Lonafarnib (Monotherapie)** Behandlungsmonate 1-4: Zweimal täglich 115[a] mg/m² Lonafarnib Ab Behandlungsmonat 5: Zweimal täglich 150[a, b] mg/m² Lonafarnib
Studie 09-06-0298	ja	ja	laufend	**Gruppe 1 (Triple Therapie):** 60 Monate **Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung):** 96 Monate (60 Monate Triple-Therapie + 36 Monate Monotherapie) **Gruppe 2/ ProLon2 (Monotherapie)*:** 36 Monate	**Gruppe 1 (Triple Therapie):** Zweimal täglich 150[b] mg/m² Lonafarnib, einmal täglich 5 mg (max. 10 mg/Tag) Pravastatin, alle 6 Monate Zoledronsäure (intravenös) mit Startdosis 0,0125 mg/kg, jede weitere Dosis 0,05 mg/kg **Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung):** Zweimal täglich 150[a] mg/m² Lonafarnib

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie)*: Zweimal täglich 150[a] mg/m² Lonafarnib
*Ausschließlich Gruppe2/ProLon2 der Studie 09-06-0298 ist zulassungsrelevant und wird für die Nutzenbewertung berücksichtigt. § Keine vorherige Behandlung mit Lonafarnib a: Bei Patienten mit anhaltender Toxizität war zu jedem Behandlungszeitpunkt eine Dosisanpassung auf 115, 90 oder 70 mg/m² möglich. b: Nach vier Monaten konnte bei Verträglichkeit der Behandlung die Dosis auf 150 mg/m² erhöht werden. Quellen: (8, 10–12)					

Die Informationen in der Tabelle 4-28 haben den Stand vom 01.08.2022.

Die Europäische Arzneimittelkommission hat dem vorgelegten pädiatrischen Entwicklungsplan von Eiger BioPharmaceuticals Europe Limited zugestimmt (28).

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Lonafarnib zur Behandlung von Patienten mit HGPS oder PL, der auf der in der Kohortenstudie nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit beruht. Die Ergebnisse zur Sicherheit aus den Studien ProLon1 und ProLon2 werden supportiv dargestellt (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit Lonafarnib

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Kohortenstudie						
Kohorten studie	ja	ja	nein	ja (10)	nein	ja (20)
offen						
ProLon1	ja	ja	nein	ja (11)	ja ClinicalTrials.gov NCT00425607 (29)	ja (19, 30)
ProLon2	ja	ja	nein	ja (12)	ja ClinicalTrials.gov NCT00916747 (31)	ja (19, 32, 33)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur VerfO des G-BA ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (9). Demnach sind eine systematische Recherche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche nicht erforderlich.

Im Folgenden wird die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe beschrieben. Die Ergebnisse zur Mortalität aus der Kohortenstudie stellen die klinischen Erfahrungen mit Lonafarnib in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit in der Behandlung von Patienten mit HGPS dar. Zudem wird anhand von Ergebnissen der Studien ProLon1 und ProLon2 aufgezeigt, welche Effekte Lonafarnib auf patientenrelevante Sicherheitsendpunkte hat. In Abschnitt 4.4.2.8 wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lonafarnib von den Aussagen aus den vorangehenden Kapiteln unter besonderer Berücksichtigung ihrer Relevanz für die Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit abgeleitet.

4.4.2.4 Interventionen, Studienziele, Studiendesign und Studienpopulation – Studien mit Lonafarnib

Gemäß 2. Kapitel, Abs. 3 von § 11 der VerfO des G-BA liegt für die Kohortenstudie Evidenz der Stufe III und für die beiden supportiven einarmigen Studien ProLon1 und ProLon2 Evidenz der Stufe IV vor (9).

Für dieses Dossier ist von Studie 09-06-0298 ausschließlich die zulassungskonforme Studienpopulation ProLon2 relevant, in der die Patienten Lonafarnib als Monotherapie erhielten. Kombinationstherapien wie die Triple-Therapie sind für dieses Dossier nicht von Relevanz. Details zu der Triple-Therapie mit Lonafarnib und der Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung nach Triple-Therapie aus Studie 09-06-0298 sind dem Anhang 4-E zu entnehmen. Ebenfalls nicht Gegenstand dieses Dossiers ist die noch laufende Studie 0000170505 mit Lonafarnib in Kombination mit Everolimus, in die Patienten aus den Studien ProLon1 und ProLon2 sowie Behandlungs-naive Patienten eingeschlossen werden konnten.

Interventionen

Die Interventionen für alle drei Studien werden in Tabelle 4-30 beschrieben. In den Studien ProLon1 und ProLon2 wurden alle Medikamente, die ein Patient vor, am Tag oder nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation eingenommen hatte oder die nach der ersten Verabreichung des Studienmedikation abgesetzt wurden, als Begleitmedikation betrachtet. Für keine der Studien wurden Vorbehandlungen definiert.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – Kohortenstudie, ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib

Studie	**Intervention**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Kohortenstudie	**Wirkstoff:** Behandlungsmonate 1-4: Zweimal täglich 115[a] mg/m² Lonafarnib Ab Behandlungsmonat 5: Zweimal täglich 150[a, b] mg/m² Lonafarnib *oder* keine vorherige Behandlung mit Lonafarnib	**1. Behandlung mit Lonafarnib** In die Kohortenstudie wurden Patienten der Studien ProLon1 und ProLon2 eingeschlossen, die mit Lonafarnib behandelt wurden. Die Interventionen sind im weiteren Verlauf charakterisiert. **2. Unbehandelte Patienten** Keine vorherige Behandlung mit Lonafarnib
ProLon1	**Wirkstoff:** Behandlungsmonate 1-4: Zweimal täglich 115[a] mg/m² Lonafarnib Ab Behandlungsmonat 5:	**1. Behandlung mit Lonafarnib** **2. Vorbehandlung** • Nicht definiert **3. Begleitbehandlung**

Studie	**Intervention**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	Zweimal täglich 150[a, b] mg/m² Lonafarnib	• Arzneimittel, die Cytochrom P450 (CYP) hemmten, oder Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Index, die von CYP 3A4 metabolisiert wurden, waren mit Vorsicht zu verabreichen. • Verbindungen, die den CYP-Gehalt erhöhten, konnten die Konzentration von Lonafarnib verringern. • Loperamid zur Behandlung von Durchfall sowie gleichzeitige Einnahme von Antiemetika zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen waren erlaubt. • Von Steroiden als Antiemetika wurde abgeraten. • Patienten mit signifikanter Angst im Zusammenhang mit diagnostischen Verfahren sollten alle verfügbaren nicht-pharmakologischen Ansätze zur Verringerung der Angst vor der Einnahme von Lorazepam erhalten, 0,05 mg/kg enteral (Maximaldosis 1 mg), das bei Bedarf einmal in vier Stunden wiederholt werden sollte. **4. Notfallmedikation** • Nicht definiert
ProLon2	**Wirkstoff:** Zweimal täglich 150[a] mg/m² Lonafarnib	**1. Behandlung mit Lonafarnib** **2. Vorbehandlung** • Nicht definiert **3. Begleitbehandlung** • Arzneimittel, die den Metabolismus von Lonafarnib signifikant beeinflussen waren

Studie	**Intervention**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
		nicht erlaubt. • Arzneimittel, die Cytochrom P450 (CYP) hemmen, oder Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Index, die von CYP3A4 metabolisiert werden, waren mit Vorsicht zu verabreichen. • Verbindungen, die den CYP-Gehalt erhöhen, können die Konzentration von Lonafarnib verringern. • Loperamid zur Behandlung von Durchfall sowie gleichzeitige Einnahme von Antiemetika zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen waren erlaubt. • Von Steroiden als Antiemetika wurde abgeraten. • Bei signifikanter Appetitlosigkeit, durften dreimal täglich bis zu 5 mg Cyproheptadin eingenommen werden, bis der Appetit signifikant verbessert war. • Patienten mit signifikanter Angst im Zusammenhang mit diagnostischen Verfahren sollten alle verfügbaren nicht-pharmakologischen Ansätze zur Verringerung der Angst erhalten, bevor sie entweder Lorazepam, 0,05 mg/kg enteral (maximale Dosis 1 mg), das bei Bedarf einmal in vier Stunden zu wiederholen war, oder Midazolam 0,1 bis 0,2 mg/kg enteral (maximale Dosis 2 mg), das bei Bedarf einmal in einer Stunde zu wiederholen war, erhielten.

Studie	Intervention	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
		4. Notfallmedikation • Nicht definiert
a: Bei Patienten mit anhaltender Toxizität war zu jedem Behandlungszeitpunkt eine Dosisanpassung auf 115, 90 oder 70 mg/m² möglich. b: Nach vier Monaten konnte bei Verträglichkeit der Behandlung die Dosis auf 150 mg/m² erhöht werden. Quellen: (10–12)		

Kohortenstudie

Die Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Lonafarnib (Monotherapie) und der Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit HGPS. Dazu wurden die Patientendaten der Studienpopulationen aus den beiden klinischen Studien ProLon1 und ProLon2 in einer kombinierten Analyse mit den Daten von 196 unbehandelten Patienten aus einer historischen Kohorte verglichen. „Unbehandelt" bedeutet, dass Patienten zuvor nicht mit Lonafarnib behandelt worden waren, jedoch jegliche sonstige symptomatische Behandlung erhalten haben konnten (34). Die Zuordnung erfolgte nach Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes. Die Interventionen der behandelten Patienten aus den Studien ProLon1 und ProLon2 werden in den nachfolgenden Abschnitten dargelegt (Tabelle 4-30).

ProLon1

Eine gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die CYP P450 hemmten (z.B. Azol-Antimykotika, Erythromycin und Cimetidin) oder von Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Index, die von CYP 3A4 metabolisiert werden (z.B. Paclitaxel, Tacrolimus und Cyclosporin), erfolgte mit Vorsicht. Außerdem musste beachtet werden, dass Arzneimittel, die den CYP-Gehalt erhöhten (z.B. Dexamethason), die Konzentration von Lonafarnib verringern konnten.

Die Dosis und Dauer von Begleitmedikamenten, die möglicherweise die CYP-Isoformen 3A4, 5, 7 beeinflussten, wurden in elektronischen Prüfbögen (electronic case report forms; eCRF) der Patienten dokumentiert.

Die Verabreichungen von Loperamid zur Behandlung von Durchfall und Antiemetika zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen waren erlaubt. Von der Verwendung von Steroiden als Antiemetika wurde abgeraten. Patienten mit signifikanter Angst im Zusammenhang mit diagnostischen Verfahren erhielten alle verfügbaren nicht-pharmakologischen Ansätze zur Verringerung der Angst vor der Einnahme von Lorazepam, 0,05 mg/kg enteral (Maximaldosis 1 mg), das bei Bedarf einmal in vier Stunden wiederholt wurde (Tabelle 4-30).

ProLon2

Die Hinweise zu Arzneimitteln, die den Metabolismus von Lonafarnib beeinflussen können, entsprechen denen aus ProLon1. Arzneimittel zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen entsprechen ebenfalls denen aus ProLon1. Patienten, bei denen eine signifikante Appetitlosigkeit auftrat, durften dreimal täglich bis zu 5 mg Cyproheptadin einnehmen, bis der Appetit signifikant verbessert war. Patienten mit signifikanter Angst im Zusammenhang mit diagnostischen Verfahren erhielten alle verfügbaren nicht-pharmakologischen Ansätze zur Verringerung der Angst, bevor sie entweder Lorazepam, 0,05 mg/kg enteral (maximale Dosis 1 mg), das bei Bedarf einmal in vier Stunden, oder Midazolam 0,1 bis 0,2 mg/kg enteral (maximale Dosis 2 mg), das bei Bedarf einmal in einer Stunde einzunehmen war, erhielten (Tabelle 4-30).

Studienziele

Kohortenstudie

Primäres Studienziel der Kohortenstudie war der Nachweis der Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit HGPS durch Lonafarnib (Monotherapie) in einer kombinierten Analyse der Studienpopulationen von ProLon1 und ProLon2. Sekundäre Ziele waren der Nachweis der Reduktion der Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) sowie Nachweis der Reduktion der Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit) bei Patienten mit HGPS durch Lonafarnib (Monotherapie) (21).

ProLon1

Das primäre Ziel war der Nachweis der Wirksamkeit von Lonafarnib (Monotherapie) und Sicherheit bei Patienten mit HGPS (14). Da die Morbiditätsendpunkte „Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn“, „Änderung der Körpergröße“ und „Änderung des Body Mass Index (BMI)“ nicht unmittelbar patientenrelevant sind, werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

ProLon2

Das primäre Ziel war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Lonafarnib (Monotherapie) bei Patienten mit HGPS (13). Da die Morbiditätsendpunkte „Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn“, „Änderung der Körpergröße“, „Änderung des Body Mass Index (BMI)“ und „Veränderung der Ultraschall-Messwerte der Carotis-Adventitia“ nicht unmittelbar patientenrelevant sind, werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

Studiendesign

In Tabelle 4-31 werden die Studiendesigns der Kohortenstudie und der beiden einarmigen Interventionsstudien, ProLon1 und ProLon2, charakterisiert. Der Patientenfluss in den klinischen Studien mit Lonafarnib bei HGPS und PL wird in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit Lonafarnib

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Kohorten -studie	Kohorten-Studie (Matching der Studienpopulationen aus ProLon1 und ProLon2 mit einer historischen Kohorte)	Kinder und junge Erwachsenen im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren mit HGPS oder PL	Lonafarnib Monotherapie (Patienten der Studien ProLon1 (n = 27) und ProLon2 (n = 35)) Unbehandelte Patienten (historische Kohorte (n = 81))	keine Angabe	Statistische Analysen: San Diego, CA (USA), Pharmapace Inc. Daten-management: Berwyn, PA (USA), Accenture Accelerated R&D Services 05/2007 – laufend	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) **Sekundäre Wirksamkeits-endpunkte:** • Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) • Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit).
ProLon1	Nicht randomisierte Interventionsstudie, einarmig, offen	Kinder und junge Erwachsenen im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren mit HGPS oder PL	Behandlungsmonate 1-4: Zweimal täglich 115[a] mg/m² Lonafarnib Ab Behandlungs-monat 5: Zweimal täglich 150[a, b] mg/m² Lonafarnib	Behandlung wird mit einer Dosierung von 115 mg/m² eingeleitet Mögliche Dosiseskalation nach 4 Monaten bei Verträglichkeit auf	Boston, USA (Kinder-krankenhaus) 7/2007 – 11/2009	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahme-rate um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn **Sicherheitsendpunkte:**

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			(n = 29 Patienten)	150 mg/m² Therapieende nach 24 bis 30 Monaten		• Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende UE (SUE) • Studienabbrüche aufgrund von UE/SUE • UE von besonderem Interesse (AESI).
ProLon2	Nicht randomisierte Interventionsstudie, einarmig, offen	Kinder und junge Erwachsenen im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren mit HGPS oder PL	Zweimal täglich 150[a] mg/m² Lonafarnib (n = 35 Patienten)	Behandlung wird mit einer Dosierung von 150 mg/m² eingeleitet Mögliche Dosisreduktion bei anhaltender Toxizität (Grad 3-4) auf 115, 90 oder 70 mg/m². Therapieende nach 24 bis 36 Monaten	Boston, USA (Kinder-krankenhaus) 3/2009 – laufend	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** Mindestens 50 % Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahme-rate gegenüber Studienbeginn **Sicherheitsendpunkte:** • UE • SUE • Studienabbrüche aufgrund von UE/SUE • AESI

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: Bei Patienten mit anhaltender Toxizität war zu jedem Behandlungszeitpunkt eine Dosisanpassung auf 115, 90 oder 70 mg/m² möglich. b: Nach vier Monaten konnte, bei Verträglichkeit der Behandlung, die Dosis auf 150 mg/m² erhöht werden. Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathien; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse Quellen: (10–14, 21–23)						

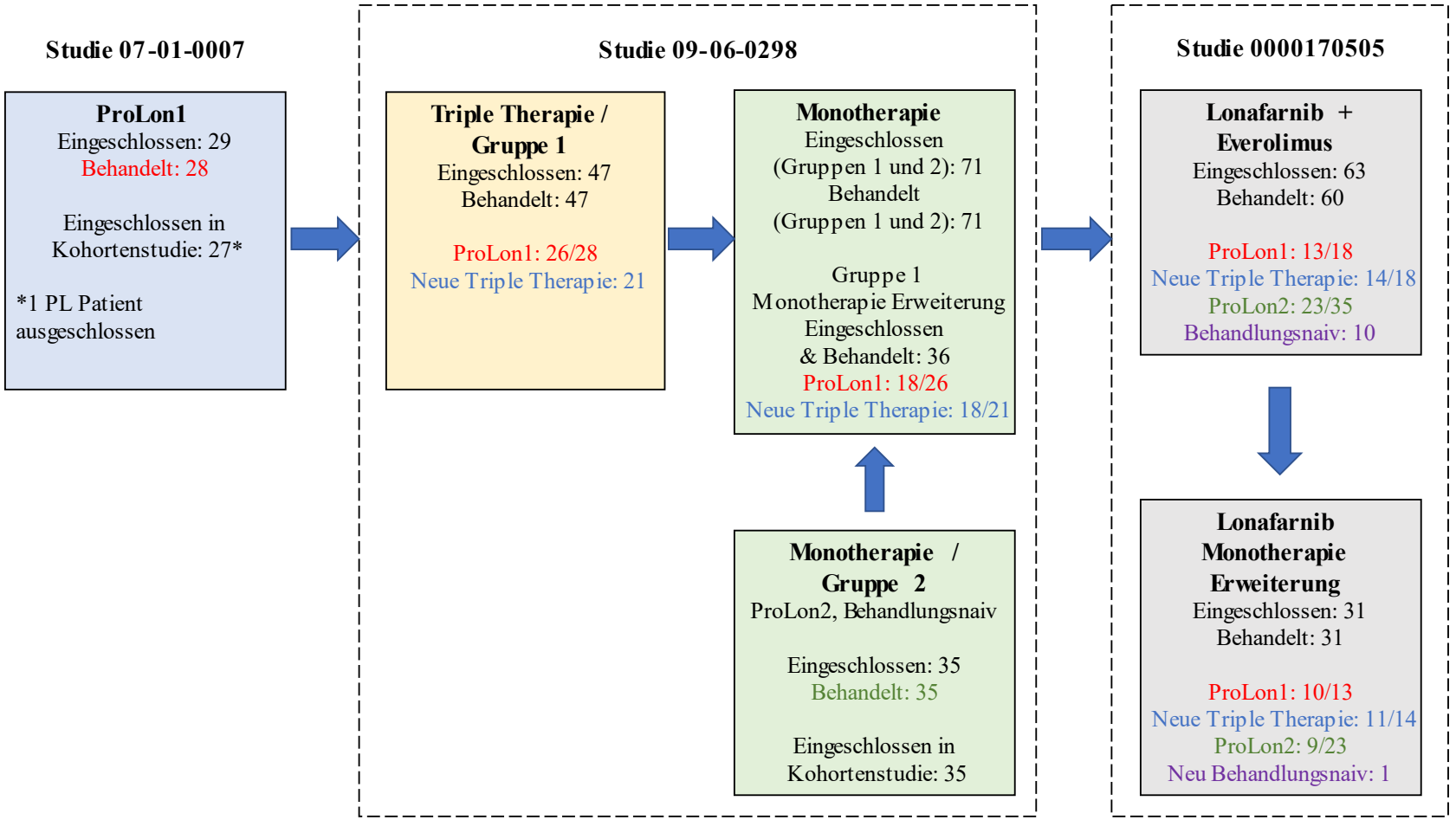


Abbildung 3: Patientenfluss in klinischen Studien mit Lonafarnib bei HGPS und PL (35)
Triple Therapie = Lonafarnib, Pravastatin, Zoledronsäure
Abkürzung: PL: Progeroide Laminopathien

Kohortenstudie

Die Kohortenstudie diente dem Nachweis der Wirksamkeit von Lonafarnib (Monotherapie) bei HGPS in Bezug auf die Mortalität. Dafür wurden die Patientenpopulationen von ProLon1 und ProLon2 mit unbehandelten Patienten durch Paarbildung gematcht. Die gematchten Patienten waren Kinder und junge Erwachsene mit HGPS im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren. Das Matching (Paarbildung) erfolgte nach Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes (Tabelle 4-31) (siehe 4.4.2.2.3).

Daten von unbehandelten Patienten stammten aus dem Register der PRF. Die Patienten dieser historischen Kohorte wurden zuvor nicht mit Lonafarnib behandelt. Die Geburtsjahre der Patienten reichten von 1976 bis 2015. Nach Ausschluss von 23 Patienten (18 Patienten aus einer Studie, in der Lonafarnib im Rahmen einer Triple-Therapie verabreicht wurde (Studie 09-06-0298, Gruppe 1), zwei Patienten, die zu krank zum Reisen waren und drei Patienten, die vor dem Mindestalter des Behandlungsbeginns in der behandelten Gruppe verstorben waren oder zensiert wurden) wurden die verbleibenden 173 in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten, die im Jahr 1991 oder später geboren wurden (contemporaneous control, n = 81) und Patienten, die vor 1991 geboren wurden (non-contemporaneous control, n = 92). 1991 wurde als Cut-Off gewählt, da dies dem frühsten Geburtsjahr der ProLon1 und ProLon2 Patienten entsprach (Tabelle 4-31).

Im Rahmen des Matchings wurden die Daten von insgesamt 235 Patienten analysiert. Davon wurden 62 im Rahmen von ProLon1 (n = 27) oder ProLon2 (n = 35) mit Lonafarnib behandelt, 173 Patienten hatten keine Lonafarnib-Therapie erhalten (Tabelle 4-31).

Statistische Auswertungen dieser Studie wurden in San Diego, USA, durch Pharmapace Inc. durchgeführt, das Datenmanagement fand in Berwyn, USA, durch Accenture Accelerated R&D Services statt (Tabelle 4-31).

Die Haupttodesursachen sind vor allem progressive kardiovaskuläre Erkrankungen (3). Eine Reduktion des hohen Mortalitätsrisikos ist bei der Behandlung der progeroiden Erkrankungen HGPS und PL prioritäres Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz (19, 20) (Tabelle 4-31).

Der primäre Mortalitätsendpunkt der Kohortenstudie war:

- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)

Als sekundäre Mortalitätsendpunkte wurden untersucht:

- Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)
- Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit) (Tabelle 4-31).

ProLon1

Die Studie ProLon1 ist eine wie geplant abgeschlossene, einarmige, dosisadjustierte, klinische Interventionsstudie der Phase 2 mit Lonafarnib als Therapie bei Patienten im Alter ab 12 Monaten mit HGPS und PL (Tabelle 4-31).

Das Studienzentrum war das Kinderkrankenhaus in Boston (Boston Children's Hospital), USA. Insgesamt 29 pädiatrische Patienten mit HGPS oder PL waren für die Studienaufnahme vorgesehen. Alle Patienten starteten die Behandlung mit 115 mg/m² Lonafarnib. Lonafarnib wurde zweimal täglich in Form einer Kapsel verabreicht. Nach vier Monaten konnte bei Verträglichkeit der Behandlung die Dosis auf 150 mg/m² erhöht werden. Die Patienten konnten die Therapie bis zu 30 Monate fortsetzen. Nach Abschluss der 2-Jahres-Beurteilung (nach 24 bis 30 Monaten) war die Therapie abgeschlossen (Tabelle 4-31).

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Sicherheit untersucht:

- Mortalität (Sicherheitsendpunkt)
- Sicherheitsendpunkte
    - Unerwünschte Ereignisse (UE)
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
    - Studienabbrüche aufgrund von UE/SUE
    - UE von besonderem Interesse (AESI) (Tabelle 4-31).

Studie 09-06-0298

Studie 09-06-0298 wurde ursprünglich als einarmige, dosisadjustierte, klinische Interventionsstudie der Phase 2 mit Lonafarnib im Rahmen einer Triple-Therapie in Kombination mit Zoledronsäure und Pravastatin bei Patienten im Alter ab 12 Monaten mit HGPS und PL geplant. Die Kohorte der Patienten, die die Triple-Therapie erhielten, wird in der Studie 09-06-0298 als „Gruppe 1" bezeichnet. Diese Gruppe sowie Gründe für die Abweichung vom ursprünglichen Protokoll sind nachfolgend beschrieben. Das Studienzentrum der Studie war das Kinderkrankenhaus in Boston, USA (Tabelle 4-31).

Studie 09-06-0298 (Gruppe 1/Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung)

Im Vergleich zur Monotherapie mit Lonafarnib wurde kein zusätzlicher Nutzen der Triple-Therapie über 60 Monate lang hinweg beobachtet. Um unnötige Behandlungen und potenzielle UE zu vermeiden, wurde die Behandlung mit Pravastatin oder Zoledronsäure abgebrochen und die Patienten konnten auf eine Monotherapie mit Lonafarnib wechseln (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung). Es wurden zwei Monotherapieverlängerungen durchgeführt: eine anfängliche Verlängerung um 24 Monate und anschließend eine 12-monatige Fortsetzung, was insgesamt in 36 Monate Monotherapie resultierte. Die Protokolländerung entspricht Amendment 20 vom 28.04.2014 im Studienbericht (12). Infolgedessen wurden die Patienten der Gruppe 1 bis zu 96 Monate lang mit Lonafarnib behandelt (bis zu 60 Monate im Rahmen

der Triple-Therapie und 36 Monate als Monotherapie). Die Patienten starteten mit einer oralen Lonafarnib-Monotherapie von 150 mg/m² zweimal täglich, die während der gesamten Studie aufrechterhalten wurde. Die Behandlung der Gruppe 1 ist nicht zulassungsrelevant und wird im weiteren Verlauf zur Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt (Tabelle 4-31 und Abbildung 3).

Studie 09-06-0298 (ProLon2)

In Gruppe 2 (ProLon2) von Studie 09-06-0298 konnten bis zu 40 Lonafarnib-naive Patienten zur Behandlung mit Lonafarnib als Monotherapie eingeschlossen werden. Es wurden 35 Patienten eingeschlossen. Die Patienten dieser Gruppe 2/ ProLon2 wurden für eine Dauer von 24 Monaten behandelt und hatten die Möglichkeit, ihre Behandlung um 12 Monate zu verlängern, so dass Behandlungsergebnisse von bis zu 36 Monaten vorlagen. Die Patienten starteten mit einer oralen Lonafarnib-Monotherapie mit 150 mg/m² zweimal täglich, die während der gesamten Studie aufrechterhalten wurde. ProLon2 ist die zulassungsrelevante Patientenpopulation aus Studie 09-06-0298 (Tabelle 4-31 und Abbildung 3).

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Sicherheit untersucht:

- Mortalität (Sicherheitsendpunkt)
- Sicherheitsendpunkte:
    - Unerwünschte Ereignisse (UE)
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
    - Studienabbrüche aufgrund von UE/SUE
    - UE von besonderem Interesse (AESI).

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie ProLon1 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation)

ProLon1	**Klassisches HGPS (N = 26)**	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)**	**PL (N = 1)**	**Gesamt (N = 28)**
Demografische Ausgangsmerkmale				
Alter (Jahre)				
n	26	1	1	28
Mittelwert (SD)	7,0 (3,16)	6,0 (N/A)	12,0 (N/A)	7,1 (3,19)
Median	7,5	6,0	12,0	7,5
Min; Max	3,0; 16,0	6,0; 6,0	12,0; 12,0	3,0; 16,0
Altersgruppe n (%)				
2 - 11 Jahre	25 (96,2)	1 (100)	0	26 (92,9)
12 - < 18 Jahre	1 (3,8)	0	1 (100)	2 (7,1)
Geschlecht n (%)				

ProLon1	**Klassisches HGPS (N = 26)**	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)**	**PL (N = 1)**	**Gesamt (N = 28)**
Männlich	11 (42,3)	0	0	11 (39,3)
Weiblich	15 (57,7)	1 (100)	1 (100)	17 (60,7)
Region n (%)				
Europa	8 (30,8)	0	0	8 (28,6)
Nordamerika	11 (42,3)	0	0	11 (39,3)
Rest der Welt (ROW)[a]	7 (26,9)	1 (100)	1 (100)	9 (32,1)
Altersabhängige Körpergröße (Jahre)[b]				
n	26	1	1	28
Mittelwert (SD)	3,42 (1,566)	3,00 (N/A)	9,00 (N/A)	3,61 (1,843)
Median	3,00	3,00	9,00	3,00
Min; Max	1,0; 7,0	3,0; 3,0	9,0; 9,0	1,0; 9,0
Körpergewicht (kg)				
n	26	1	1	28
Mittelwert (SD)	10,488 (2,6965)	8,760 (N/A)	21,500 (N/A)	10,820 (3,3497)
Median	9,660	8,760	21,500	9,660
Min; Max	6,55; 17,60	8,76; 8,76	21,50; 21,50	6,55; 21,50
Stehhöhe (cm)				
n	26	1	1	28
Mittelwert (SD)	94,963 (11,6313)	93,100 (N/A)	132,530 (N/A)	96,238 (13,2657)
Median	93,850	93,100	132,530	93,850
Min; Max	76,70; 122,00	93,10; 93,10	132,53; 132,53	76,70; 132,53
Stehhöhe BMI (kg/m²)[c]				
n	26	1	1	28
Mittelwert (SD)	11,502 (1,1267)	10,107 (N/A)	12,241 (N/A)	11,479 (1,1256)
Median	11,814	10,107	12,241	11,814
Min; Max	9,33; 13,47	10,11; 10,11	12,24; 12,24	9,33; 13,47
Z-score für Stehhöhe[d]				
n	26	1	1	28
Mittelwert (SD)	-5,456 (1,3331)	-5,840 (N/A)	-3,240 (N/A)	-5,391 (1,3522)
Median	-5,410	-5,840	-3,240	-5,410
Min, Max	-7,35; -3,45	-5,84; -5,84	-3,24; -3,24	-7,35; -3,24
Z-score für Körpergewicht[d]				
n	26	1	1	28
Mittelwert (SD)	-10,041 (5,7241)	-11,510 (N/A)	-5,170 (N/A)	-9,920 (5,5930)
Median	-8,745	-11,510	-5,170	-8,745

ProLon1	Klassisches HGPS (N = 26)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1)	PL (N = 1)	Gesamt (N = 28)
Min; Max	-33,48; -5,29	-11,51; -11,51	-5,17; -5,17	-33,48; -5,17

a: Rest der Welt (ROW) umfasst Länder in Afrika, Asien und Lateinamerika

b: Abgeleitet aus DXA-Scan; Alter, das der Größe des Kindes entspricht, wenn es auf dem 50. Perzentil auf einer Wachstumstabelle eingezeichnet wird.

c: Stehhöhe BMI = Körpergewicht (kg) / Stehhöhe (m)²

d: Abgeleitet von alters- und geschlechtsbereinigten Referenzwerten unter Verwendung von 2.000 Centers for Disease Control Growth Charts (11)

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry; HGPS: Hutchinson-Gilford Progerie Syndrom; Max: Maximum; Min: Minimum; PL: Progeroide Laminopathien; SD: Standardabweichung

Quelle: (11)

Die ITT-Population der Studie ProLon1 schloss alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Lonafarnib erhalten hatten und alle Informationen zur Wirksamkeit nach der Erstbehandlung zur Verfügung stellten. Die ITT-Population umfasste 28 Patienten. In der ITT-Population hatten die meisten Patienten klassisches HGPS (n = 26; 92,9 %), jeweils ein Patient (je 3,6 %) hatte nicht-klassisches HGPS oder PL (Tabelle 4-32).

Das durchschnittliche Alter der Population betrug 7,1 Jahre (SD: 3,19; Median: 7,5; Spanne: 3,0; 16,0). 26 der Patienten (92,9 %) waren zwischen 2 und 11 Jahren, 2 Patienten (7,1 %) zwischen 12 und < 18 Jahren alt (Tabelle 4-32).

11 (39,3 %) Patienten waren männlich und 17 (60,7 %) weiblich (Tabelle 4-32).

Die meisten Patienten stammten aus Nordamerika (n = 11, 39,3 %), 8 (28,6 %) Patienten aus Europa und 9 (32,1 %) kamen aus dem Rest der Welt, wozu alle Länder in Afrika, Asien und Lateinamerika gezählt wurden (Tabelle 4-32).

Die altersabhängige Körpergröße lag im Mittelwert bei 3,61 Jahren (SD: 1,843; Spanne: 1,0; 9,0). Die mediane altersabhängige Körpergröße betrug 3,0 Jahre (Tabelle 4-32).

Das Körpergewicht der Patienten lag bei durchschnittlich 10,82 kg (SD: 3,3497; Median: 9,66; Spanne: 6,55; 21,50). Die durchschnittliche Körpergröße (Stehhöhe) lag bei 96,238 cm (SD: 13,2657; Median: 93,85; Spanne: 76,70; 132,53) (Tabelle 4-32).

Der BMI, gemessen anhand der Stehhöhe und des Körpergewichts betrug im Mittelwert 11,479 (SD: 1,1256; Median: 11,814, Spanne: 9,33; 13,47).

Die ermittelten Z-Scores für Stehhöhe und Körpergewicht lagen im Mittelwert bei -5,391 (SD: 1,3522; Median: -5,410; Spanne: -7,35; -3,24) und -9,920 (SD: 5,5930; Median: -8,745; Spanne: -33,48; -5,17) (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-33: Häufigste Begleitmedikationen (> 3 Patienten je WHO-DD ATC Class, Level 2) der Studienpopulationen – Studie ProLon1 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation)

ProLon1	**Klassisches HGPS (N = 26)**	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)**	**PL (N = 1)**	**Gesamt (N = 28)**
Mindestens eine Begleitmedikation (n (%))	25 (96,2)	1 (100)	0	26 (92,9)
Alimentäres System und Stoffwechsel [a]	24 (92,3)	1 (100)	0	25 (89,3)
Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/ Antiinfektiva [b]	12 (46,2)	1 (100)	0	13 (46,4)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit [b]	4 (15,4)	0	0	4 (14,3)
Mineralstoffe [b]	21 (80,8)	0	0	21 (75,0)
Vitamine [b]	22 (84,6)	0	0	22 (78,6)
Blut und blutbildende Organe [a]	9 (34,6)	1 (100)	0	10 (35,7)
Antianämika [b]	5 (19,2)	1 (100)	0	10 (35,7)
Antithrombotische Mittel [b]	4 (15,4)	0	0	4 (14,3)
Kardiovaskuläres System [a]	8 (30,8)	0	0	8 (28,6)
Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten [b]	4 (15,4)	0	0	4 (14,3)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen [b]	6 (23,1)	0	0	6 (21,4)
Nervensystem [a]	20 (76,9)	0	0	20 (71,4)
Analgetika [b]	18 (69,2)	0	0	18 (64,3)
Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone) [a]	6 (23,1)	0	0	6 (21,4)
Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga [b]	6 (23,1)	0	0	6 (21,4)

Begleitmedikationen wurden als Medikationen definiert, deren Startdatum vor, an oder nach dem Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments lag.

Dargestellt sind die am häufigsten aufgeführten Begleitmedikationen (> 3 Patienten je WHO-DD ATC Class Level 2)

a: WHO-DD ATC Class Level 1

b: WHO-DD ATC Class Level 2

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; ITT: n: Anzahl Patienten; PL: Progeroide Laminopathie; WHO: Weltgesundheitsorganisation

ProLon1	Klassisches HGPS (N = 26)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1)	PL (N = 1)	Gesamt (N = 28)
Quelle: (36), Tabelle 14.3.6.3				

In der Studie ProLon1 nahmen insgesamt 26 Patienten (92,9 %) mindestens eine Begleitmedikation. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen waren dabei Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva (n = 13, 46,4 %), Mineralstoffe (n = 21, 75,0 %), Vitamine (n = 22, 78,6 %), Antianämika (n = 10, 35,7 %) und Analgetika (n = 18, 64,3 %) (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – ProLon2 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation)

ProLon2	Klassisches HGPS (N = 34)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1)	PL (N = 0)	Gesamt (N = 35)
Demografische Ausgangsmerkmale				
Alter (Jahre)				
n	34	1	0	35
Mittelwert (SD)	6,1 (3,92)	7,0 (N/A)	N/A	6,1 (3,86)
Median	5,5	7,0	N/A	6,0
Min; Max	2,0; 17,0	7,0; 7,0	N/A	2,0; 17,0
Altersgruppe (%)				
1 - 11 Jahre	30 (88,2)	1 (100)	0	31 (88,6)
12 - < 18 Jahre	4 (11,8)	0	0	4 (11,4)
Geschlecht n (%)				
Weiblich	13 (38,2)	0	0	13 (37,1)
Männlich	21 (61,8)	1 (100)	0	22 (62,9)
Region n (%)				
Europa	4 (11,8)	0	0	4 (11,4)
Nordamerika	5 (14,7)	1 (100)	0	6 (17,1)
Rest der Welt (ROW)[a]	25 (73,5)	0	0	25 (71,4)
Altersabhängige Körpergröße (Jahre)[b]				
n	31	1	0	32
Mittelwert (SD)	3,5 (1,96)	2,0 (N/A)	N/A	3,5 (1,95)
Median	3,0	2,0	N/A	3,0
Min; Max	1,0; 9,0	2,0; 2,0	N/A	1,0; 9,0
Nüchterngewicht (kg)				
n	33	1	0	34

ProLon2	Klassisches HGPS (N = 34)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1)	PL (N = 0)	Gesamt (N = 35)
Mittelwert (SD)	10,8 (3,01)	7,8 (N/A)	N/A	10,7 (3)
Median	10,3	7,8	N/A	10,3
Min; Max	7,0; 22,0	8,0; 8,0	N/A	7,0; 22,0
Stehhöhe (cm)				
n	34	1	0	35
Mittelwert (SD)	92,4 (14,28)	87,8 (N/A)	N/A	92,3 (14,09)
Median	93,0	87,8	N/A	92,4
Min; Max	65,0; 133,0	88,0; 88,0	N/A	65,0; 133,0
BMI (kg/m²)[c]				
n	33	1	0	34
Mittelwert (SD)	12,80 (2,426)	10,11 (N/A)	N/A	12,72 (2,433)
Median	12,53	10,11	N/A	12,51
Min; Max	9,2; 23,8	10,1; 10,1	N/A	9,2; 23,8
Z-score für Stehhöhe[d]				
n	34	1	0	35
Mittelwert (SD)	-4,91 (2,341)	-8,33 (N/A)	N/A	-5,01 (2,378)
Median	-4,48	-8,33	N/A	-4,48
Min; Max	-13,7; -1,6	-8,3; -8,3	N/A	-13,7; -1,6
Z-score für Nüchterngewicht[d]				
n	33	1	0	34
Mittelwert (SD)	-8,38 (7,311)	-21,11 (N/A)	N/A	-8,76 (7,523)
Median	-7,39	-21,11	N/A	-7,62
Min; Max	-46,2; -1,7	-21,1; -21,1	N/A	-46,2; -1,7

a: Rest der Welt (ROW) umfasst Länder in Afrika, Asien und Lateinamerika

b: Abgeleitet aus DXA-Scan; Alter, das der Größe des Kindes entspricht, wenn es auf dem 50. Perzentil auf einer Wachstumstabelle eingezeichnet wird.

c: Stehhöhe BMI: Körpergewicht (kg) / Stehhöhe $(m)^2$

d: Abgeleitet von alters- und geschlechtsbereinigten Referenzwerten unter Verwendung der 2.000 Centers for Disease Control Growth Charts (12)

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry; HGPS: Hutchinson-Gilford Progerie Syndrom; Max: Maximum; Min: Minimum; N/A: Nicht verfügbar; PL: Progeroide Laminopathien; SD: Standardabweichung

Quelle: (12)

Die ITT-Population von ProLon2 schloss alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Lonafarnib erhalten hatten und alle Informationen zur Wirksamkeit nach der Erstbehandlung zur Verfügung stellten. Die Population umfasste 35 Patienten, wovon die meisten Patienten

klassisches HGPS (n = 34; 97,1 %) hatten und ein Patient (2,9 %) nicht-klassisches HGPS hatte (Tabelle 4-34).

Das durchschnittliche Alter der Population betrug 6,1 Jahre (SD: 3,86; Median: 6,0; Spanne: 2,0; 17,0). 31 der Patienten (88,6 %) waren zwischen 1 und 11 Jahren, 4 Patienten (11,4 %) zwischen 12 und < 18 Jahren alt (Tabelle 4-34).

22 (62,9 %) der Patienten waren männlich und 13 (37,1 %) weiblich (Tabelle 4-34).

Die meisten Patienten stammten aus dem sogenannten Rest der Welt (n = 25, 71,4 %). Dazu zählten Länder in Afrika, Asien und Lateinamerika. 6 (17,1 %) der Patienten kamen aus Nordamerika und 4 (11,4 %) aus Europa (Tabelle 4-34).

Die altersabhängige Körpergröße lag im Mittelwert bei 3,5 Jahren (SD: 1,95; Spanne: 1,0; 9,0). Die mediane altersabhängige Körpergröße betrug 3,0 Jahre (Tabelle 4-34).

Das nüchtern gewogene Körpergewicht der Patienten lag bei durchschnittlich 10,7 kg (SD: 3,00; Median: 10,3; Spanne: 7,0; 22,0). Die durchschnittliche Körpergröße (Stehhöhe) lag bei 92,3 cm (SD: 14,09; Median: 92,4; Spanne: 65,0; 133,0) (Tabelle 4-34).

Der BMI, gemessen anhand der Stehhöhe und des Körpergewichts, betrug im Mittelwert 12,72 (SD: 2,433; Median: 12,51; Spanne: 9,2; 23,8) (Tabelle 4-34).

Die ermittelten Z-Scores für Stehhöhe und Körpergewicht lagen im Mittelwert bei -5,01 (SD: 2,378; Median: -4,48; Spanne: -13,7; -1,6) und -8,76 (SD: 7,523; Median: -7,62; Spanne: -46,2; -1,7) (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-35: Häufigste Begleitmedikationen (> 3 Patienten je WHO-DD ATC Class Level 2) der Studienpopulationen – Studie ProLon2 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation)

ProLon2	**Klassisches HGPS (N = 34)**	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)**	**PL (N = 0)**	**Gesamt (N = 35)**
Mindestens eine Begleitmedikation (n (%))	20 (58,8)	1 (100)	0	21 (60,0)
Alimentäres System und Stoffwechsel [a]	7 (20,6)	0	0	7 (20,0)
Vitamine [b]	6 (17,6)	0	0	6 (17,1)
Nervensystem [a]	12 (35,3)	1 (100)	0	13 (37,1)
Analgetika [b]	11 (32,4)	1 (100)	0	12 (34,3)

Begleitmedikationen wurden als Medikationen definiert, deren Startdatum vor, an oder nach dem Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments lag.

Dargestellt sind die am häufigsten aufgeführten Begleitmedikationen (> 3 Patienten je WHO-DD ATC Class Level 2)

a: WHO-DD ATC Class Level 1

b: WHO-DD ATC Class Level 2

ProLon2	**Klassisches HGPS (N = 34)**	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)**	**PL (N = 0)**	**Gesamt (N = 35)**
Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl Patienten; PL: Progeroide Laminopathien; WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: (37), Tabelle 14.3.6.3				

In der Studie ProLon2 nahmen insgesamt 21 Patienten (60,0 %) mindestens eine Begleitmedikation. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikationen waren dabei Vitamine (n = 6, 17,1 %) und Analgetika (n = 12, 34,3 %) (Tabelle 4-35).

Die Studienpopulationen von ProLon1 und ProLon2 sind insgesamt auf Basis ihrer demografischen Ausgangsdaten vergleichbar.

Tabelle 4-36: Exposition gegenüber dem Studienmedikament und Compliance in Tagen und Tagesdosis – Studie ProLon1 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation)

ProLon1	**Statistik**	**Klassisches HGPS (N = 26)**	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)**	**PL (N = 1)**	**Gesamt (N = 28)**
Tage gesamt verordnetes Medikament [a]	n	26	1	1	28
	Mittelwert (SD)	767,8 (150,75)	753,0 (N/A)	762,0 (N/A)	767,0 (145,09)
	Median	812,0	753,0	762,0	809,0
	Min; Max	121; 892	753; 753	762; 762	121; 892
Tage gesamt Medikament nicht eingenommen [b]	n	26	1	1	28
	Mittelwert (SD)	31,83 (53,261)	50,50 (N/A)	321,00 (N/A)	42,82 (74,908)
	Median	7,50	50,50	321,00	9,25
	Min; Max	0,0; 197,0	50,5; 50,5	321,0; 321,0	0,0; 321,0
Tage gesamt Medikament eingenommen [c]	n	26	1	1	28
	Mittelwert (SD)	735,94 (149,552)	702,50 (N/A)	441,00 (N/A)	724,21 (154,369)
	Median	795,75	702,50	441,00	792,25
	Min; Max	121,0; 850,0	702,5; 702,5	441,0; 441,0	121,0; 850,0
Compliance (%)[d]	n	26	1	1	28
	Mittelwert (SD)	93,27 (11,195)	93,30 (N/A)	82,70 (N/A)	92,89 (10,955)
	Median	98,55	93,30	82,70	98,50
	Min; Max	56,8; 100,0	93,3; 93,3	82,7; 82,7	56,8; 100,0
Tagesdosis (mg/Tag) [e]	n	26	1	1	28

ProLon1	Statistik	Klassisches HGPS (N = 26)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1)	PL (N = 1)	Gesamt (N = 28)
	Mittelwert (SD)	154,705 (31,2259)	137,500 (N/A)	236,960 (N/A)	157,028 (34,0410)
	Median	144,355	137,500	236,960	144,355
	Min; Max	94,55; 239,28	137,50; 137,50	236,96; 236,96	94,55; 239,28

a: Tage gesamt = Letztes Datum der Einnahme des Studienmedikaments - Erstes Datum der Einnahme des Studienmedikaments + 1.

b: Die Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament nicht eingenommen wurde, umfasst Lücken in der Behandlung, Tage in Bezug auf die Anzahl der versäumten Dosen und fehlende Daten in den Medikamentenprotokollen.

c: Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament eingenommen wurde = Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament verschrieben wurde - Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament nicht eingenommen wurde.

d: Compliance = (Gesamte Tage der Medikamenteneinnahme / Gesamte Tage der Verschreibung) x 100.

e: Tagesdosis = Gesamte eingenommene Dosis / Gesamte Tage der Medikamenteneinnahme

Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N/A: nicht anwendbar; PL: Progeroide Laminopathien; SD: Standardabweichung

Quelle: (11)

Insgesamt zeigte sich bei den Patienten aus ProLon1 eine Compliance von durchschnittlich 92,89 % (SD: 10,955). Lonafarnib wurde durchschnittlich an 724,21 (SD: 154,369) von insgesamt 767,0 Tagen (SD: 145,09) eingenommen (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37: Exposition gegenüber dem Studienmedikament und Compliance in Tagen und Tagesdosis – Studie ProLon2 mit Lonafarnib (ITT/Sicherheitspopulation)

ProLon2	Statistik	Klassisches HGPS (N = 34)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1)	PL (N = 0)	Gesamt (N = 35)
Tage gesamt verordnetes Medikament [a]	n	33	1	0	34
	Mittelwert (SD)	732,4 (315,46)	1102,0 (N/A)		743,2 (317,05)
	Median	739,0	1102,0		755,5

ProLon2	Statistik	Klassisches HGPS (N = 34)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1)	PL (N = 0)	Gesamt (N = 35)
	Min; Max	8; 1148	1102; 1102		8; 1148
Tage gesamt Medikament nicht eingenommen [b]	n	33	1	0	34
	Mittelwert (SD)	63,12 (163,236)	0,00 (N/A)		61,26 (161,108)
	Median	0,00	0,00		0,00
	Min; Max	0,0; 746,0	0,0; 0,0		0,0; 746,0
Tage gesamt Medikament eingenommen [c]	n	33	1	0	34
	Mittelwert (SD)	669,24 (328,630)	1102,00 (N/A)		681,97 (332,014)
	Median	708,00	1102,00		711,50
	Min; Max	8,0; 1148,0	1102,0; 1102,0		8,0; 1148,0
Compliance (%)[d]	n	33	1	0	34
	Mittelwert (SD)	90,69 (20,019)	70,00 (N/A)		90,08 (20,030)
	Median	99,50	70,00		99,35
	Min; Max	23,8; 100,0	70,0; 70,0		23,8; 100,0
Tagesdosis (mg/Tag) [e]	n	33	1	0	34
	Mittelwert (SD)	154,174 (30,6186)	105,010 (N/A)		152,728 (31,3078)
	Median	149,780	105,010		149,635
	Min; Max	100,00; 225,00	105,01; 105,01		100,00; 225,00

a: Tage gesamt = Letztes Datum der Einnahme des Studienmedikaments - Erstes Datum der Einnahme des Studienmedikaments + 1.

b: Die Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament nicht eingenommen wurde, umfasst Lücken in der Behandlung, Tage in Bezug auf die Anzahl der versäumten Dosen und fehlende Daten in den Medikamentenprotokollen.

ProLon2	Statistik	Klassisches HGPS (N = 34)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1)	PL (N = 0)	Gesamt (N = 35)
c: Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament eingenommen wurde = Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament verschrieben wurde - Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament nicht eingenommen wurde. d: Compliance = (Gesamte Tage der Medikamenteneinnahme / Gesamte Tage der Verschreibung) x 100. e: Tagesdosis = Gesamte eingenommene Dosis / Gesamte Tage der Medikamenteneinnahme Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; ITT: Intetion-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N/A: nicht anwendbar; PL: Progeroide Laminopathien; SD: Standardabweichung Quelle: (12)					

Insgesamt zeigte sich bei den Patienten aus ProLon2 eine Compliance von durchschnittlich 90,08 % (SD: 20,030). Lonafarnib wurde durchschnittlich an 681,97 (SD: 332,014) von insgesamt 743,2 Tagen (SD: 317,05) eingenommen (Tabelle 4-37).

Insgesamt sind die Expositions- und Compliance-Daten der beiden Studienpopulationen ProLon1 und ProLon2 vergleichbar.

Analysepopulationen

Kohortenstudie

Im Rahmen der Kohortenstudie wurden die nachfolgend aufgeführten sechs Analysepopulationen untersucht (21):

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Analysepopulationen

Population, n (%)	**Lonafarnib (N = 62)**	**Unbehandelt (N = 178)**	**Gesamt (N = 258)**
ProLon1 und ProLon2 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT1_2) Haupt-Analysepopulation	62 (100,0)	81 (45,5)	143 (55,4)
ProLon1 und ProLon2 Intention-to-treat (ITT1_2) Analysepopulation	62 (100,0)	173 (97,2)	235 (91,1)
ProLon1 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT1) Analysepopulation	27 (43,5)	81 (45,5)	108 (41,9)
ProLon1 Intention-to-treat (ITT1) Analysepopulation	27 (43,5)	173 (97,2)	200 (77,5)
ProLon2 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT2) Analysepopulation	35 (56,5)	81 (45,5)	116 (45,0)
ProLon2 Intention-to-treat (ITT2) Analysepopulation	35 (56,5)	173 (97,2)	208 (80,6)
Quelle: (10), Tabelle 14.1 Abkürzung: ITT: Intention-to-treat			

ProLon1 und ProLon2 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT1_2) Haupt-Analysepopulation

Die ProLon1 und ProLon2 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT1_2) war die Haupt-Analysepopulation und umfasste alle HGPS-Patienten, die in ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie die unbehandelten Patienten aus der historischen Kohorte, die im Jahr 1991 oder danach geboren wurden. Sie umfasste insgesamt 143 Patienten, davon 62 behandelte und 81 unbehandelte (Tabelle 4-38).

ProLon1 und ProLon2 Intention-to-treat (ITT1_2) Analysepopulation

Die ProLon1 und ProLon2 Intention-to-treat (ITT1_2) Analysepopulation umfasste alle HGPS-Patienten, die in ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte. Die ITT1_2-Analysepopulation wurde als Sensitivitätsanalyse für ProLon1-Patienten verwendet. Sie umfasste insgesamt 235 Patienten, davon 62 behandelte und 173 unbehandelte (Tabelle 4-38).

ProLon1 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT1) Analysepopulation

Die ProLon1 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT1) Analysepopulation umfasste alle HGPS-Patienten, die in ProLon1 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie die unbehandelten Patienten aus der historischen Kohorte, die im Jahr 1991 oder danach geboren wurden. Die CITT1-Analysepopulation wurde für Sensitivitätsanalysen zu ProLon1-Patienten verwendet. Sie umfasste insgesamt 108 Patienten, davon 27 behandelte und 81 unbehandelte (Tabelle 4-38).

ProLon1 Intention-to-treat (ITT1) Analysepopulation

Die ProLon1 Intention-to-treat (ITT1) Analysepopulation umfasste alle HGPS-Patienten, die in ProLon1 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelten Patienten aus der historischen Kohorte. Die ITT1-Analysepopulation wurde für Sensitivitätsanalysen zu ProLon1-Patienten verwendet. Sie umfasste insgesamt 200 Patienten, davon 27 behandelte und 173 unbehandelte (Tabelle 4-38).

ProLon2 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT2) Analysepopulation

Die ProLon2 Contemporaneous Intention-to-treat (CITT2) Analysepopulation umfasste alle HGPS-Patienten, die in ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie die unbehandelten Patienten aus der historischen Kohorte, die im Jahr 1991 oder nach 1991 geboren wurden. Die CITT1-Analysepopulation wurde für Sensitivitätsanalysen zu ProLon2-Patienten verwendet. Sie umfasste insgesamt 116 Patienten, davon 35 behandelte und 81 unbehandelte (Tabelle 4-38).

ProLon2 Intention-to-treat (ITT2) Analysepopulation

Die ProLon2 Intention-to-treat (ITT2) Analysepopulation umfasste alle Patienten, die in ProLon2 mit Lonafarnib behandelt wurden, sowie unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte. Die ITT2-Analysepopulation wurde für Sensitivitätsanalysen bei ProLon2-Patienten verwendet. Sie umfasste insgesamt 208 Patienten, davon 35 behandelte und 173 unbehandelte (Tabelle 4-38).

Für die Hauptanalysen der Kohortenstudie wurde die Analysepopulation CITT1_2 (N = 143) verwendet. Diese umfasste 62 mit Lonafarnib behandelte Patienten sowie 81 unbehandelte Patienten aus der historischen Kohorte, von denen 62 Patienten gemäß der primären Matching-Methode (Random Untreated) mit den behandelten Patienten gematcht wurden. Alle 81 Patienten, die für das Matching zur Verfügung standen, sowie alle behandelten Patienten, wurden im Jahr 1991 oder danach geboren (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – Kohortenstudie – mit Lonafarnib behandelte und unbehandelte Patienten der Haupt-Analysepopulation (CITT1_2) und Analysepopulation nach primärer Matching-Methode Random Untreated

Kohortenstudie – historische Kohorte	**Lonafarnib (N = 62)**	**Unbehandelte (N = 81)**	**Gesamt (N = 143)**	**Matching-Partner (Random Untreated Match[a]) (N = 62)**
Demografische Ausgangsmerkmale				
Alter zu Therapiebeginn (Jahre)				
Mittelwert (SD)	7,03 (3,587)	N/A	7,03 (3,587)	7,03 (3,587)
Median	6,69	N/A	6,69	6,69
Min; Max	2,1; 17,5	N/A	2,1; 17,5	2,1; 17,5
Alter bei letztem Follow-up (Jahre)				
Mittelwert (SD)	11,70 (5,008)	10,49 (4,544)	11,02 (4,772)	10,96 (4,474)
Median	11,14	10,66	10,66	10,81
Min; Max	2,5; 21,8	2,6; 20,0	2,5; 21,8	2,9; 20,0
Geschlecht, n (%)				
Männlich	33 (53,2)	42 (51,9)	75 (52,4)	33 (53,2)
Weiblich	29 (46,8)	39 (48,1)	68 (47,6)	29 (46,8)
Geboren im Jahr 1991 oder später, n (%)				
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ja	62 (100,0)	81 (100,0)	143 (100,0)	62 (100,0)
Kontinent, n (%)				
Afrika	2 (3,2)	2 (2,5)	4 (2,8)	1 (1,6)
Asien	16 (25,8)	31 (38,3)	47 (32,9)	20 (32,3)
Australien	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Europa	12 (19,4)	16 (19,8)	28 (19,6)	14 (22,6)
Nordamerika	20 (32,3)	12 (14,8)	32 (22,4)	12 (19,4)
Südamerika	11 (17,7)	20 (24,7)	31 (21,7)	15 (24,2)
Genotyp bekannt, n (%)				
Ja	62 (100,0)	47 (58,0)	109 (76,2)	34 (54,8)
Nein	0 (0,0)	34 (42,0)	34 (23,8)	28 (45,2)
Mutation, n (%)				
Klassisch	60 (96,8)	38 (46,9)	98 (68,5)	27 (43,5)
Nicht-klassisch	2 (3,2)	9 (11,1)	11 (7,7)	7 (11,3)
Unbekannt	0 (0,0)	34 (42,0)	34 (23,8)	28 (45,2)

Kohortenstudie – historische Kohorte	**Lonafarnib (N = 62)**	**Unbehandelte (N = 81)**	**Gesamt (N = 143)**	**Matching-Partner (Random Untreated Match[a]) (N = 62)**
a: Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent gematcht (Primäre Matching-Methode). Abkürzungen: CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; HGPS: Hutchinson-Gilford Progerie Syndrom; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N/A: Nicht verfügbar: PL: Progeroide Laminopathien; SD: Standardabweichung Quelle: (10)				

Die 62 mit Lonafarnib behandelten Patienten waren zu Therapiebeginn im Mittelwert 7,03 Jahre alt (SD: 3,587; Median: 6,69; Spanne: 2,1; 17,5) (Tabelle 4-39).

Die insgesamt 143 Patienten waren bei letztem Follow-Up durchschnittlich 11,02 Jahre alt (SD: 4,772; Median: 10,66; Spanne: 2,5; 21,8). Die 62 behandelten bzw. die 62 gematchten unbehandelten Patienten waren bei letztem Follow-Up durchschnittlich 11,70 (SD: 5,008; Median: 11,14; Spanne: 2,5; 21,8) bzw. 10,96 (SD: 4,474; Median: 10,81; Spanne: 2,9; 20,0) Jahre alt (Tabelle 4-39).

Sowohl von den behandelten als auch von den gematchten unbehandelten Patienten waren jeweils 33 (53,2 %) männlich und 29 (46,8 %) weiblich (Tabelle 4-39).

Von den insgesamt 143 Patienten kamen 47 Patienten (32,9 %) aus Asien. Darunter waren 16 (25,8 %) behandelte und 20 (32,3) gematchte unbehandelte Patienten. 32 (22,5 %) Patienten kamen aus Nordamerika. Darunter waren 20 (32,3 %) behandelte und 12 (19,4) unbehandelte gematchte Patienten. 31 (21,7 %) Patienten kamen aus Südamerika, 28 (19,6 %) aus Europa, 4 (2,8 %) aus Afrika und 1 (0,7 %) aus Australien (Tabelle 4-39).

Von allen behandelten Patienten war der Genotyp bekannt, bei den unbehandelten gematchten Patienten war er bei 34 (54,8 %) bekannt. Unter den behandelten Patienten waren 60 (96,8 %) Patienten mit klassischem HGPS und 2 (3,2 %) mit nicht-klassischem HGPS. Von den gematchten unbehandelten Patienten hatten 27 (43,5 %) klassisches HGPS und 7 (11,3 %) nicht-klassisches HGPS (Tabelle 4-39).

ProLon1

Die Analysepopulation entspricht der ITT- und Sicherheitspopulation der Studie und umfasste 28 Patienten (11).

ProLon2

Die Analysepopulation entspricht der Gruppe 2 (behandlungs-naive Patienten, die eine Lonafarnib-Monotherapie erhielten) der Studienpopulation von Studie 09-06-0298. Diese umfasste 35 Patienten und ist identisch zur ITT- und Sicherheitspopulation (12).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Analysepopulationen der Kohortenstudie, ProLon1 und ProLon2 umfassten männliche und weibliche Patienten. Die Studien wurden in den USA mit weltweit eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Die USA zählen im Hinblick auf ihr Gesundheitssystem, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt. Die Weiterbehandlung der Patienten fand in den jeweiligen Herkunftsländern der Patienten statt. Zwischen den Besuchen in den USA fand zusätzlich ein regelmäßiger telefonischer Kontakt mit dem Studienteam in den USA statt (14). Wenn Fragen auftraten, die die Einbeziehung eines lokalen Arztes erforderten, kontaktierte das Studienteam diesen Arzt und arbeitete mit ihm zusammen (13).

Die Größe und die Charakteristika der Analysepopulationen repräsentieren die weltweite HGPS- und PL-Population in ihrer Vielseitigkeit adäquat. Die Studien schlossen Patienten aus allen Kontinenten der Welt ein. Davon kamen in ProLon1 8 Patienten (28,6 %), in ProLon2 4 Patienten (11,4 %) und in der Kohortenstudie insgesamt 14 Patienten (22,6 %) aus Europa. Die Patienten in ProLon1 waren durchschnittlich 7,1 (SD: 3,19) Jahre alt, 26 Patienten (92,9 %) waren jünger als 12 Jahre. In ProLon2 waren die Patienten durchschnittlich 6,1 (SD: 3,86) Jahre alt, 31 Patienten (88,6 %) waren jünger als 12 Jahre. In der Kohortenstudie waren die Patienten zu Therapiebeginn 7,03 (SD: 3,587) Jahre alt. Patienten in ProLon1 wogen durchschnittlich 10,82 kg (SD: 3,3497) und waren 96,238 cm (SD: 13,2657) groß. Patienten in ProLon2 wogen durchschnittlich vergleichbare 10,7 kg (SD: 3) und waren 92,3 cm (SD: 14,09) groß. Damit waren die Studienpopulationen aus ProLon1 und ProLon2 auf Basis ihrer demografischen Ausgangsmerkmale vergleichbar.

Derzeit existieren weltweit nur von der PRF Empfehlungen für HGPS und PL (38). Spezielle Empfehlungen oder Leitlinien für Deutschland gibt es nicht.

Die historische Kohorte der unbehandelten Patienten und die behandelten Patienten aus ProLon1 und ProLon2 repräsentierten zu dem Zeitpunkt der Studienplanung die gesamte, derzeit bekannte, weltweite Population der bis dahin von der PRF identifizierten HGPS-Patienten. Daher beschreiben die für die beiden kombinierten Patientengruppen gesammelten Daten annähernd die gesamte Population der HGPS-Patienten (35).

In der Gesamtschau sind die Studienergebnisse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.4.2.5 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Zur Unterstützung der Aussagen zur Ergebnissicherheit und der abschließend getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen werden in den folgenden Tabellen die Verzerrungsaspekte auf Studienebene, die Operationalisierung der Endpunkte und die Verzerrungsaspekte der einzelnen Studienendpunkte dargestellt. Details zu den Bewertungen sind im Anhang 4-F

dokumentiert. Tabelle 4-40 beschreibt für alle drei Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit Lonafarnib

Studie	zeitliche Parallelität der Interventions-gruppen	Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Kohortenstudie	nein	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ProLon1	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
ProLon2	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial wie folgt bewertet:

Der Patientenfluss ist in allen drei Studien transparent und nachvollziehbar dargestellt worden. Die klinischen Studienberichte bildeten die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Kohortenstudie als niedrig, für ProLon1 und ProLon2 aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch eingestuft (Tabelle 4-40).

4.4.2.6 Studienendpunkte

Ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht, findet sich in Tabelle 4-41. Die Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in Anhang 4-F dargestellt.

Tabelle 4-41: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in der Kohortenstudie, ProLon1 und ProLon2

Studie	Mortalität			Sicherheit
	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache [a]	Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache [b]	Inzidenzrate der Todesfälle (adjustiert nach Beobachtungszeit) [b]	Art und Häufigkeit von UE, SUE, Abbrüche wegen UE, AESI
Kohortenstudie	ja	ja	ja	nein
ProLon1	nein	nein	nein	ja
ProLon2	nein	nein	nein	ja

a: Datenschnitt 01.06.2019, supportiv: Datenschnitt 01.08.2021
b: Datenschnitt 01.06.2019
Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, AESI: UE von speziellem Interesse

In der pivotalen Kohortenstudie und den beiden supportiven Studien wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität und Sicherheit erhoben (Tabelle 4-41). Die Ergebnisse der Endpunkte in der Kategorie Morbidität werden nicht dargestellt, da die Endpunkte nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Im Folgenden werden für jeden patientenrelevanten Endpunkt die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse inklusive Sensitivitätsanalysen und Subgruppenauswertungen dargestellt.

4.4.2.6.1 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität

In den Studien ProLon1 und ProLon2 wurden Todesfälle im Rahmen der Kategorie Sicherheit erhoben.

In der Kohortenstudie wurde die Mortalität als primärer Endpunkt sowie weitere Mortalitätsendpunkte als sekundäre Endpunkte erhoben:

1. Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019, supportiv: Datenschnitt 01.08.2021) (primärer Endpunkt)

2. Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)

3. Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit).

In Tabelle 4-42 wird die Operationalisierung für die Mortalitätsendpunkte beschrieben. In Tabelle 4-43 wird das Verzerrungspotenzial bewertet. Kaplan-Meier-Kurven der primären Matching-Methode für alle sechs Analysepopulationen und Forest-Plots für alle Matching-Methoden der Haupt-Analysepopulation CITT1_2 finden sich in Abbildung 4 bis Abbildung 13. In Tabelle 4-44 bis Tabelle 4-46 werden die Ergebnisse der Hauptanalyse mit der primären Zensierungsmethode nach drei Jahren zusammengefasst. In Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 werden die Ergebnisse stratifiziert nach Kontinent und Geschlecht für die supportive (zum letzten bekannten Lebensalter) Zensierungsmethode aufgeführt. In Tabelle 4-49 bis Tabelle 4-52 finden sich Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und in Tabelle 4-53 Ergebnisse der Analysen, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA mit Datenschnitt vom 01.08.2021 durchgeführt wurden. Ergebnisse der sekundären Analysen (Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache und Inzidenzrate der Todesfälle) sind in Tabelle 4-54 und Tabelle 4-55 sowie in Abbildung 14 bis Abbildung 17 dargestellt.

Tabelle 4-42: Operationalisierung für Endpunkte der Kategorie Mortalität mit Lonafarnib

Studie	Operationalisierung
Kohorten-studie	**Patientenrelevanz und klinische Relevanz** Endpunkte zur Mortalität werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (16). **Erhebung** <u>Definition: Gesamtmortalität</u> Die Gesamtmortalität wird aus einer Subpopulation aller Todesfälle berechnet. Von den ProLon1- und ProLon2 Patienten wurden alle Todesfälle als bewertet, die auftraten, bevor Patienten mit der Triple-Therapie oder Everolimus Therapie begonnen hatten, einschließlich derer, die nach der letzten Einnahme von Lonafarnib (Monotherapie) dokumentiert wurden. Todesfälle von unbehandelten Patienten wurden ausgeschlossen, wenn • die Patienten jünger waren als der jüngste behandelte Patient aus ProLon1 oder ProLon2 bei Therapiebeginn. • sie nach Beginn der Triple-Therapie auftraten (nur ProLon1). Diese Patienten wurden zu Beginn der Triple-Therapie zensiert. • sie nach Beginn der Everolimus-Therapie auftraten (nur ProLon2). Diese Patienten wurden zu Beginn der Everolimus-Therapie zensiert. • die nach Beginn der Triple-Therapie auftraten, wurden ausgeschlossen (Lonafarnib-naive Patienten ProLon2). **Umgang mit Studienabbruch oder fehlendem Geburts- und Todesdatum** Unvollständige Daten wurden imputiert. Wenn die Jahresangabe nicht fehlte, wurden fehlende Monate dem Monat Januar und fehlende Tage dem 1. des Monats zugerechnet. Für die Hauptanalysen war die maximale Follow-Up-Zeit definiert als bis zu drei Jahre nach Behandlungsbeginn; behandelte und gematchte unbehandelte Patienten wurden drei Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert. Für Patienten mit Ereignissen vor drei Jahren nach Behandlungsbeginn wurde die jeweilige Ereigniszeit verwendet. Patienten mit Ereignissen nach drei Jahren nach Behandlungsbeginn wurden drei Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert (primäre Zensierungs-Methode). Für die Haupt-Analysepopulation CITT1_2 wurde die folgende Methode angewendet: Patienten wurden zu ihrem letzten bekannten Lebensalter zensiert. Für diese Analyse wurden alle Todesfälle berücksichtigt, die maximale Follow-Up-Zeit (primäre Methode) wurde nicht

Studie	Operationalisierung
	verwendet. **Hauptanalyse (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)):** Zeit bis zum Eintreten eines Todesfalls innerhalb des Zeitraums bis zum Cut-Off Datum 01.06.2019 für CITT1_2. Für die primäre Matching-Methode (Random Untreated) wurden ungematchte behandelte Patienten nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn sortiert und mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent gematcht. Details zur Matching-Methodik finden sich in Abschnitt 4.4.2.2.3. Primäre Zensierungsmethode - Zensierung nach drei Jahren: Für die Hauptanalyse wurde die maximale Follow-Up-Zeitdefiniert als bis zu drei Jahre nach Behandlungsbeginn; behandelte und gematchte unbehandelte Patienten wurden drei Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert. Für Patienten mit Ereignissen vor drei Jahren nach Behandlungsbeginn wurde die jeweilige Ereigniszeit verwendet. Patienten mit Ereignissen nach drei Jahren nach Behandlungsbeginn wurde drei Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert. Dies wurde als primäre Zensierungsmethode betrachtet. Supportive Zensierungsmethode - Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter: Behandelte und unbehandelte Patienten wurden zu ihrem letzten bekannten Lebensalter zensiert. Für diese Analyse wurden alle Todesfälle berücksichtigt (die maximale Follow-Up-Zeitwurde nicht verwendet). Diese Zensierungsmethode wurde nur für die CITT1_2-Haupt-Analysepopulation (ProLon1 und ProLon2 contemporaneous intention-to-treat) verwendet. Die Darstellung erfolgt mittels Log-Rank Test (stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent), Kaplan-Meier Überlebenskurven (maximale Follow-Up-Zeit von drei Jahren nach Behandlungsbeginn) und einem Cox-Proportional-Hazard-Modell (stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent). Die Ergebnisse des Hazard Ratios wurden zusätzlich für alle Matching-Methoden in einem Forest-Plot visualisiert. **Supportive Analysen** Tipping Point Matching-Methoden (alternative Matching-Methoden): Es wurden fünf Tipping Point Matching-Methoden für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation supportiv angewendet, um die Robustheit der primären Analyse in Bezug auf die Auswahl der unbehandelten Patienten nachzuweisen (siehe 4.4.2.2.4). Die Ergebnisse wurden über Forest Plots visualisiert. Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt. **Sensitivitätsanalysen** Für Sensitivitätsanalysen wurden die Analysepopulationen CITT1, CITT2, ITT1_2, ITT1 und ITT2 verwendet. Die Ergebnisse wurden über Forest Plots visualisiert. Für das Matching auf der Basis von Proxies für den Kontinent, die Unterschiede in der allgemeinen Gesundheitsversorgung, die mit dem Land des jeweiligen Patienten verbunden sind, berücksichtigen sollten, wurde die Analyse auf diesen Proxy anstelle des Kontinents stratifiziert. Für den primären Endpunkt wurden weitere Sensitivitätsanalysen mit der CITT1_2 Haupt-Analysepopulation durchgeführt, die in Abschnitt 4.4.2.2.4 detailliert dargestellt sind. Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA wurden die Daten der primären Matching-Methode zusätzlich nach Alter bei Behandlungsbeginn adjustiert und die vorhandenen Daten mit Datenschnitt zum 01.08.2021 ausgewertet (siehe dazu auch Abschnitt 4.4.2.2.4). **Sekundäre Analysen** **Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019):** Berichtet wurde die Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019). Es wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, um die behandelten Patienten mit

Studie	Operationalisierung
	den gematchten unbehandelten Patienten hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Tod während der Follow-Up Periode von bis zu drei Jahren nach Behandlungsbeginn, adjustiert nach Geschlecht und Kontinent (falls ein Matching nach Kontinent möglich war), zu vergleichen. Die Analysen wurden für die Haupt-Analysepopulation durchgeführt. Die Visualisierung erfolgte für die Hauptanalysepopulation durch einen Forest-Plot. **Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit):** Erhebung der Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit): Die an die Lebenszeit der Patienten adjustierte Inzidenz der Todesfälle wurde berechnet, indem die Anzahl der Todesfälle durch die gesamte Lebenszeit der Patienten jeder Kohorte dividiert wurde: 1. Für ProLon1- und Prolon2-Patienten: Die Lebenszeit der Patienten wurde berechnet von Geburtsdatum bis zur maximalen Follow-Up Zeit bis zu drei Jahren nach Behandlungsbeginn. 2. Für unbehandelte Patienten: Die Lebenszeit der Patienten wurde berechnet vom Geburtsdatum bis zum letzten Nachverfolgungsdatum oder bis zum 1. Juni 2019, je nachdem, was früher eintrat. Bei unbehandelten Patienten wurden Todesfälle, die vor dem Mindestalter des Behandlungsbeginns unter den behandelten Patienten aufgetreten waren, ausgeschlossen. Es wurde ein stratifiziertes Poisson-Regressionsmodell verwendet, um die Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit) unter den behandelten und den im Jahr 1991 oder später geborenen unbehandelten Patienten zu analysieren. Die Analysen wurden für die Haupt-Analysepopulation durchgeführt. **Supportive Analysen** Neben der primären Zensierungsmethode nach drei Jahren wurde für die Haupt-Analysepopulation zusätzlich die supportive Zensierungsmethode zum letzten bekannten Lebensalter angewendet. **Sensitivitätsanalysen** Die zuvor genannten Analysen für die Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) und für die Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit) wurden zur Sensitivitätsanalyse auch für die ITT1_2, CITT1, ITT1, CITT2 und ITT2-Analysepopulationen durchgeführt. Die Visualisierung erfolgte für die Hauptanalysepopulation durch einen Forest-Plot.
ProLon1	Todesfälle wurden in ProLon1 in der Endpunktkategorie Sicherheit erhoben.
ProLon2	Todesfälle wurden in ProLon2 in der Endpunktkategorie Sicherheit erhoben.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Gesamtmortalität mit Lonafarnib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kohortenstudie	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ProLon1	Todesfälle wurden in ProLon1 in der Endpunktkategorie Sicherheit erhoben.					
ProLon2	Todesfälle wurden in ProLon2 in der Endpunktkategorie Sicherheit erhoben.					

Für Endpunkte der Kategorie Mortalität lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor. Aufgrund der Objektivität des Endpunkts ist eine systematische Verzerrung durch den Endpunkterheber auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingeschätzt (Tabelle 4-43).

4.4.2.6.1.1 Ergebnisse für die Kohortenstudie in der Kategorie Mortalität

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) für CITT1_2 (primärer Endpunkt)

Hauptanalyse (primäre Zensierungsmethode)

Eine tabellarische Zusammenfassung der Log-Rank-Analyse für die Hauptanalysepopulation (CITT1_2) findet sich in Tabelle 4-44, die Kaplan-Meier-Überlebenskurve ist in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 4-44: Log-Rank Test zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match (Zensierung nach drei Jahren, primäre Zensierungsmethode) – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0002	
Anzahl Patienten	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	41 (66,1)
Nicht-zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	21 (33,9)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,340 (0,1368)
	Mittelwertdifferenz	0,488	

Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 % KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	1,9 (0,51; 2,83)

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Ups bis zu drei Jahren.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht zutreffend; SE: Standardfehler

Quelle: (39), Tabelle 14.5.1.1.1

Lonafarnib erreichte im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (Zensierung nach drei Jahren) (Mittelwert 2,828 vs. 2,340 Jahre; p=0,0002, stratifizierter Log-Rank-Test). Daraus ergibt sich ein Überlebensvorteil von 0,488 Jahren bei mit Lonafarnib behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Tabelle 4-44). Die Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 4-45: Deskriptive Darstellung der Todesfälle mit der primären Matching-Methode (Random Untreated), stratifiziert nach Kontinent und Geschlecht für die Haupt-Analysepopulation (N = 143), Zensierung nach drei Jahren (primäre Zensierungsmethode)

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): Endpunkt [Analysepopulation]	Lonafarnib (N = 62)		Unbehandelt (N = 62)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
CITT1_2, Stratum: Kontinent				
nicht zensiert (verstorben) [Afrika]	2	0 (0,0)	1	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Asien]	16	2 (12,5)	20	3 (15,0)
nicht zensiert (verstorben) [Australien]	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Europa]	12	0 (0,0)	14	8 (57,1)
nicht zensiert (verstorben) [Nordamerika]	20	2 (10,0)	12	7 (58,3)
nicht zensiert (verstorben) [Südamerika]	11	1 (9,1)	15	3 (20,0)
CITT1_2, Stratum: Geschlecht				
nicht zensiert (verstorben) [männlich]	33	2 (6,1)	33	13 (39,4)

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): Endpunkt [Analysepopulation]	Lonafarnib (N = 62)		Unbehandelt (N = 62)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
nicht zensiert (verstorben) [weiblich]	29	3 (10,3)	29	8 (27,6)

Abkürzungen: CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; ITT: Intention-to-treat
Quelle: (39), Tabelle 14.5.1.1.1

Die Stratifizierung nach Kontinent und Geschlecht ergab keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation (Tabelle 4-45).

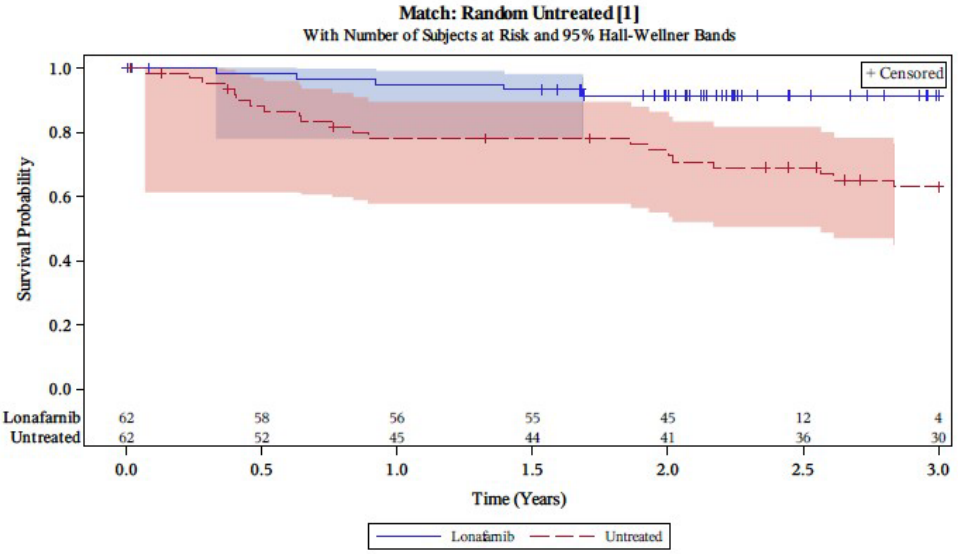


Abbildung 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), Zensierung nach drei Jahren, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10).

Die Überlebenskurven für mit Lonafarnib behandelte und unbehandelte Patienten sind in Abbildung 4 dargestellt und unterscheiden sich deutlich zwischen den beiden Gruppen. Sie zeigen für mit Lonafarnib behandelte Patienten eine durchweg höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als für unbehandelte Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren.

Tabelle 4-46: Cox-Proportional Hazards Modell zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match (Zensierung nach drei Jahren, primäre Zensierungsmethode) – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): Endpunkt [Analysepopulation]	**Lonafarnib (N = 62)**	**Unbehandelt (N = 62)**	**Lonafarnib vs. unbehandelt**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis** n (%)	**HR 95 %-KI p-Wert**
Zensierung nach drei Jahren			
nicht zensiert (verstorben) [CITT1_2]	5 (8,1)	21 (33,9)	0,17 [0,06; 0,48] 0,0008

Abkürzungen: CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Quelle: (39), Tabelle 14.6.1.1.1

Es wurde eine Cox-Proportional-Hazard-Regression, adjustiert nach Zeitpunkt des Behandlungsbeginns durchgeführt (Tabelle 4-46). Für die Haupt-Analysepopulation CITT1_2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Lonafarnib gegenüber unbehandelten Patienten bei einer Zensierung nach drei Jahren. Mit Lonafarnib behandelte Patienten aus der CITT1_2 Haupt-Analysepopulation hatten ein um 83 % (HR = 0,17; 95 %-KI: 0,06; 0,48; p = 0,0008) niedrigeres Risiko in dem angegeben Zeitraum von drei Jahren zu versterben als unbehandelte Patienten (Tabelle 4-46).

Hauptanalyse (supportive Zensierungsmethode)

Tabelle 4-47: Log-Rank Test zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match (Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter) – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	< 0,0001	
Anzahl Patienten	n	62	62
Zensiert	n (%)	42 (67,7)	14 (22,6)
Nicht-zensiert (Todesfälle)	n (%)	20 (32,3)	48 (77,4)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	8,097 (0,5670)	4,709 (0,4773)
	75. Perzentil (95 %-KI)	10,6 (10,60; 11,40)	7,4 (5,65; 9,79)
	50. Perzentil (95 % KI)	9,6 (6,62; 11,40)	4,6 (2,35; 5,69)
	25. Perzentil (95 %-KI)	5,9 (3,76; 7,65)	1,5 (0,44; 2,35)

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Ups bis zum spätesten beobachteten Zeitpunkt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht zutreffend; SE: Standardfehler

Quelle: (39), Tabelle 14.5.2.1.3

Lonafarnib erreichte im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter) (Mittelwert 8,097 vs. 4,709 Jahre; p < 0,0001, stratifizierter Log-Rank-Test). Die Kaplan-Meier Kurve findet sich in Abbildung 5.

Tabelle 4-48: Deskriptive Darstellung der Todesfälle mit der primären Matching-Methode (Random Untreated), stratifiziert nach Kontinent und Geschlecht für die Haupt-Analysepopulation (N = 143), Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter (supportive Zensierungsmethode)

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): CITT1_2	**Lonafarnib (N = 62)**		**Unbehandelt (N = 62)**	
	N	**Patienten mit Ereignis** n (%)	**N**	**Patienten mit Ereignis** n (%)
Stratum: Kontinent				
nicht zensiert (verstorben) [Afrika]	2	0 (0,0)	1	0 (0,0)

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): CITT1_2	Lonafarnib (N = 62)		Unbehandelt (N = 62)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
nicht zensiert (verstorben) [Asien]	16	6 (37,5)	20	6 (30,0)
nicht zensiert (verstorben) [Australien]	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Europa]	12	2 (16,7)	14	13 (92,9)
nicht zensiert (verstorben) [Nordamerika]	20	9 (45,0)	12	10 (83,3)
nicht zensiert (verstorben) [Südamerika]	11	3 (27,3)	15	14 (93,3)
Stratum: Geschlecht				
nicht zensiert (verstorben) [männlich]	33	9 (27,3)	33	21 (63,6)
nicht zensiert (verstorben) [weiblich]	29	11 (37,9)	29	22 (75,9)

Abkürzungen: CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; ITT: Intention-to-treat
Quelle: (39), Tabelle 14.5.2.1.3

Die Stratifizierung nach Kontinent und Geschlecht ergab keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation (Tabelle 4-48).

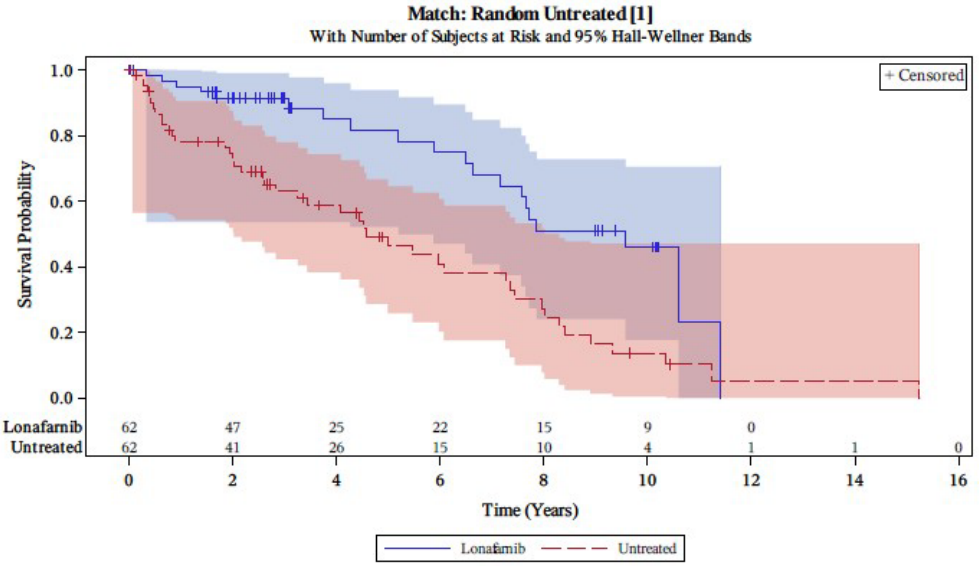


Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert zum letzten bekannten Lebensalter, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)

Supportive Analysen (alternative Matching-Methoden)

Die Visualisierung für alle Matching-Methoden für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (zensiert nach drei Jahren) findet sich in Abbildung 6.

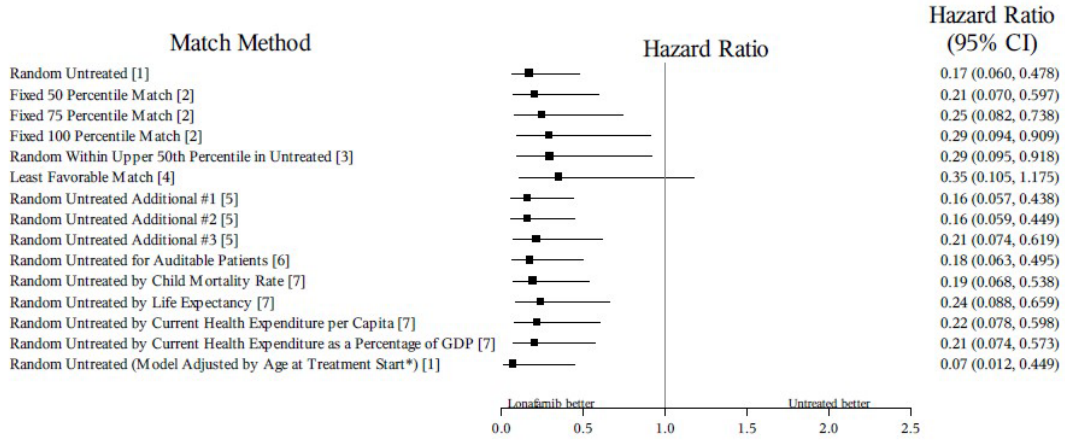


Abbildung 6: Forest Plot für Hazard Ratio und 95 %-KI, zensiert nach drei Jahren, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)

Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst.
[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent gematcht. Dies ist die primäre Matching-Methode.
[2] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent im definierten Perzentil des Alters gematcht (wenn zwei, dann wird der älteste ausgewählt). Die unbehandelten Patienten werden bei dieser Matching-Methode nicht zufällig zugeordnet.
[3] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten im oberen 50. Perzentil des Alters nach Geschlecht und Kontinent gematcht.
[4] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden zunächst mit unbehandelten Patienten gematcht, die noch lebten oder zensiert waren, und dann mit den unbehandelten Patienten mit dem höchsten Sterbealter.
[5] Für die Sensitivitätsanalyse wurden drei zusätzliche unabhängige Paarbildungen mit der primären Matching-Methode erstellt.
[6] Sechs der 81 unbehandelten Patienten wurden vor der Anwendung der primären Matching-Methode aus der Population ausgeschlossen. Die Daten dieser Patienten standen der FDA aufgrund von Einwilligungsproblemen nicht zur Einsichtnahme zur Verfügung.
[7] Die behandelten Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit den unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Proxy für den Kontinent gematcht.
Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); FDA: Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product (Bruttoinlandsprodukt)

Mit zunehmender Verzerrung gegenüber Lonafarnib zeigten alle Matching-Methoden (bis auf die ungünstigste Matching-Methode „Least Favorable Match“ mit einem numerischen Vorteil für Lonafarnib) einen statistisch signifikanten Vorteil für Lonafarnib. Für die primäre Matching-Methode (Random Untreated) war das Risiko in einem Zeitraum von drei Jahren zu versterben, für mit Lonafarnib behandelte Patienten um 83 % (HR = 0,17; 95 %-KI: 0,060; 0,478) niedriger als für unbehandelte. Die anderen Matching-Methoden zeigten ein statistisch

signifikantes niedrigeres Risiko für behandelte Patienten von mindestens 71 % (HR = 0,29) (Matching-Methode zum fixen 100. Perzentil: HR = 0,29; 95 %-KI: 0,094; 0,909, Matching-Methode zufällig im oberen 50. Perzentil der unbehandelten Patienten: HR = 0,29; 95 %-KI: 0,095; 0,918) im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Abbildung 6).

Die Visualisierung für alle Matching-Methoden für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (zensiert zum letzten bekannten Lebensalter) findet sich in Abbildung 7.

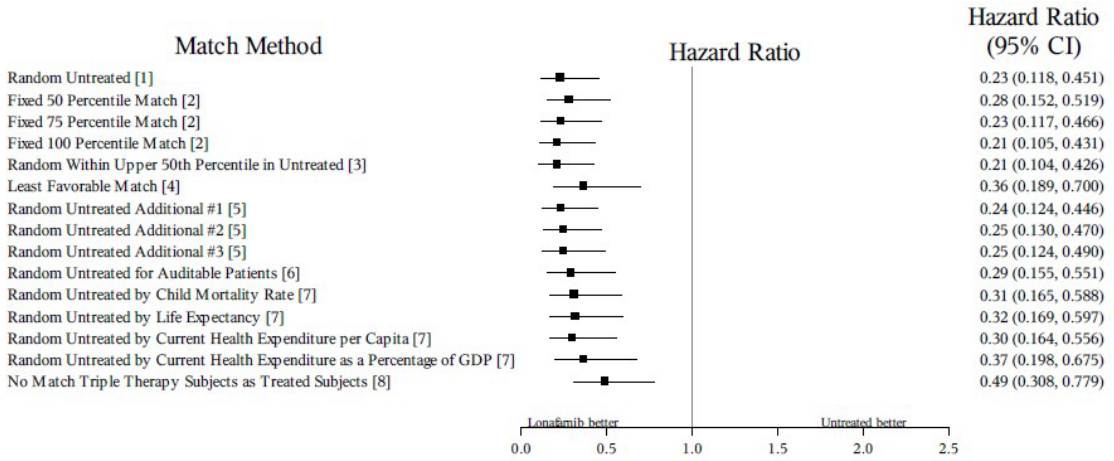


Abbildung 7: Forest Plot für Hazard Ratio und 95 %-KI, zensiert zum letzten bekannten Lebensalter, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)

Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst.
[1] – [7]: Siehe Abbildung 6
[8]: Für die ProLon1-, ProLon2- und Triple-Therapie (ITT) sowie für die Kohorte aller unbehandelten Patienten in der historischen Kohorte (N = 255) wurde kein Matching vorgenommen. Die 18 medikamentös naiven Patienten aus der Triple-Therapie wurden in die behandelte Population aufgenommen.
Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); FDA: Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product (Bruttoinlandsprodukt); ITT: Intention-to-treat

Lonafarnib war für alle Matching-Methoden statistisch signifikant überlegen. Für die primäre Matching-Methode (Random Untreated) war das Risiko zu versterben, für mit Lonafarnib behandelte Patienten um 77 % (HR = 0,23; 95 %-KI: 0,118; 0,451) niedriger als für unbehandelte. Alle anderen Matching-Methoden zeigten ebenfalls ein statistisch signifikantes niedrigeres Risiko für behandelte Patienten von mindestens 51 % (HR = 0,49; 95 %-KI: 0,308; 0,779) im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Abbildung 7).

Weitere supportive Analysen finden sich in Anhang 4-G.

Die supportiven Analysen zeigten für alle Analysepopulationen einen Überlebensvorteil von mit Lonafarnib behandelten Patienten gegenüber unbehandelten Patienten. Ein behandlungsbedingter Überlebensvorteil zeigte sich über alle supportiven Analysen hinweg. Der Überlebensvorteil ist unabhängig von der für die Analyse verwendeten Matching-Methode.

Das traf auch für das Matching zu, das die unbehandelte Population bevorzugte und alle lebenden unbehandelten Patienten in der Matching-Kohorte erfasste.

Sensitivitätsanalysen (Sensitivitäts-Analysepopulationen CITT1, CITT2, ITT1_2, ITT1, ITT2)

Tabelle 4-49: Log-Rank Test zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match (Zensierung nach drei Jahren) – Sensitivitäts-Analysepopulationen

CITT1			
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 27)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0200	
Anzahl Patienten	n	27	27
Zensiert	n (%)	26 (96,3)	20 (74,1)
Nicht-zensiert (Todesfälle)	n (%)	1 (3,7)	7 (25,9)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,367 (n/a)	2,427 (0,2255)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 % KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	2,6 (0,08; n/a)
CITT2			
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 35)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,4039	
Anzahl Patienten	n	35	35
Zensiert	n (%)	31 (88,6)	27 (77,1)
Nicht-zensiert (Todesfälle)	n (%)	4 (11,4)	8 (22,9)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,763 (0,1303)	2,597 (0,1552)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 % KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a

ITT1_2			
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 173)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,1052	
Anzahl Patienten	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	48 (77,4)
Nicht-zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	14 (22,6)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,654 (0,0971)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 % KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
ITT1			
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 27)**	**Unbehandelt (n = 173)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,5937	
Anzahl Patienten	n	27	27
Zensiert	n (%)	26 (96,3)	25 (92,6)
Nicht-zensiert (Todesfälle)	n (%)	1 (3,7)	2 (7,4)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,367 (n/a)	2,873 (0,1227)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 % KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
ITT2			
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 35)**	**Unbehandelt (n = 173)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,2206	
Anzahl Patienten	n	35	35
Zensiert	n (%)	31 (88,6)	26 (74,3)

Nicht-zensiert (Todesfälle)	n (%)	4 (11,4)	9 (25,7)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,763 (0,1303)	2,576 (0,1465)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	2,8 (1,00; n/a)

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Ups bis zu drei Jahren.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht zutreffend; SE: Standardfehler

Quelle: (39), Tabelle 14.5.1.2 – 14.5.1.6

In allen Analysepopulationen CITT1, CITT2, ITT1_2, ITT1 und ITT2 sind prozentual mehr Patienten in der unbehandelten Gruppe verstorben als in der mit Lonafarnib-Behandlung (Tabelle 4-49).

Tabelle 4-50: Deskriptive Darstellung der Todesfälle mit der primären Matching-Methode (Random Untreated), stratifiziert nach Kontinent und Geschlecht für die Sensitivitäts-Analysepopulationen, Zensierung nach drei Jahren

CITT1, Stratum: Kontinent	**Lonafarnib (N = 27)**		**Unbehandelt (N = 81)**	
	n	**Patienten mit Ereignis** n (%)	**n**	**Patienten mit Ereignis** n (%)
nicht zensiert (verstorben) [Afrika]	0	-	0	-
nicht zensiert (verstorben) [Asien]	4	0 (0,0)	4	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Australien]	0	-	0	-
nicht zensiert (verstorben) [Europa]	8	0 (0,0)	10	6 (60,0)
nicht zensiert (verstorben) [Nordamerika]	11	1 (9,1)	8	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Südamerika]	4	0 (0,0)	5	1 (20,0)
CITT2, Stratum: Kontinent	**Lonafarnib (N = 35)**		**Unbehandelt (N = 35)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [Afrika]	2	0 (0,0)	1	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Asien]	12	2 (16,7)	12	1 (8,3)

nicht zensiert (verstorben) [Australien]	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Europa]	4	0 (0,0)	4	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Nordamerika]	9	1 (11,1)	11	5 (45,5)
nicht zensiert (verstorben) [Südamerika]	7	1 (14,3)	7	2 (28,6)
ITT1_2, Stratum: Kontinent	**Lonafarnib (N = 62)**		**Unbehandelt (N = 62)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [Afrika]	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)
nicht zensiert (verstorben) [Asien]	16	2 (12,5)	16	4 (25,0)
nicht zensiert (verstorben) [Australien]	1	0 (0,0)	1	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Europa]	12	0 (0,0)	12	3 (25,0)
nicht zensiert (verstorben) [Nordamerika]	20	2 (10,0)	20	5 (25,0)
nicht zensiert (verstorben) [Südamerika]	11	1 (9,1)	11	1 (9,1)
ITT1, Stratum: Kontinent	**Lonafarnib (N = 27)**		**Unbehandelt (N = 27)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [Afrika]	0	-	0	-
nicht zensiert (verstorben) [Asien]	4	0 (0,0)	4	1 (25,0)
nicht zensiert (verstorben) [Australien]	0	-	0	-
nicht zensiert (verstorben) [Europa]	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Nordamerika]	11	1 (9,1)	11	1 (9,1)
nicht zensiert (verstorben) [Südamerika]	4	0 (0,0)	4	0 (0,0)
ITT2, Stratum: Kontinent	**Lonafarnib (N = 35)**		**Unbehandelt (N = 35)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [Afrika]	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)
nicht zensiert (verstorben) [Asien]	12	2 (16,7)	12	4 (33,3)
nicht zensiert (verstorben) [Australien]	1	0 (0,0)	1	0 (0,0)

nicht zensiert (verstorben) [Europa]	4	0 (0,0)	4	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [Nordamerika]	9	1 (11,1)	9	3 (33,3)
nicht zensiert (verstorben) [Südamerika]	7	1 (14,3)	7	1 (14,3)
CITT1, Stratum: Geschlecht	**Lonafarnib (N = 27)**		**Unbehandelt (N = 27)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [männlich]	11	0 (0,0)	11	5 (45,5)
nicht zensiert (verstorben) [weiblich]	16	1 (6,3)	16	2 (12,5)
CITT2, Stratum: Geschlecht	**Lonafarnib (N = 35)**		**Unbehandelt (N = 35)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [männlich]	22	2 (9,1)	22	6 (27,3)
nicht zensiert (verstorben) [weiblich]	13	2 (15,4)	13	2 (15,4)
ITT1_2, Stratum: Geschlecht	**Lonafarnib (N = 62)**		**Unbehandelt (N = 62)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [männlich]	33	2 (6,1)	33	7 (21,2)
nicht zensiert (verstorben) [weiblich]	29	3 (10,3)	29	7 (24,1)
ITT1, Stratum: Geschlecht	**Lonafarnib (N = 27)**		**Unbehandelt (N = 27)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [männlich]	11	0 (0,0)	11	0 (0,0)
nicht zensiert (verstorben) [weiblich]	16	1 (6,3)	16	2 (12,5)
ITT2, Stratum: Geschlecht	**Lonafarnib (N = 35)**		**Unbehandelt (N = 35)**	
	n	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**n**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
nicht zensiert (verstorben) [männlich]	22	2 (9,1)	22	6 (27,3)
nicht zensiert (verstorben) [weiblich]	13	2 (15,4)	13	3 (23,1)

Abkürzungen: CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; ITT: Intention-to-treat

Quelle: (39), Tabelle 14.5.1.2 – 14.5.1.6

Die Stratifizierungen nach Kontinent und Geschlecht ergab keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation (Tabelle 4-50).

Nachfolgend sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven aller Analysepopulationen mit der primären Matching-Methode (Random Untreated), zensiert drei Jahre nach Therapiebeginn, dargestellt.

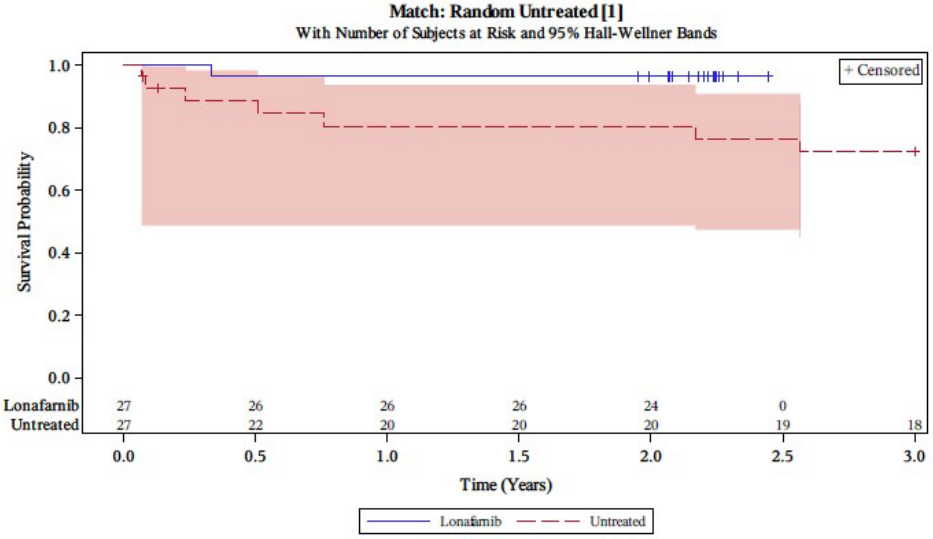


Abbildung 8: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, CITT1 Analysepopulation (N = 108) (10)

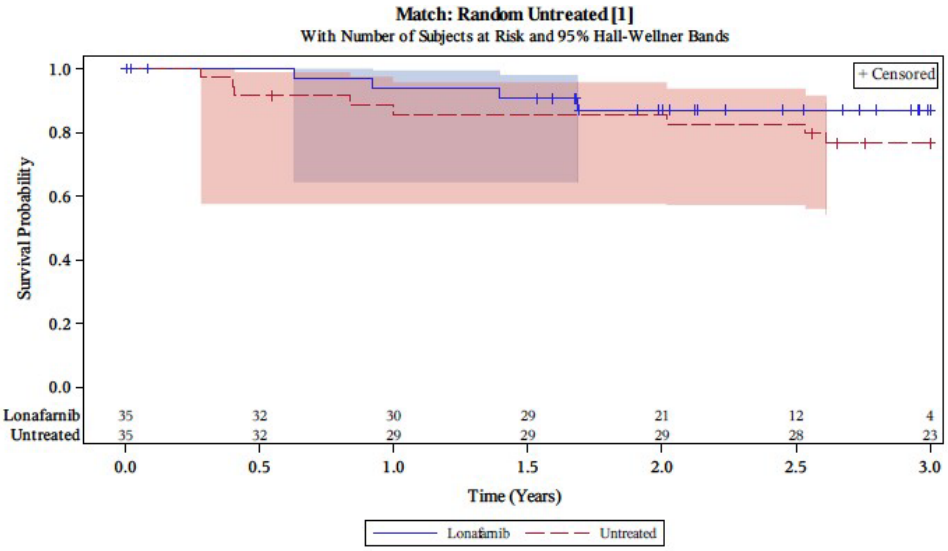


Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, CITT2 Analysepopulation (N = 116) (10)

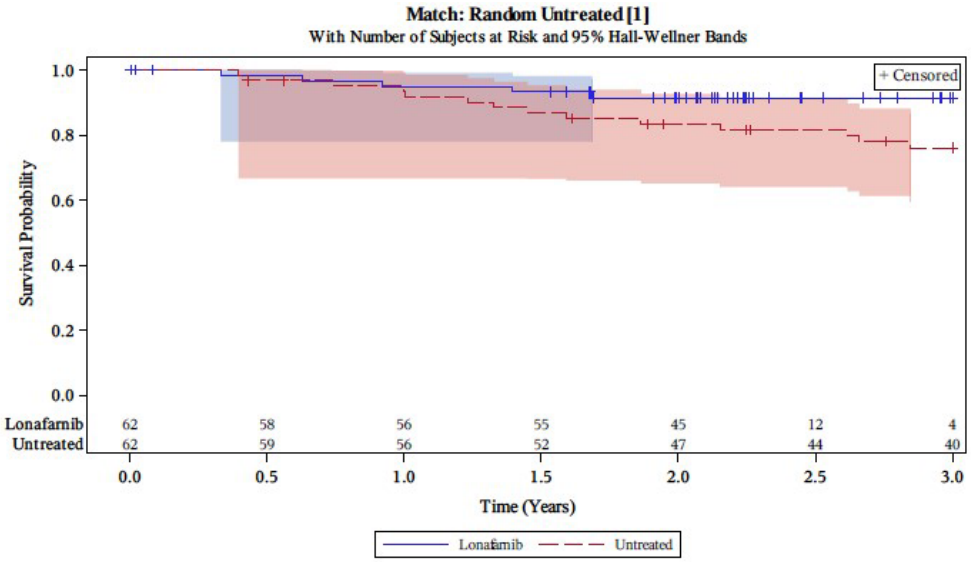


Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, ITT1_2 Analysepopulation (N = 235) (10)

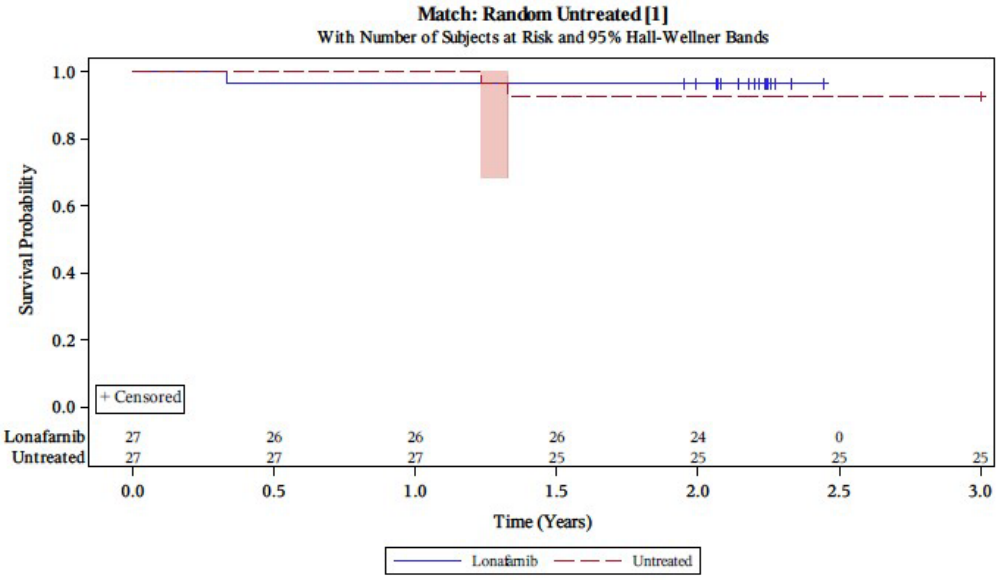


Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, ITT1 Analysepopulation (N = 200) (10)

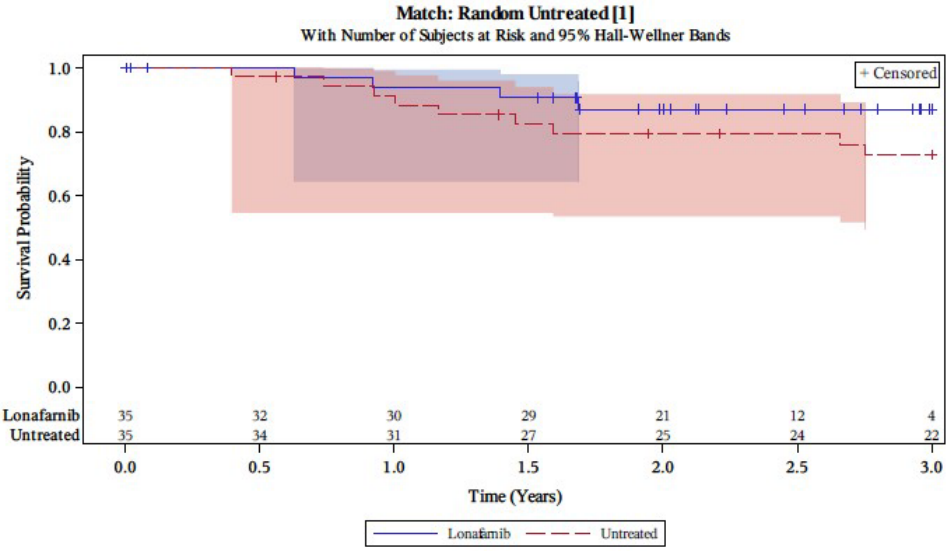


Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (primäre Matching-Methode), zensiert nach drei Jahren, ITT2 Analysepopulation (N = 208) (10)

Die Kaplan-Meier Überlebenskurven (Abbildung 8 bis Abbildung 12) zeigten für alle Analysepopulationen einen Überlebensvorteil von mit Lonafarnib behandelten Patienten gegenüber unbehandelten Patienten. Ein behandlungsbedingter Überlebensvorteil zeigte sich über alle Sensitivitätsanalysen hinweg.

Tabelle 4-51: Cox-Proportional Hazards Modell zur Überlebenszeit stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus Random Untreated Match

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): Endpunkt [Analysepopulation]	**N**	**Lonafarnib**	**Unbehandelt**	**Lonafarnib vs. unbehandelt**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis** n (%)	**HR 95 %-KI p-Wert**
Zensierung nach drei Jahren				
nicht zensiert (verstorben) [ITT1_2]	62	5 (8,1)	14 (22,6)	0,43 [0,15; 1,23] 0,1150
nicht zensiert (verstorben) [CITT1]	27	1 (3,7)	7 (25,9)	0,12 [0,01; 0,99] 0,0490
nicht zensiert (verstorben) [ITT1]	27	1 (3,7)	2 (7,4)	0,53 [0,05; 5,81] 0,6000

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): Endpunkt [Analysepopulation]	**N**	**Lonafarnib**	**Unbehandelt**	**Lonafarnib vs. unbehandelt**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis** n (%)	**HR 95 %-KI p-Wert**
nicht zensiert (verstorben) [CITT2]	35	4 (11,4)	8 (22,9)	0,59 [0,17; 2,06] 0,4088
nicht zensiert (verstorben) [ITT2]	35	4 (11,4)	9 (25,7)	0,48 [0,15; 1,59] 0,2304
Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter, alle Todesfälle berücksichtigt				
nicht zensiert (verstorben) [CITT1_2]	62	20 (32,3)	43 (69,4)	0,23 [0,12; 0,45] < 0,0001

Abkürzungen: CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Quelle: (39), Tabellen 14.6.1.2 – 14.6.2.1.1

Es wurde eine Cox-Proportional-Hazard-Regression zum Vergleich von gematchten unbehandelten Patienten und behandelten Patienten, adjustiert nach dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns durchgeführt. Für die CITT1 Analysepopulation lag bei einer Zensierung nach drei Jahren ein um 88 % (HR = 0,12; 95 %-KI: 0,01; 0,99; p = 0,0490) niedrigeres Risiko, das statistisch signifikant war, vor. Für die übrigen Analysepopulationen (ITT1_2, ITT1, CITT2 und ITT2) zeigten sich numerische Vorteile für Lonafarnib, die aber statistisch nicht signifikant waren (Tabelle 4-51).

Unter Berücksichtigung aller Todesfälle (Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Lonafarnib gegenüber unbehandelten Patienten für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation. Das Risiko zu versterben war für behandelte Patienten um 77 % niedriger als für unbehandelte (HR = 0,23, 95 %-KI: 0,12; 0,45; p < 0,0001) (Tabelle 4-51).

Sensitivitätsanalysen mit Proxies für Kontinent

Das Matching wurde auf der Grundlage von Proxies für den Kontinent durchgeführt, um die Unterschiede im allgemeinen Gesundheitsumfeld im Herkunftsland der eingeschlossenen Patienten zu berücksichtigen. Eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse des Log-Rank-Tests findet sich in Tabelle 4-52, die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 13.

Tabelle 4-52: Log-Rank-Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Proxy als Stratum für mit Lonafarnib behandelte und unbehandelte Patienten, Random Untreated Proxy (zensiert nach drei Jahren) - Hauptanalysepopulation (N = 143)

Parameter	Statistik	Lonafarnib (N = 62)	Unbehandelt (N = 81)			
			Random Untreated Kinder-sterblichkeitsrate	Random Untreated Lebenserwartung	Random Untreated Gesundheitsausgaben pro Kopf	Random Untreated Gesundheitsausgaben in % vom BIP
Stratifizierter Log-Rank Test [a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)		0,0006	0,0030	0,0014	0,0010
Anzahl Patienten	n	62	62	62	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	42 (67,7)	41 (66,1)	44 (71,0)	44 (71,0)
Nicht zensiert (verstorben)	n (%)	5 (8,1)	20 (32,3)	21 (33,9)	18 (29,0)	18 (29,0)
Überleben (Jahre) [b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,357 (0,1330)	2,353 (0,1303)	2,415 (0,1294)	2,431 (0,1231)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	1,6 (0,61; n/a)	1,9 (0,93; 2,56)	1,9 (0,93; n/a)	1,6 (1,02; n/a)

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Proxy.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Mittleres Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve von Beginn des Follow-Ups bis zu drei Jahren. Standardfehler wurde basierend auf der Greenwood Formel berechnet.

Abkürzungen: BIP: Bruttoinlandsprodukt; KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht verfügbar; SE: Standardfehler

Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.4

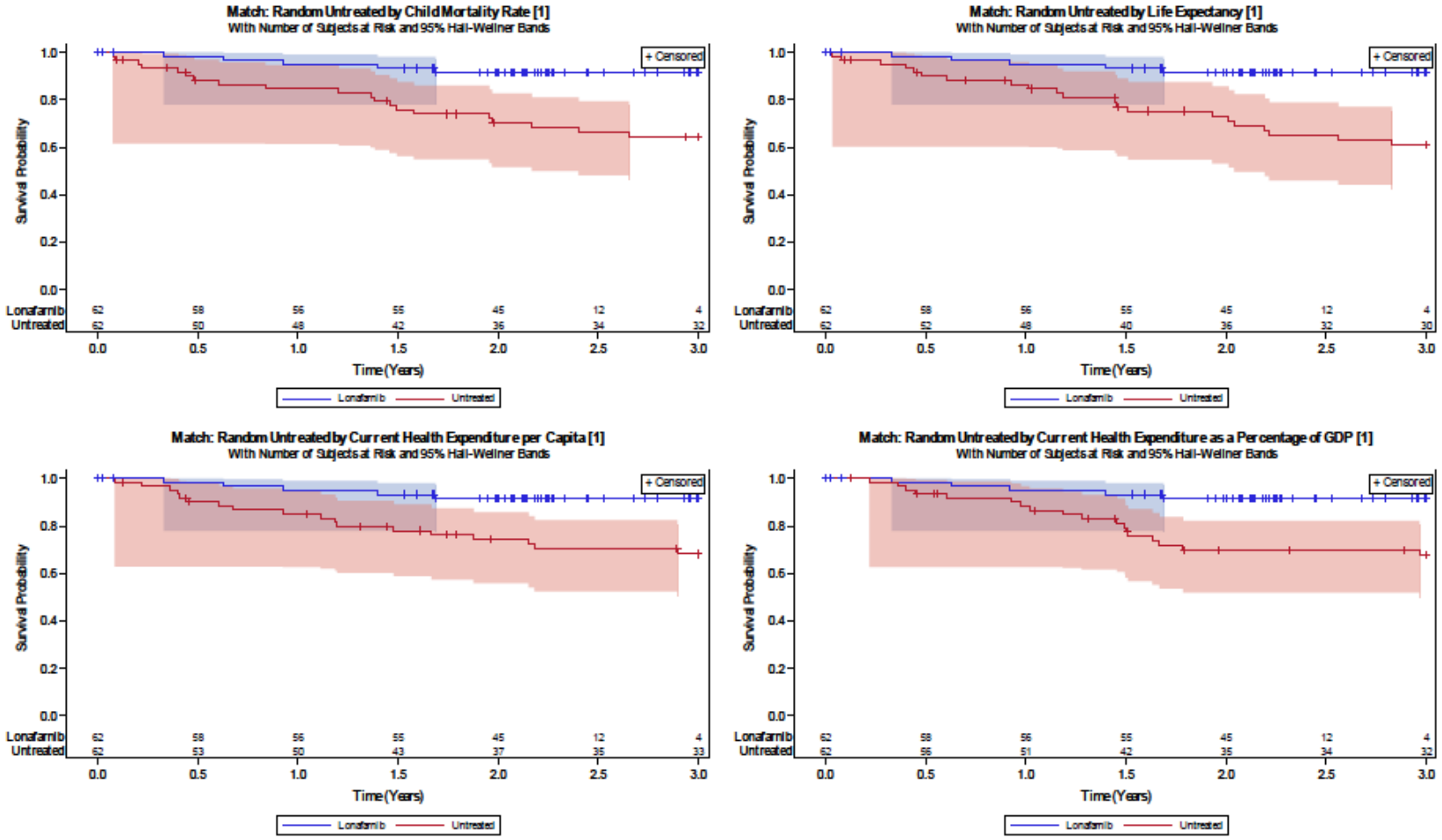


Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurven für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Patienten (Matching nach Proxies), zensiert nach drei Jahren, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)

Abkürzungen: GDP: Gross domestic product (Bruttoinlandsprodukt)
[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Proxy für den Kontinent gematcht.

Bei Verwendung von vier verschiedenen Proxies für den Kontinent zeigten alle vier Matching-Methoden eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (zensiert nach drei Jahren) zugunsten von Lonafarnib. Dies wurde für die Proxies Kindersterblichkeitsrate (p = 0,0006), Lebenserwartung (p = 0,0030), aktuelle Gesundheitsausgaben pro Kopf (p = 0,0014) und aktuelle Gesundheitsausgaben in Prozent des Bruttoinlandsprodukts (p = 0,0010) gezeigt (Tabelle 4-52). Die Visualisierung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven findet sich in Abbildung 13.

Weitere Sensitivitätsanalysen finden sich in Anhang 4-G.

Datenschnitt zum 01.08.2021

Im Rahmen der Zulassung durch die EMA wurden weitere Analysen zum Überleben erstellt, die sich in der Fachinformation finden (6). In Tabelle 4-53 findet sich eine Zusammenfassung dieser Überlebensanalysen.

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse, Gesamtmortalität adjustiert nach Alter bei Behandlungsbeginn (Lonafarnib vs. unbehandelte gematchte Patienten aus der historischen Kohorte)

Follow-Up	**Differenz in RMST* in Jahren [95 %-KI] p-Wert**	**Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Follow-Up am 1. August 2021	4,34 [2,55; 6,13] P1+P2 < 0,0001	0,28 [0,15; 0,52] P1+P2 < 0,0001
nach drei Jahren	0,47 [0,20; 0,73] P1+P2 0,0005 0,41 [0,04; 0,79] P1 0,0290 0,17 [-0,10; 0,45] P2 0,2160	0,28 [0,11; 0,76] P1+P2 0,0117 0,15 [0,02; 1,26] P1 0,0804 0,71 [0,20; 2,56] P2 0,6037
nach zwei Jahren	0,24 [0,07; 0,40] P1+P2 0,0044	0,29 [0,10; 0,84] P1+P2 0,0225
nach einem Jahr	0,09 [0,03; 0,15] P1+P2 0,0021	0,20 [0,05; 0,73] P1+P2 0,0152
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; P1: ProLon1; P2: ProLon2; RMST: Restricted Mean Survival Time Hinweise: In ProLon1 wurden 27 Patienten und in ProLon2 35 Patienten eingeschlossen. Das Matching erfolgte nach der Methode adjustiert nach Alter bei Behandlungsbeginn. Quelle: (6)		

Bei Follow-Up am 1. August 2021 lag die Verbesserung der RMST in der gepoolten Analyse von ProLon1 und ProLon2-Patienten bei 4,3 Jahren (95 %-KI: 2,6; 6,1) im Vergleich zu unbehandelten gematchten Patienten aus der historischen Kohorte. Das HR lag bei 0,28 (95 %-KI: 0,15; 0,52) und war statistisch signifikant. Die Ergebnisse für das Zeitfenster nach drei Jahren zeigten ebenfalls statistisch signifikante Effekte zum Vorteil von Lonafarnib. Die RMST lag bei ProLon1- und ProLon2-Patienten bei 0,47 Jahren. Das HR lag bei 0,28 (95 %-KI: 0,11; 0,76). Der interferenzstatistische Schwellenwert von 0,85 wurde sowohl bei Follow-Up am 1.

August 2021 als auch bei Follow-Up nach drei Jahren deutlich unterschritten und bestätigt somit den erheblichen Zusatznutzen von Lonafarnib. Es konnte ein Überlebensvorteil von 0,47 bzw. 4,3 Jahren gezeigt werden.

Ein behandlungsbedingter Überlebensvorteil zeigte sich in allen supportiven Analysen und Sensitivitätsanalysen. Der Überlebensvorteil ist unabhängig von der für die Analyse verwendeten Matching-Methode, einschließlich eines Matchings, das die unbehandelte Population begünstige und alle lebenden unbehandelten Patienten in der Matching-Kohorte erfasste. Ergebnisse weiterer Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sekundäre Analysen

Als sekundäre Analysen wurden für die Endpunktkategorie Mortalität die Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) sowie die Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit) untersucht. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt.

Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)“ mit Lonafarnib unter der primären Matching-Methode (Random Untreated) für alle Analysepopulationen

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): Endpunkt [Analyse-population]	**N**	**Lonafarnib**		**Unbehandelt**		**Lonafarnib vs. unbehandelt[a]**		
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Inzidenz (SE) 95 %-KI**	**Patienten mit Ereignis** n (%)	**Inzidenz (SE) 95 %-KI**	**RR 95 %-KI p-Wert**	**OR 95 %-KI**	**ARR 95 %-KI**
Zensierung nach drei Jahren								
nicht zensiert (verstorben) [CITT1_2]	62	5 (8,1)	0,08 (0,03) [0,01; 0,15]	21 (33,9)	0,34 (0,06) [0,22; 0,46]	0,21 [0,08; 0,54] 0,0002	0,16 [0,06; 0,46]	-0,29 [-0,43; 0,15]
nicht zensiert (verstorben) [CITT1]	27	1 (3,7)	0,04 (0,04) [0,00; 0,11]	7 (25,9)	0,26 (0,08) [0,09; 0,42]	0,11 [0,01; 1,39] 0,0204	0,11 [0,01; 0,87]	-0,22 [-0,40; -0,04]
nicht zensiert (verstorben) [CITT2]	35	4 (11,4)	0,11 (0,05) [0,01; 0,22]	8 (22,9)	0,23 (0,07) [0,09; 0,37]	0,57 [0,20; 1,61] 0,2796	0,45 [0,11; 1,87]	-0,09 [-0,26; 0,07]

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): Endpunkt [Analyse-population]	N	Lonafarnib		Unbehandelt		Lonafarnib vs. unbehandelt[a]		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Inzidenz (SE) 95 %-KI	Patienten mit Ereignis n (%)	Inzidenz (SE) 95 %-KI	RR 95 %-KI p-Wert	OR 95 %-KI	ARR 95 %-KI
nicht zensiert (verstorben) [ITT1_2]	62	5 (8,1)	0,08 (0,03) [0,01; 0,15]	14 (22,6)	0,23 (0,05) [0,12; 0,33]	0,36 [0,14; 0,93] 0,0258	0,30 [0,10; 0,89]	-0,15 [-0,27; -0,02]
nicht zensiert (verstorben) [ITT1]	27	1 (3,7)	0,04 (0,04) [0,00; 0,11]	2 (7,4)	0,07 (0,05) [0,00; 0,17]	0,50 [0,05; 4,90] 0,5533	0,46 [0,04; 5,78]	-0,04 [-0,16; 0,08]
nicht zensiert (verstorben) [ITT2]	35	4 (11,4)	0,11 (0,05) [0,01; 0,22]	9 (25,7)	0,26 (0,07) [0,11; 0,40]	0,44 [0,16; 1,25] 0,1255	0,33 [0,08; 1,32]	-0,14 [-0,31; 0,03]
Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter, alle Todesfälle berücksichtigt (supportiv)								
nicht zensiert (verstorben) [CITT1_2]	62	20 (32,3)	0,32 (0,06) [0,21; 0,44]	43 (69,4)	0,69 (0,06) [0,58; 0,81]	0,44 [0,29; 0,67] < 0,0001	0,18 [0,08; 0,43]	-0,39 [-0,55; -0,23]

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH)

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler

Quelle: (39, 40)

Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Kohortenstudie „Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)“ zeigte sich für die Haupt-Analysepopulation CITT1_2 ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Lonafarnib gegenüber unbehandelten Patienten bei einer Zensierung nach drei Jahren. Das Risiko für mit Lonafarnib behandelte Patienten in dem Zeitraum zu versterben, ist im Vergleich zu unbehandelten um 84 % reduziert (RR = 0,21; 95 %-KI: 0,08; 0,54; p = 0,0002) (Tabelle 4-54).

Für die CITT1 und ITT1_2 Analysepopulationen liegen statistisch signifikante Ergebnisse vor (p = 0,0204 bzw. p = 0,0258). Das Risiko für mit Lonafarnib behandelte Patienten in dem untersuchten Zeitraum zu versterben, war im Vergleich zu unbehandelten Patienten in der CITT1 um 89 % (RR = 0,11; 95 %-KI: 0,01; 1,39) und in der ITT1_2 um 64 % reduziert (RR = 0,36; 95 %-KI: 0,14; 0,93). Für die weiteren Analysepopulationen zeigten numerische Vorteile von Lonafarnib (Tabelle 4-54).

Unter Berücksichtigung aller Todesfälle (Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Lonafarnib. Das Risiko für mit Lonafarnib

behandelte Patienten zu versterben, war im Vergleich zu unbehandelten Patienten um 82 % reduziert (RR = 0,44; 95 %-KI: 0,29; 0,67; p = < 0,0001) (Tabelle 4-54). Die Visualisierung für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (zensiert nach drei Jahren) mittels Forest-Plot findet sich in Abbildung 14.

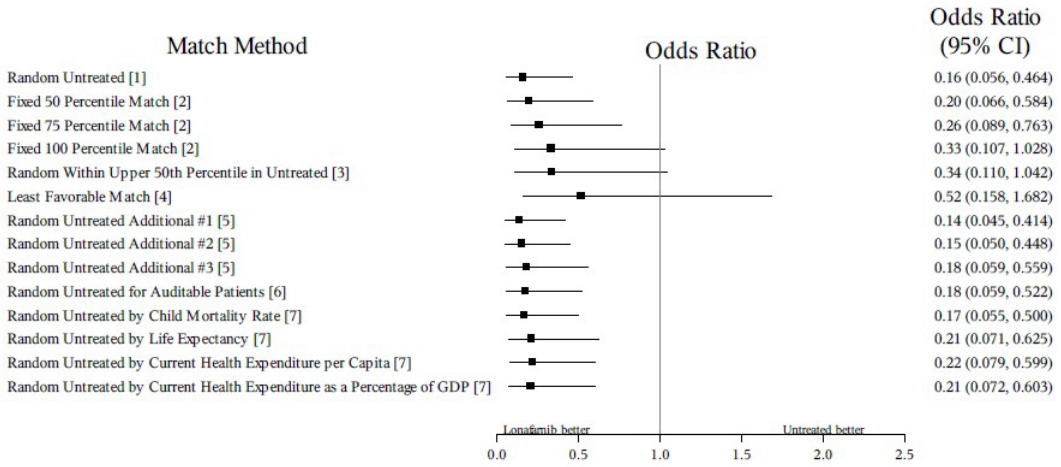


Abbildung 14: Forest Plot für Odds Ratio der Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) und 95 %-KI, zensiert nach drei Jahren, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)

Dieses Cochran-Mantel-Haenszel-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent stratifiziert (wenn Matching nach Kontinent möglich war).
[1] – [7]: Siehe Abbildung 6
Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); FDA: Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product (Bruttoinlandsprodukt)

Der Forest-Plot zeigt für die drei am stärksten zu Ungunsten von Lonafarnib verzerrten Tipping-Point Methoden „Fixed 100 Percentile“, „Random within upper 50th Percentile in Untreated” und “Least Favorable” numerische Vorteile für Lonafarnib. Alle anderen Matching-Methoden zeigten ein statistisch signifikantes besseres Chancenverhältnis für behandelte Patienten mit einem OR von mindestens 0,26 (95 %-KI: 0,089; 0,763) im Vergleich zu unbehandelten Patienten für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (Abbildung 14).

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die des primären Endpunktes (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)).

Die Visualisierung für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (zensiert nach letztem Follow-Up) mittels Forest-Plot findet sich in Abbildung 15.

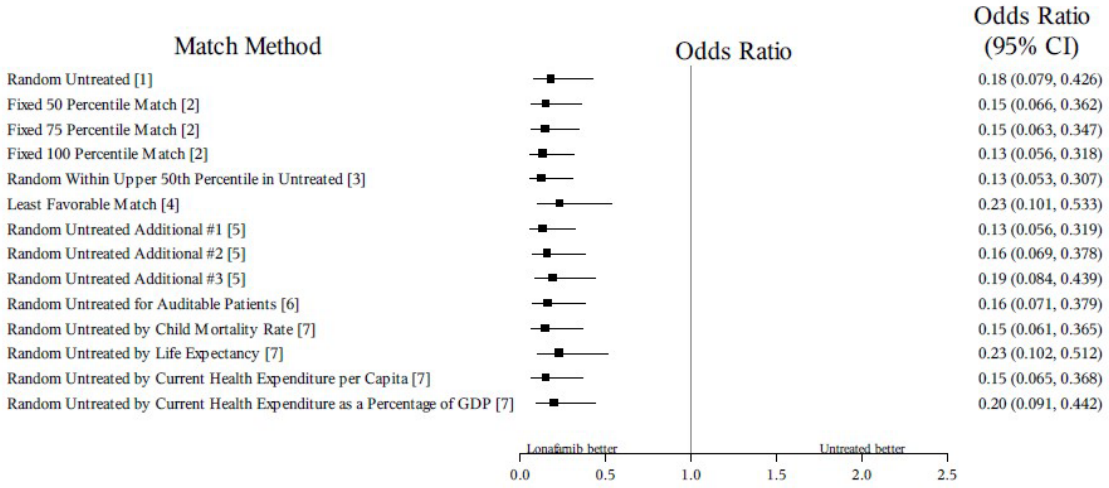


Abbildung 15: Forest Plot für Odds Ratio der Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) und 95 %-KI, zensiert nach letztem Follow-Up, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)

Dieses Cochran-Mantel-Haenszel-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent stratifiziert (wenn Matching nach Kontinent möglich war).

[1] – [7]: Siehe Abbildung 6

Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); FDA: Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product (Bruttoinlandsprodukt); ITT: Intention-to-treat

Lonafarnib war bei einer Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter in allen Matching-Methoden statistisch signifikant überlegen. Das Risiko zu versterben war für mit Lonafarnib behandelte Patienten im Vergleich zu unbehandelten, je nach Matching-Methode, um 77 % (OR = 0,23) (Matching-Methode „Least favorable“ Match: OR = 0,23; 95 %-KI: 0,101; 0,533, Random Untreated für Lebenserwartung: OR = 0,23; 95 %-KI: 0,102; 0,512) bis 87 % (OR = 0,13) (Matching-Methode zum fixen 100. Perzentil: OR = 0,13; 95 %-KI: 0,056; 0,318, zufällig im oberen 50. Perzentil der unbehandelten Patienten: OR = 0,13; 95 %-KI: 0,053; 0,307) reduziert (Abbildung 15).

Damit bestätigen alle Sensitivitätsanalysen der Analysepopulationen CITT1, CITT2, ITT1_2, ITT1 und ITT2 die Ergebnisse der Hauptanalyse und zeigen durchweg Ergebnisse zugunsten von Lonafarnib.

Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit)“ mit Lonafarnib unter der primären Matching-Methode (Random Untreated) für alle Analysepopulationen

Primäre Matching-Methode (Random Untreated): Endpunkt [Analyse-population]	N	Lonafarnib		Unbehandelt		Lonafarnib vs. unbehandelt		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Inzidenz-rate[a] (SE) 95 %-KI	Patienten mit Ereignis n (%)	Inzidenz-rate[a] (SE) 95 %-KI	RR 95 %-KI p-Wert	OR 95 %-KI	ARR 95 %-KI
Zensierung nach drei Jahren								
nicht zensiert (verstorben) [CITT1_2]	62	5 (8,1)	0,01 (0,00) [0,00; 0,02]	21 (33,9)	0,04 (0,01) [0,02; 0,06]	0,24 [0,09; 0,64] 0,0041	n.b.	-0,03 [-0,05; -0,01]
nicht zensiert (verstorben) [CITT1]	27	1 (3,7)	0,00 (0,00) [0,00; 0,03]	7 (25,9)	0,03 (0,01) [0,01; 0,06]	0,14 [0,02; 1,17] 0,0704	n.b.	-0,02 [-0,04; -0,00]
nicht zensiert (verstorben) [CITT2]	35	4 (11,4)	0,01 (0,01) [0,00; 0,04]	8 (22,9)	0,02 (0,01) [0,01; 0,05]	0,53 [0,16; 1,75] 0,2972	n.b.	-0,01 [-0,03; 0,01]
nicht zensiert (verstorben) [ITT1_2]	62	5 (8,1)	0,01 (0,00) [0,00; 0,02]	14 (22,6)	0,02 (0,01) [0,01; 0,04]	0,37 [0,14; 1,04] 0,0592	n.b.	-0,02 [-0,03; -0,00]
nicht zensiert (verstorben) [ITT1]	27	1 (3,7)	0,00 (0,00) [0,00; 0,03]	2 (7,4)	0,01 (0,01) [0,00; 0,03]	0,54 [0,05; 5,94] 0,6132	n.b.	0,00 [-0,02; 0,01]
nicht zensiert (verstorben) [ITT2]	35	4 (11,4)	0,01 (0,01) [0,00; 0,04]	9 (25,7)	0,03 (0,01) [0,01; 0,05]	0,47 [0,14; 1,51] 0,2030	n.b.	-0,02 [-0,04; 0,01]
Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter, alle Todesfälle berücksichtigt								
nicht zensiert (verstorben) [CITT1_2]	62	20 (32,3)	0,03 (0,01) [0,02; 0,04]	43 (69,4)	0,06 (0,01) [0,05; 0,09]	0,44 [0,26; 0,74] 0,0021	n.b.	-0,04 [-0,06; -0,01]

a: Poisson Regression Model

Abkürzungen: CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler

Quelle: (39, 40)

Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit)“ zeigte sich für die Haupt-Analysepopulation CITT1_2 ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Lonafarnib gegenüber keiner vorherigen Behandlung mit Lonafarnib. Nach einem Zeitraum von drei Jahren war das

Risiko zu versterben für behandelte Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten um 76 % reduziert (RR = 0,24; 95 %-KI: 0,09; 0,64; p = 0,0041). Wurden alle Todesfälle berücksichtigt (Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter), war das Risiko um 56 % reduziert (RR = 0,44; 95 %-KI: 0,26; 0,74; p = 0,0021). Die Ergebnisse bestätigen den Behandlungseffekt zugunsten von Lonafarnib (Tabelle 4-55).

Die Visualisierung für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (zensiert nach drei Jahren) mittels Forest-Plot findet sich in Abbildung 16.

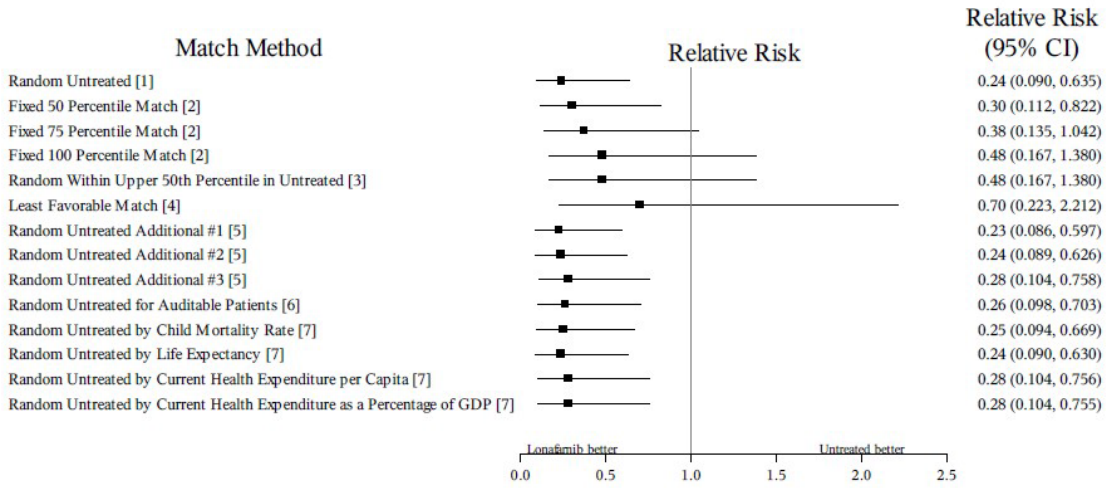


Abbildung 16: Forest Plot für Relatives Risiko der an die Beobachtungszeit der Patienten angepassten Mortalitätsrate und 95 %-KI, zensiert nach drei Jahren, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)

Dieses Cochran-Mantel-Haenszel-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent stratifiziert (wenn Matching nach Kontinent möglich war).
[1] – [7]: Siehe Abbildung 6
Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); FDA: Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product (Bruttoinlandsprodukt)

Abbildung 16 zeigt bei einer Zensierung drei Jahre nach Therapiebeginn für die meisten Matching-Methoden einen statistisch signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Lonafarnib bezüglich des relativen Risikos. Die Matching-Methoden „Fixes 75. Perzentile", „Fixes 100. Perzentil", „Zufälliges Matching innerhalb des oberen 50. Perzentils der unbehandelten Patienten" und "Ungünstigster Matchingpartner" zeigten einen numerischen Vorteil von Lonafarnib. Das Risiko im angegebenen Zeitraum zu versterben, war für behandelte Patienten im Vergleich zu unbehandelten, je nach Matching-Methode, um 70 % (RR = 0,30; 95 %-KI: 0,112; 0,822) nach Matching-Methode „Fixes 50. Perzentil" bis 77 % (RR = 0,23; 95 %-KI: 0,086; 0,597) nach Matching-Methode „Random Untreated Additional #1" reduziert.

Die Visualisierung (zensiert nach letztem Follow-Up) mittels Forest-Plot findet sich in Abbildung 17.

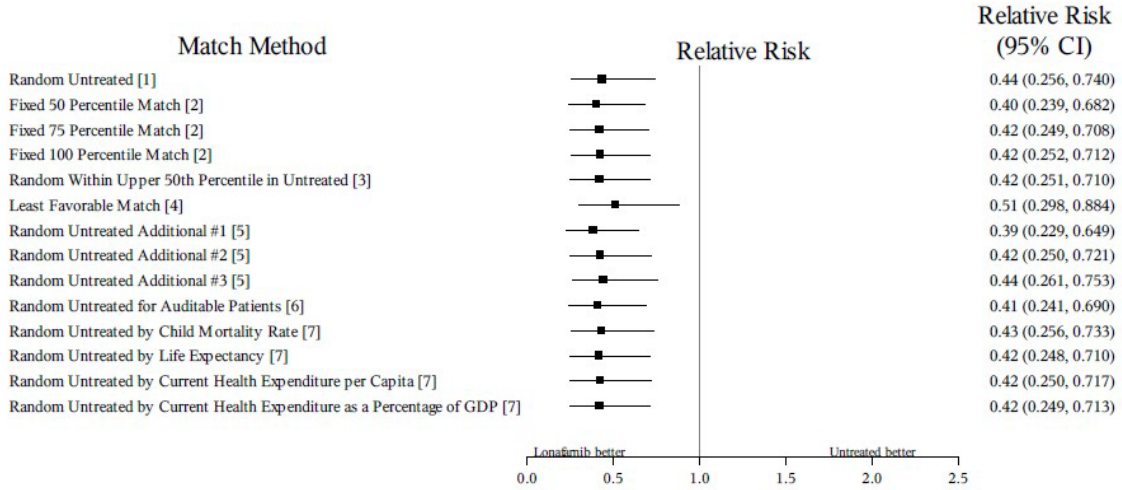


Abbildung 17: Forest Plot für Relatives Risiko der an die Beobachtungszeit der Patienten angepassten Mortalitätsrate und 95 %-KI, zensiert nach letztem Follow-Up, alle Matching-Methoden, CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (N = 143) (10)

Dieses Cochran-Mantel-Haenszel-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent stratifiziert (wenn Matching nach Kontinent möglich war).
[1] – [7]: Siehe Abbildung 6
Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); FDA: Food and Drug Administration; GDP = gross domestic product (Bruttoinlandsprodukt)

Bei einer Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter war Lonafarnib in allen Matching-Methoden bezüglich des relativen Risikos statistisch signifikant überlegen (Abbildung 17).

Insgesamt zeigten sich für die Endpunktkategorie Mortalität für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile einer Behandlung mit Lonafarnib gegenüber keiner vorherigen Behandlung mit Lonafarnib. Die Ergebnisse der supportiven Analysen und Sensitivitätsanalysen bestätigten den Behandlungseffekt zugunsten von Lonafarnib.

Die Mortalitätsergebnisse für klassische HGPS-Patienten können auf nicht-klassische HGPS und PL, die alle zu den progeroiden Erkrankungen gehören, aus Sicht der EMA extrapoliert werden. Dies ist nicht nur aufgrund der Vergleichbarkeit der Erkrankungen und des identischen Wirkmechanismus von Lonafarnib in diesen Indikationen möglich, sondern auch weil die Daten der vier PL-Patienten vergleichbare Verbesserungen des Überlebens zeigten (8).

Die Behandlung mit Lonafarnib erreicht somit einen bisher nicht gezeigten klinisch relevanten und statistisch signifikanten Nutzen in der Behandlung von Patienten mit HGPS oder PL mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Mortalität und Verlängerung der Überlebenszeit. Darüber hinaus war ein behandlungsbedingter Überlebensvorteil von bis zu 4,3 Jahren (Datenschnitt zum 01.08.2021, CITT1_2) über alle supportiven und Sensitivitätsanalysen hinweg ersichtlich. Der Überlebensvorteil zeigte sich unabhängig von der Matching-Methode, einschließlich derjenigen, bei denen die Verzerrung gegen die Lonafarnib-Behandlung in den Matching-Methoden erhöht wurde. Der Überlebensvorteil wurde auch mit der Matching-

Methode „Least Favorable Match“ beobachtet, die speziell die unbehandelte Population bevorzugte und alle lebenden unbehandelten Patienten in der Matching-Kohorte erfassen sollte.

4.4.2.6.2 Studienendpunkte in der Kategorie Morbidität

Die Endpunkte „Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn“, Änderung der Körpergröße“ und „Änderung des Body Mass Index (BMI)“ sind nicht unmittelbar patientenrelevant, so dass die Ergebnisse nicht dargestellt werden.

4.4.2.6.3 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden Mortalität, Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE (SUE), Abbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI) erfasst.

4.4.2.6.3.1 Endpunkte zur Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, Abbrüche wegen UE, UE von besonderem Interesse (AESI)

Wesentliche Bestandteile der Sicherheitsanalyse waren die Beobachtung und Dokumentation der Art und Häufigkeit von UE, schwerwiegenden UE (SUE), Abbrüchen wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI). Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA (9). In Tabelle 4-56 wird die Operationalisierung dieser Endpunkte beschrieben. In Tabelle 4-57 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-58 die Gesamtraten zusammengefasst.

Tabelle 4-56: Operationalisierung der Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“

Studie	Operationalisierung
Kohorten-studie	Endpunkte wurden nicht erhoben.
ProLon1	**Patientenrelevanz und klinische Relevanz** Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA (9). **Erhebung** Die Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Sicherheitspopulation erhoben und nach Mutationsform (HGPS klassisch und nicht-klassisch, PL) und für die Gesamtpopulation zusammengefasst. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Lonafarnib erhalten hatten und für die Sicherheitsdaten nach Baseline vorlagen. **Umgang mit fehlenden Daten** Unvollständige Daten zu UE wurden wie folgt ersetzt (1) Fehlende Datumsangaben zum Anfang oder Ende der UE wurden nicht ersetzt, (2) fehlende Angaben zum Jahr, Monat oder Tag von Anfang oder Ende der UE oder des Studienabbruchs wurden konservativ ersetzt, d.h. mit der längst möglichen Dauer. (3) UE, zu denen keinerlei Daten vorlagen, wurden als behandlungsbedingte UE eingestuft. Die vollständigen Imputationsregeln befinden sich in Anhang 4-E (22, 23).

Dokumentation

Die Dokumentation von UE erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.0) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und des Preferred Terms (PT).

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

Die Analyse der UE wurde für diejenigen Ereignisse durchgeführt, die als behandlungsbedingt angesehen wurden, wobei behandlungsbedingt definiert war als jedes UE, das bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftrat oder sich verschlimmerte, oder jedes Ereignis, das vom Prüfarzt bis zum Ende der Studie als arzneimittelbedingt angesehen wurde.

Intensität/Schweregrad von UE

UE wurden gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 eingestuft.

Als behandlungsbedingte UE wurden solche angesehen, die nach der ersten und bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.

UE wurden zusammenfassend dargestellt, wie auch Anteile der Patienten mit UE schweren UE, mit mindestens einem UE, mit mindestens einem behandlungsbedingten UE, aufgeteilt in maximalen Schweregrad, CTCAE ≥ 3, mit mindestens einem schweren UE, mit mindestens einem schweren behandlungsbedingten UE, mit mindestens einem zum Studienabbruch führenden UE, mit mindestens einem zum Tode führenden UE.

Zusätzliche zusammenfassende Tabellen nach SOC und PT enthalten Angaben über alle UE, behandlungsbedingte UE nach Zeitperiode, UE nach CTCAE Grad, UE mit CTCAE ≥ 3, und schwere behandlungsbedingte UE.

- Grad 1 – Leicht: Asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert
- Grad 2 – Mäßig: Minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt; eingeschränkte altersgemäße instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
- Grad 3 – Schwer: Medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung indiziert; Behinderung; Einschränkung der ADL für die Selbstversorgung.
- Grad 4 – Lebensbedrohlich: Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt
- Grad 5 – Tödlich: Tod.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis gewertet, das bei jeder Dosis auftrat und:

- tödlich,
- lebensbedrohlich,
- einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,
- zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,
- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,
- medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Zusätzlich zu den oben genannten Anforderungen sollte ein Todesfall, unabhängig von der Ursache, der innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eintrat oder der nach 30 Tagen eintrat und das Ergebnis einer verzögerten Toxizität aufgrund der Verabreichung des Studienmedikaments war, als SUE gemeldet werden.

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.

	Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI) AESI wurden nicht separat erfasst und wurden in der Ergebnisdarstellung daher entsprechend markiert. Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Lonafarnib wurden die folgenden AESI dargestellt (11): • Gastrointestinale Ereignisse: o Diarrhö o Übelkeit und Erbrechen • Dehydrierung • Abnormer Leberfunktionstest (ALT, AST) • Augenerkrankungen • Hämatologische Ereignisse: o Anämie o Thrombozytopenie o Leukopenie o Neutropenie **Subgruppenanalysen** Zu den beschriebenen Sicherheitsendpunkten waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert (22, 23).
ProLon2	Die Operationalisierung der Endpunkte entspricht der von ProLon1.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse (AESI)“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kohortenstudie	Endpunkt wurde in Studie nicht erhoben.					
ProLon1	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ProLon2	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Für die Endpunkte UE, SUE, Therapieabbrüche wegen UE und AESI lag in keiner der Studien eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte auf Grund des einarmigen Studiendesigns als hoch eingeschätzt (Tabelle 4-57).

Ergebnisse

Tabelle 4-58: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad“ aus ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
UE	28	28 (100)	26 (100)	1 (100)	1 (100)
UE Grad 3	28	12 (42,9)	11 (42,3)	1 (100)	0 (0,00)
UE Grad 4	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
UE Grad 5	28	1 (3,6)	1 (3,8)	0 (0,00)	0 (0,00)
UE Grad ≥ 3	28	16 (57,1)	15 (57,7)	1 (100)	0 (0,00)
SUE	28	12 (42,9)	11 (42,3)	1 (100)	0 (0,00)
Therapieabbruch aufgrund von UE	28	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden in der Studie nicht separat erfasst und werden daher in den nachfolgenden Ergebnistabellen entsprechend markiert.

Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathien; SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (11)

In ProLon1 kam es bei allen Patienten zu mindestens einem UE, 12 Patienten (42,9 %) hatten mindestens ein SUE. Ein Patient in ProLon1 verstarb auf Grund einer zerebralen Ischämie, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht mit der Behandlung mit Lonafarnib zusammenhing. Von keinem der Patienten wurde die Therapie aufgrund von UE abgebrochen (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-59: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28	12 (42,9)	11 (42,3)	1 (100)	0 (0,00)
Lymphopenie	28	11 (39,3)	10 (38,5)	1 (100)	0 (0,00)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28	5 (17,9)	5 (19,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Augenerkrankungen*	28	9 (32,1)	9 (34,6)	0 (0,00)	0 (0,00)
Keratitis	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Gesteigerter Tränenfluss	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28	28 (100)	26 (100)	1 (100)	1 (100)
Diarrhö*	28	26 (92,9)	24 (92,3)	1 (100)	1 (100)
Erbrechen*	28	23 (82,1)	21 (80,8)	1 (100)	1 (100)
Übelkeit*	28	15 (53,6)	13 (50,0)	1 (100)	1 (100)
Abdominale Schmerzen	28	12 (42,9)	10 (38,5)	1 (100)	1 (100)
Verstopfung	28	11 (39,3)	10 (38,5)	1 (100)	0 (0,00)
Schmerzen Oberbauch	28	5 (17,9)	5 (19,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Dyspepsie	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Flatulenz	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28	24 (85,7)	22 (84,6)	1 (100)	1 (100)
Fatigue	28	18 (64,3)	16 (61,5)	1 (100)	1 (100)
Brustschmerzen	28	8 (28,6)	7 (26,9)	1 (100)	0 (0,00)
Fieber	28	7 (25,0)	7 (26,9)	0 (0,00)	0 (0,00)
Schüttelfrost	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Kältegefühl	28	3 (10,7)	2 (7,7)	1 (100)	0 (0,00)
Ödeme	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28	26 (92,9)	24 (92,3)	1 (100)	1 (100)
Infektion der oberen Atemwege	28	15 (53,6)	15 (57,7)	0 (0,00)	0 (0,00)
Infektion	28	12 (42,9)	11 (42,3)	0 (0,00)	1 (100)
Rhinorrhö	28	9 (32,1)	8 (30,8)	1 (100)	0 (0,00)
Gastroenteritis	28	4 (14,3)	4 (15,4)	0 (0,00)	0 (0,00)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28	13 (46,4)	12 (46,2)	0 (0,00)	1 (100)
Prellung	28	6 (21,4)	6 (23,1)	0 (0,00)	0 (0,00)
Fraktur	28	3 (10,7)	2 (7,7)	0 (0,00)	1 (100)
Gelenk-Dislokation	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
Untersuchungen	28	27 (96,4)	25 (96,2)	1 (100)	1 (100)
Aspartat-Aminotransferase erhöht*	28	22 (78,6)	21 (80,8)	1 (100)	0 (0,00)
Blut-Bikarbonat erniedrigt	28	20 (71,4)	19 (73,1)	1 (100)	0 (0,00)
Alanin-Aminotransferase erhöht*	28	17 (60,7)	15 (57,7)	1 (100)	1 (100)
Hämoglobin verringert	28	15 (53,6)	14 (53,8)	1 (100)	0 (0,00)
Erniedrigte Neutrophilenzahl*	28	12 (42,9)	12 (46,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Alkalische Phosphatase erhöht	28	9 (32,1)	8 (30,8)	0 (0,00)	1 (100)
Gewicht erniedrigt	28	8 (28,6)	8 (30,8)	0 (0,00)	0 (0,00)
Leukopenie*	28	7 (25,0)	7 (26,9)	0 (0,00)	0 (0,00)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28	27 (96,4)	25 (96,2)	1 (100)	1 (100)
Hypermagnesiämie	28	19 (67,9)	18 (69,2)	1 (100)	0 (0,00)
Hyperglykämie	28	13 (46,4)	13 (50,0)	0 (0,00)	0 (0,00)
Hyperkaliämie	28	12 (42,9)	11 (42,3)	1 (100)	0 (0,00)
Appetit vermindert	28	11 (39,3)	9 (34,6)	1 (100)	1 (100)
Hyponatriämie	28	10 (35,7)	10 (38,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Hyperkalzämie	28	9 (32,1)	9 (34,6)	0 (0,00)	0 (0,00)

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
Hypokaliämie	28	8 (28,6)	7 (26,9)	0 (0,00)	1 (100)
Hypoglykämie	28	5 (17,9)	5 (19,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Dehydrierung*	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Hypomagnesiämie	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28	22 (78,6)	21 (80,8)	1 (100)	0 (0,00)
Schmerzen in den Extremitäten	28	16 (57,1)	15 (57,7)	1 (100)	0 (0,00)
Arthralgie	28	15 (53,6)	14 (53,8)	1 (100)	0 (0,00)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28	10 (35,7)	10 (38,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Gelenksteifheit	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Erkrankungen des Nervensystems	28	16 (57,1)	15 (57,7)	1 (100)	0 (0,00)
Kopfschmerzen	28	14 (50,0)	13 (50,0)	1 (100)	0 (0,00)
Zerebrale Ischämie	28	4 (14,3)	4 (15,4)	0 (0,00)	0 (0,00)
Psychiatrische Erkrankungen	28	9 (32,1)	8 (30,8)	0 (0,00)	1 (100)
Stimmungsschwankungen	28	4 (14,3)	4 (15,4)	0 (0,00)	0 (0,00)
Depression	28	3 (10,7)	2 (7,7)	0 (0,00)	1 (100)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28	7 (25,0)	7 (26,9)	0 (0,00)	0 (0,00)

ProLon1, SP	Lonafarnib				
	N	Gesamt (N = 28) n (%)	Klassisches HGPS (N = 26) n (%)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1) n (%)	PL (N = 1) n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28	23 (82,1)	21 (80,8)	1 (100)	1 (100)
Husten	28	14 (50,0)	13 (50,0)	1 (100)	0 (0,00)
Nasenbluten	28	13 (46,4)	11 (42,3)	1 (100)	1 (100)
Schmerzen im Oropharynx	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	28	15 (53,6)	14 (53,8)	0 (0,00)	1 (100)
Ausschlag	28	7 (25,0)	6 (23,1)	0 (0,00)	1 (100)
Trockene Haut	28	5 (17,9)	5 (19,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Juckreiz	28	5 (17,9)	5 (19,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Nagelerkrankung	28	4 (14,3)	4 (15,4)	0 (0,00)	0 (0,00)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	28	5 (17,9)	5 (19,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Entfernung von Zähnen	28	5 (17,9)	5 (19,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Gefäßerkrankungen	28	7 (25,0)	6 (23,1)	1 (100)	0 (0,00)
Hämatom	28	5 (17,9)	4 (15,4)	1 (100)	0 (0,00)

* UE von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht separat erfasst und daher entsprechend markiert.

Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PL: Progeroide Laminopathien; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (11)

Die häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in ProLon1 auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 28, 100 %), hierunter vor allem Diarrhö (n = 26,

92,9 %) und Erbrechen (n = 23, 82,1 %). Ebenfalls häufig waren Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (n = 24, 85,7 %) mit Fatigue bei 18 Patienten (64,3 %). Infektionen und parasitäre Erkrankungen kamen bei 26 Patienten (92,9 %) vor. UE in der Kategorie Untersuchungen kamen bei 27 (96,4 %) der Patienten vor. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen hatten ebenfalls 27 (96,4 %) der Patienten. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen kamen bei 22 (78,6 %), Erkrankungen des Nervensystems bei 16 (57,1 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei 23 (82,1 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei 15 (53,6 %) der Patienten vor (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28	12 (42,9)	11 (42,3)	1 (100)	0 (0,00)
Lymphopenie	28	11 (39,3)	10 (38,5)	1 (100)	0 (0,00)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28	28 (100)	26 (100)	1 (100)	1 (100)
Diarrhö*	28	26 (92,9)	24 (92,3)	1 (100)	1 (100)
Erbrechen*	28	23 (82,1)	21 (80,8)	1 (100)	1 (100)
Übelkeit*	28	15 (53,6)	13 (50,0)	1 (100)	1 (100)
Abdominale Schmerzen	28	12 (42,9)	10 (38,5)	1 (100)	1 (100)
Verstopfung	28	11 (39,3)	10 (38,5)	1 (100)	0 (0,00)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28	24 (85,7)	22 (84,6)	1 (100)	1 (100)
Fatigue	28	18 (64,3)	16 (61,5)	1 (100)	1 (100)

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28	26 (92,9)	24 (92,3)	1 (100)	1 (100)
Infektion der oberen Atemwege	28	15 (53,6)	15 (57,7)	0 (0,00)	0 (0,00)
Infektion	28	12 (42,9)	11 (42,3)	0 (0,00)	1 (100)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28	13 (46,4)	12 (46,2)	0 (0,00)	1 (100)
Untersuchungen	28	27 (96,4)	25 (96,2)	1 (100)	1 (100)
Aspartat-Aminotransferase erhöht*	28	22 (78,6)	21 (80,8)	1 (100)	0 (0,00)
Blut-Bikarbonat erniedrigt	28	20 (71,4)	19 (73,1)	1 (100)	0 (0,00)
Alanin-Aminotransferase erhöht*	28	17 (60,7)	15 (57,7)	1 (100)	1 (100)
Hämoglobin verringert	28	15 (53,6)	14 (53,8)	1 (100)	0 (0,00)
Erniedrigte Neutrophilenzahl*	28	12 (42,9)	12 (46,2)	0 (0,00)	0 (0,00)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28	27 (96,4)	25 (96,2)	1 (100)	1 (100)
Hypermagnesiämie	28	19 (67,9)	18 (69,2)	1 (100)	0 (0,00)
Hyperglykämie	28	13 (46,4)	13 (50,0)	0 (0,00)	0 (0,00)
Hyperkaliämie	28	12 (42,9)	11 (42,3)	1 (100)	0 (0,00)
Appetit vermindert	28	11 (39,3)	9 (34,6)	1 (100)	1 (100)
Hyponatriämie	28	10 (35,7)	10 (38,5)	0 (0,00)	0 (0,00)

ProLon1, SP	Lonafarnib				
	N	Gesamt (N = 28) n (%)	Klassisches HGPS (N = 26) n (%)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1) n (%)	PL (N = 1) n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28	22 (78,6)	21 (80,8)	1 (100)	0 (0,00)
Schmerzen in den Extremitäten	28	16 (57,1)	15 (57,7)	1 (100)	0 (0,00)
Arthralgie	28	15 (53,6)	14 (53,8)	1 (100)	0 (0,00)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28	10 (35,7)	10 (38,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Erkrankungen des Nervensystems	28	16 (57,1)	15 (57,7)	1 (100)	0 (0,00)
Kopfschmerzen	28	14 (50,0)	13 (50,0)	1 (100)	0 (0,00)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28	23 (82,1)	21 (80,8)	1 (100)	1 (100)
Husten	28	14 (50,0)	13 (50,0)	1 (100)	0 (0,00)
Nasenbluten	28	13 (46,4)	11 (42,3)	1 (100)	1 (100)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	28	15 (53,6)	14 (53,8)	0 (0,00)	1 (100)

* UE von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht separat erfasst und daher entsprechend markiert.

Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PL: Progeroide Laminopathien; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SP: Sicherheitspopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (11)

Die UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in ProLon1 am häufigsten auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 28, 100 %), hierunter vor allem Diarrhö (n = 26, 92,9 %) und Erbrechen (n = 23, 82,1 %). Ebenfalls häufig waren Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (n = 24, 85,7 %), darunter Fatigue bei 18 Patienten (64,3 %). Infektionen und parasitäre Erkrankungen kamen bei 26 Patienten (92,9 %) vor. UE in der Kategorie Untersuchungen kamen bei 27 (96,4 %) der Patienten vor. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen hatten 27 (96,4 %) der Patienten. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen kamen bei 22 (78,6 %), Erkrankungen des Nervensystems bei 16 (57,1 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei 23 (82,1 %) und

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei 15 (53,6 %) der Patienten vor (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhö*	28	2 (7,1)	2 (7,7)	0 (0,00)	0 (0,00)
Untersuchungen					
Alanin-Aminotransferase erhöht*	28	2 (7,1)	2 (7,7)	0 (0,00)	0 (0,00)
Hypokaliämie	28	3 (10,7)	3 (11,5)	0 (0,00)	0 (0,00)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Schmerzen in den Extremitäten	28	2 (7,1)	1 (3,8)	1 (100)	0 (0,00)
Gefäßerkrankungen					
Hämatom	28	3 (10,7)	2 (7,7)	1 (100)	0 (0,00)

* UE von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht separat erfasst und daher entsprechend markiert.

Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PL: Progeroide Laminopathien; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (11)

In ProLon1 kamen schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mehr als 5 % der Patienten in Form von Diarrhö, im Rahmen von Untersuchungen, als Schmerzen in den Extremitäten oder Hämatom vor (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in ProLon1 nach 24 Monaten Behandlung

ProLon1, SP	**Lonafarnib**				
	N	**Gesamt (N = 28)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 26)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)	**PL (N = 1)** n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	28	2 (7,1)	2 (7,7)	0 (0,00)	0 (0,00)
Zerebrale Ischämie	28	2 (7,1)	2 (7,7)	0 (0,00)	0 (0,00)

Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PL: Progeroide Laminopathien; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegende UE

Quelle: (11)

In ProLon1 traten schwerwiegende UE bei mindestens 5 % der Patienten bei zwei Patienten auf. Beide Patienten hatten eine zerebrale Ischämie (Tabelle 4-62).

Bei keinem Patienten in ProLon1 trat ein UE auf, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte. Bei zwei Patienten traten UE auf, die zu Dosismodifikationen führten. Diese betrafen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, abdominale Schmerzen, Erbrechen), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Ödeme), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems), Psychiatrische Erkrankungen (Depression) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Ausschlag) (11).

Tabelle 4-63: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche wegen UE und Todesfälle sowie UE nach Schweregrad“ aus ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung

ProLon2, SP	**Lonafarnib**			
	N	**Gesamt (N = 35)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 34)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)
UE	35	34 (97,1)	33 (97,1)	1 (100)
UE Grad 3	35	7 (20,0)	7 (20,6)	0 (0,00)

ProLon2, SP	Lonafarnib			
	N	Gesamt (N = 35) n (%)	Klassisches HGPS (N = 34) n (%)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1) n (%)
UE Grad 4	35	2 (5,7)	2 (5,9)	0 (0,00)
UE Grad 5	35	4 (11,4)	3 (8,8)	1 (100)
UE Grad ≥ 3	35	13 (37,1)	12 (35,3)	1 (100)
SUE	35	12 (34,3)	11 (32,4)	1 (100)
Therapieabbruch aufgrund von UE	35	3 (8,6)	3 (8,8)	0 (0,00)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden in der Studie nicht separat erfasst und werden daher in den nachfolgenden Ergebnistabellen entsprechend markiert.

Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; PL: Progeroide Laminopathien; SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (11)

In ProLon2 kam es bei 34 von 35 Patienten (97,1 %) zu mindestens einem UE, 12 Patienten (34,3 %) hatten mindestens ein SUE. Vier Patienten verstarben, drei davon an Herzerkrankungen, der vierte Todesfall wurde nicht näher spezifiziert. Drei der verstorbenen Patienten hatten klassisches HGPS. Die Todesfälle wurden als nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehend bewertet. Einer der verstorbenen Patienten hatte nicht-klassisches HGPS. Der Todesfall wurde als unwahrscheinlich mit der Behandlung mit Lonafarnib in Zusammenhang stehend bewertet (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung

ProLon2, SP	Lonafarnib			
	N	Gesamt (N = 35) n (%)	Klassisches HGPS (N = 34) n (%)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1) n (%)
Herzerkrankungen	35	5 (14,3)	4 (11,8)	1 (100)

ProLon2, SP	**Lonafarnib**			
	N	**Gesamt (N = 35)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 34)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)
Augenerkrankungen*	35	5 (14,3)	4 (11,8)	1 (100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35	33 (94,3)	32 (94,1)	1 (100)
Erbrechen*	35	33 (94,3)	32 (94,1)	1 (100)
Diarrhö*	35	25 (71,4)	24 (70,6)	1 (100)
Übelkeit*	35	14 (40,0)	13 (38,2)	1 (100)
Abdominale Schmerzen	35	9 (25,7)	9 (26,5)	0 (0,00)
Schmerzen Oberbauch	35	5 (14,3)	4 (11,8)	1 (100)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35	20 (57,1)	19 (55,9)	1 (100)
Fatigue	35	14 (40,0)	13 (38,2)	1 (100)
Unbewertbares Ereignis	35	11 (31,4)	10 (29,4)	1 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35	25 (71,4)	24 (70,6)	1 (100)
Infektion der oberen Atemwege	35	14 (40,0)	13 (38,2)	1 (100)
Pneumonie	35	5 (14,3)	4 (11,8)	1 (100)
Virale Infektion	35	5 (14,3)	5 (14,7)	0 (0,00)
Abdominelle Infektion	35	4 (11,4)	4 (11,8)	0 (0,00)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35	4 (11,4)	4 (11,8)	0 (0,00)

ProLon2, SP	**Lonafarnib**			
	N	**Gesamt (N = 35)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 34)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)
Untersuchungen	35	12 (34,3)	12 (35,3)	0 (0,00)
Gewicht erniedrigt	35	9 (25,7)	9 (26,5)	0 (0,00)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35	22 (62,9)	21 (61,8)	1 (100)
Appetit vermindert	35	19 (54,3)	18 (52,9)	1 (100)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35	8 (22,9)	7 (20,6)	1 (100)
Schmerzen in den Extremitäten	35	5 (14,3)	4 (11,8)	1 (100)
Arthralgie	35	4 (11,4)	3 (8,8)	1 (100)
Erkrankungen des Nervensystems	35	20 (57,1)	19 (55,9)	1 (100)
Kopfschmerzen	35	19 (54,3)	18 (52,9)	1 (100)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35	12 (34,3)	11 (32,4)	1 (100)
Husten	35	7 (20,0)	6 (17,6)	1 (100)
Nasenbluten	35	5 (14,3)	4 (11,8)	1 (100)

* UE von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht separat erfasst und daher entsprechend markiert.

Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PL: Progeroide Laminopathien; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SP: Sicherheitspopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (12)

In ProLon2 waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 33, 94,3 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (n = 20, 57,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n = 25, 71,4 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (n = 22, 62,9 %) und Erkrankungen des Nervensystems (n = 20, 57,1 %) die am häufigsten dokumentierten UE bei mindestens 10 % der Patienten (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung

ProLon2, SP	**Lonafarnib**			
	N	**Gesamt (N = 35)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 34)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35	33 (94,3)	32 (94,1)	1 (100)
Erbrechen*	35	33 (94,3)	32 (94,1)	1 (100)
Diarrhö*	35	25 (71,4)	24 (70,6)	1 (100)
Übelkeit*	35	14 (40,0)	13 (38,2)	1 (100)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35	20 (57,1)	19 (55,9)	1 (100)
Fatigue	35	14 (40,0)	13 (38,2)	1 (100)
Unbewertbares Ereignis	35	11 (31,4)	10 (29,4)	1 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35	25 (71,4)	24 (70,6)	1 (100)
Infektion der oberen Atemwege	35	14 (40,0)	13 (38,2)	1 (100)
Untersuchungen	35	12 (34,3)	12 (35,3)	0 (0,00)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35	22 (62,9)	21 (61,8)	1 (100)
Appetit vermindert	35	19 (54,3)	18 (52,9)	1 (100)
Erkrankungen des Nervensystems	35	20 (57,1)	19 (55,9)	1 (100)
Kopfschmerzen	35	19 (54,3)	18 (52,9)	1 (100)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35	12 (34,3)	11 (32,4)	1 (100)

ProLon2, SP	Lonafarnib			
	N	**Gesamt (N = 35)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 34)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)
* UE von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht separat erfasst und daher entsprechend markiert. Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PL: Progeroide Laminopathien; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SP: Sicherheitspopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (12)				

In ProLon2 waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 33, 94,3 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (n = 20, 57,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n = 25, 71,4 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (n = 22, 62,9 %) und Erkrankungen des Nervensystems (n = 20, 57,1 %) die am häufigsten dokumentierten UE bei mindestens 10 % der Patienten (Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung

ProLon2, SP	Lonafarnib			
	N	**Gesamt (N = 35)** n (%)	**Klassisches HGPS (N = 34)** n (%)	**Nicht-klassisches HGPS (N = 1)** n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhö*	35	2 (5,7)	2 (5,9)	0 (0,00)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Pneumonie	35	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (100)
Erkrankungen des Nervensystems				
Zerebrale Ischämie	35	2 (5,7)	2 (5,9)	0 (0,00)
* UE von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht separat erfasst und daher entsprechend markiert.				

ProLon2, SP	Lonafarnib			
	N	Gesamt (N = 35) n (%)	Klassisches HGPS (N = 34) n (%)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1) n (%)
Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PL: Progeroide Laminopathien; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SP: Sicherheitspopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (12)				

In ProLon2 traten schwere UE bei mehr als 5 % der Patienten in Form von Diarrhö, Pneumonie und zerebraler Ischämie auf (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Schwerwiegende UE (SUE) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in ProLon2 nach 36 Monaten Behandlung

ProLon2, SP	Lonafarnib			
	N	Gesamt (N = 35) n (%)	Klassisches HGPS (N = 34) n (%)	Nicht-klassisches HGPS (N = 1) n (%)
Herzerkrankungen	35	4 (11,4)	4 (11,8)	0 (0,00)
Myokardinfarkt	35	3 (8,6)	3 (8,8)	0 (0,00)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35	3 (8,6)	2 (5,9)	1 (100)
Pneumonie	35	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (100)
Erkrankungen des Nervensystems	35	2 (5,7)	2 (5,9)	0 (0,00)
Zerebrale Ischämie	35	2 (5,7)	2 (5,9)	0 (0,00)
Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PL: Progeroide Laminopathien; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (12)				

Schwerwiegende UE bei mindestens 5 % der Patienten waren in dieser Studie häufiger als in ProLon1 und traten insgesamt neun Mal auf. Darunter waren Myokardinfarkte (n = 3), Pneumonien (n = 2) und zerebrale Ischämien (n = 2) (Tabelle 4-67).

Es gab in ProLon2 keine SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten UND mindestens 10 Patienten vorkamen (12).

Bei drei Patienten in ProLon2 traten UE auf, die zum Abbruch der Studienbehandlung führte (Tabelle 4-63).

In ProLon1 und ProLon2 war die Lonafarnib-Monotherapie nach einer Behandlungsdauer von bis zu ca. drei Jahren allgemein sicher und gut verträglich. Die Mehrheit der Patienten (n = 62; 98,4 %) berichtete über mindestens ein UE im Verlauf der Studie. Insgesamt war die Art der berichteten UE im Allgemeinen mit unterstützenden Maßnahmen behandelbar.

Zu den am häufigsten dokumentierten UE zählten gastrointestinale Erkrankungen, erhöhte Leberenzymwerte, Müdigkeit, Kopfschmerzen und verminderter Appetit. Schwere und schwerwiegende UE traten seltener auf. Todesfälle aufgrund von UE kamen ebenfalls selten vor. In ProLon1 starb ein Patient an den Folgen eines Schlaganfalls, einer häufigen Todesursache bei HGPS (3). In ProLon2 wurden vier Todesfälle dokumentiert, die als nicht in Zusammenhang stehend mit der Lonafarnib-Behandlung eingestuft wurden. Drei der vier Fälle ließen sich auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückführen, die häufigste Todesursache bei Patienten mit HGPS. Drei Patienten aus ProLon2 brachen die Studie aufgrund von UE ab, in ProLon1 kam es zu keinem Studienabbruch aufgrund von UE.

4.4.2.7 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sind die Kohortenstudie sowie die einarmigen Interventionsstudien ProLon1 und ProLon2 dargestellt worden. Nachfolgend wird die Aussagekraft der Studien für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit (interne Validität) und der Alltagsnähe (externe Validität) dargestellt.

Interne Validität

Das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Kohortenstudie ist niedrig, da alle Kriterien des G-BA für einen historischen Vergleich erfüllt sind. Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen Mortalität und Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).

Für ProLon1 und ProLon2 ist das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene hoch, da es sich um einarmige, offene Interventionsstudien handelt.

Externe Validität

Die Studienpopulationen der ProLon1 und ProLon2 Studiengruppen und der Kohortenstudie sind nach Maßgabe der allgemeinen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar (siehe 4.4.2.4).

Statistische Signifikanz

Für die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte der Endpunktkategorie Mortalität wird das präspezifizierte, zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % in der Haupt-Analysepopulation CITT1_2 deutlich unterschritten, sowohl bei Zensierung nach drei Jahren als auch zum letzten bekannten Lebensalter.

Klinische Relevanz

Die Wirksamkeitseffekte des primären Endpunkts „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)“ aus der Kohortenstudie sind klinisch relevant. Die Effektschätzer zur Mortalität sind statistisch signifikant und die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den Studien ProLon1 und ProLon2 sind weit von den Schätzern der Nullhypothese entfernt.

Datenqualität

Zur Sicherstellung der Datenqualität wurden die Studien in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis (GCP) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki geplant und durchgeführt (11, 12).

Interne Konsistenz

Die interne Konsistenz ist aufgrund der gleichgerichteten Ergebnisse für die Mortalitäts- und Sicherheitsendpunkte gegeben.

Aussagesicherheit

Die pivotale Kohortenstudie entspricht dem Evidenzgrad der Stufe III und hat ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studie liefert Ergebnisse zu dem patientenrelevanten Endpunkt Mortalität, dem aufgrund der pädiatrischen Patientenpopulation und des deterministischen Krankheitsverlaufs eine prioritäre Rolle zukommt. Die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist aufgrund des methodisch hochwertig durchgeführten historischen Vergleichs, der sämtliche Kriterien des G-BA für einen historischen Vergleich erfüllt, als „hoch“ einzustufen. Die Kohortenstudie und die zwei wie geplant abgeschlossenen einarmigen Phase 2 Studien (ProLon1 und ProLon2) erfüllen, der Systematik zur Ableitung von Aussagesicherheiten der „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG folgend, die Anforderungen für die Kategorie „**Anhaltspunkt**“ der Aussagesicherheit.

Die supportiven Studien ProLon1 und ProLon2 entsprechen dem Evidenzgrad Stufe IV und haben ein hohes Verzerrungspotenzial.

Lonafarnib wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Vor diesem Hintergrund basiert die Bewertung auf den statistisch signifikanten Ergebnissen der Kohortenstudie mit historischem Vergleich und liefert die für diese Indikation bestmögliche qualitative Ergebnissicherheit in der Endpunktkategorie Mortalität zugunsten von Lonafarnib und wird unterstützt durch die Ergebnisse der beiden Phase 2 Studien (ProLon1 und ProLon2) in der Endpunktkategorie Sicherheit. Das Ausmaß der Effektstärke wird aufgrund des deutlich unterschrittenen Schwellenwerts von 0,85 für die

Gesamtmortalität als „**erheblich**“ eingestuft, da sämtliche Konfidenzintervalle für die Endpunktkategorie Mortalität vollständig unterhalb des Schwellenwerts liegen (15).

4.4.2.8 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Tabelle 4-68 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lonafarnib relevanten Ergebnisse der Analyse der drei Studien. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität und Sicherheit.

Tabelle 4-68: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lonafarnib für die Behandlung von Patienten ab 12 Monaten mit HGPS und PL

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität[a]			↑↑
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach drei Jahren	HR: 0,17 [0,06; 0,48] p = 0,0008	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter	HR: 0,23 [0,12; 0,45] p < 0,0001	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.08.2021)			↑↑
Kohortenstudie, adjustiert nach Alter bei Behandlungs-beginn, Zensierung nach drei Jahren	HR: 0,28 [0,15; 0,52] p = 0,0117	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Kohortenstudie, adjustiert nach Alter bei Behandlungs-beginn, Zensierung nach drei Jahren	Differenz in RMST: 0,47 [0,20; 0,73] p = 0,0005	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019)			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach drei Jahren	RR: 0,21 [0,08; 0,54] p =0,0002	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter	RR: 0,44 [0,29; 0,67] p < 0,0001	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit)			↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung nach drei Jahren	RR: 0,24 [0,09; 0,64] p = 0,0041	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Kohortenstudie, CITT1_2, Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter	RR: 0,44 [0,26; 0,74] p = 0,0021	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**	↑↑
Morbidität			↔
Sicherheit			↔

a: Ergebnisse der Endpunktkategorie Mortalität beziehen sich auf die Haupt-Analysepopulation der Kohortenstudie (Datenschnitt 01.06.2019: N = 143; supportiv: Datenschnitt 01.08.2021: N = 144).

Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)

Abkürzungen: CITT1_2: Haupt-Analysepopulation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RMST: Restricted Mean Survival Time; RR: relatives Risiko

Die Kohortenstudie zeigte nachhaltige, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Lonafarnib im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe aus einer historischen Kohorte in der Nutzenkategorie Mortalität. Diesen vorteilhaften Effekten stehen keine relevanten nachteiligen Effekte in der Kategorie Sicherheit entgegen.

Unter einer Behandlung mit Lonafarnib konnte das Überleben von Patienten mit HGPS oder PL signifikant um bis zu durchschnittlich 4,3 Jahre verlängert werden.

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (16).“

In der Gesamtschau ergibt sich für Lonafarnib für Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit HGPS oder PL ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Personen ab 12 Monaten mit HGPS oder PL	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (9) (s. Abschnitt 4.2.1).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.
2. 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.
3. Coppedè 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/.
4. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. In: GeneReviews®[Internet]: University of Washington, Seattle; 2019.
5. 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/.
6. EigerBio Europe Ltd. Fachinformation Lonafarnib (Zokinvy); 2022 [Stand: 18.07.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards; 2021 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.

8. European Medicines Agency. 4th CHMP List of Outstanding Issues: Zokinvy, lonafarnib; Procedure No. EMEA/H/C/005271/0000; 4.5.2022.
9. 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.
10. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. An Observational Cohort Survival Study: Results from a Pooled Analysis of Lonafarnib Treatment in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Survival Analysis Report; 2020.
11. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. An Open Label Dose Adjusted Phase II Trial of the Oral Farnesyltransferase Inhibitor (FTI) Lonafarnib (SCH66336) for Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) and Progeroid Laminopathies: Study Number: 07-01-0007 (Boston Children's Hospital); P05009 (SPRI); 2020.
12. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. An Open Label Phase II Trial of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafarnib (SCH66336) for Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Progeroid Laminopathies: Study 09-06-0298; 2020.
13. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. Protocol Version 14: An open label phase II trial of zoledronic acid, pravastatin and lonafarnib; Study 09-06-0298; 2017.
14. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. Protocol Version 8.0: An Open Label Dose Adjusted Phase II Trial of the Oral Farnesyltransferase Inhibitor (FTI) Lonafarnib (SCH66336) for Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) and Progeroid Laminopathies; Study 07-01-0007; 2009.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden; 2022 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Gordon LB, Massaro J, D'Agostino RB, Campbell SE, Brazier J, Brown WT et al. Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome.

Circulation 2014; 130(1):27–34. Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795390/.

20. 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/.
21. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. Statistical Analysis Plan: An Observational Cohort Survival Study: Results from a Pooled Analysis of Lonafarnib Treatment in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome; 2019.
22. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. Statistical Analysis Plan for Protocol 07-01-0007: An open label dose adjusted phase II trial of the oral farnesyltransferase inhibitor (FTI) lonafarnib (SCH66336) for patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) and progeroid laminopathies; Version: 2.2; 2020.
23. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. Statistical Analysis Plan for Protocol 09-06-0298: An open label phase II trial of zoledronic acid, pravastatin, and lonafarnib; Version 2.1 Confidential; 2020.
24. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Internist (Berl) 2008; 49(6):688–93. Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511988/.
25. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3):361–6. Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14998794/.
26. European Medicines Agency. ICH Topic E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials; 2001 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cerliponase alfa (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2): Tragende Gründe zum Beschluss; 2017 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4721/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_TrG.pdf.
28. European Medicines Agency. Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and a waiver: EMEA-002516-PIP01-18; 2019 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-002516-pip01-18.
29. ClinicalTrials.gov. Phase II Trial of Lonafarnib (a Farnesyltransferase Inhibitor) for Progeria [NCT00425607]; 2007 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425607?term=NCT00425607&draw=2&rank=1
.

30. Gerhard-Herman M, Smoot LB, Wake N, Kieran MW, Kleinman ME, Miller DT et al. Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Hypertension 2012; 59(1):92–7. Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22083160/.
31. ClinicalTrials.gov. Study of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafarnib for Patients With Progeria [NCT00916747]; 2009 [Stand: 01.08.2022]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00916747?term=NCT00916747&draw=2&rank=1
.
32. Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, D'Agostino RB, Shappell H, Gerhard-Herman M et al. Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Circulation 2016; 134(2):114–25. Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400896/.
33. Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, Neuberg DS, Giobbie-Hurder A, Gerhard-Herman M et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(41):16666–71. Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012407/.
34. European Medicines Agency. CHMP day 90 list of questions: Zokinvy lonafarnib; Procedure No. EMEA/H/C/005271/0000; 2020.
35. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy; 2019.
36. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. An Open Label Dose Adjusted Phase II Trial of the Oral Farnesyltransferase Inhibitor (FTI) Lonafarnib (SCH66336) for Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) and Progeroid Laminopathies: Study 07-01-0007; Tables, listings and figures; 2020.
37. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. An Open Label Phase II Trial of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafarnib (SCH66336) for Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Progeroid Laminopathies: Study 09-06-0298; Tables, listings and figures; 2020.
38. 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/.
39. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. An Observational Cohort Survival Study: Results from a Pooled Analysis of Lonafarnib Treatment in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Survival Analysis Report; Tables, listings and figures; 2020.
40. Eiger BioPharmaceuticals, Inc. Statistische Analysen; 2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle (Tabelle 4-70, Tabelle 4-71, Tabelle 4-72) inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss (Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20).

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Kohortenstudie nach STROBE

Item[a]	STROBE
Titel und Zusammenfassung	
1	**Titel:** An Observational Cohort Survival Study: Results from a Pooled Analysis of Lonafarnib Treatment in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome **Zusammenfassung der Studie inkl. Ergebnisse:** Ziel der Kohortenstudie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Lonafarnib (Monotherapie) und der Senkung der Mortalitätsrate bei Patienten mit HGPS. Dazu wurden retrospektiv Mortalitätsdaten erfasst. Patienten der beiden klinischen Studien ProLon1 (07-01-0007) und ProLon2 (09-06-0298, Gruppe 2) wurden mit Daten von unbehandelten Patienten einer historischen Kohorte des Progeria Research Foundation International Progeria Registers verglichen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019), sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) und die Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit). In der Studie konnte für Patienten mit HGPS und PL eine bedeutsame und statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden. Die Lebensspanne der HGPS Patienten hat sich im Vergleich zu nicht behandelten Patienten um durchschnittlich 2,773 Jahre verlängert.
Einleitung	
2	**Wissenschaftlicher Hintergrund:** Das HGPS ist eine autosomal-dominante, sehr seltene, nicht heilbare und im frühen Alter tödlich verlaufende genetische Erkrankung. Postnatal zeigen sich phänotypische Anzeichen vorzeitiger Alterung mehrerer Organe und Gewebe. Für das HGPS gibt es keine kausale Therapie. Die Behandlung erfolgt ausschließlich symptomatisch (1, 2) HGPS ist mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden. Ohne Progerin-spezifische 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 (2). **Rationale zum Studiendesign:** Erhebung der Mortalität anhand der Patientendaten aus den beiden klinischen Studien ProLon1 und ProLon2, die mit einer historischen Kohorte aus 196 unbehandelten Patienten verglichen wurden. Die Zuordnung erfolgte nach Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes.
3	**Primäres Studienziel:** Bewertung des Zusammenhangs zwischen einer Lonafarnib-Monotherapie und einer Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit HGPS in einer kombinierten Analyse der Studienpopulationen von ProLon1 und ProLon2. **Sekundäre Studienziele:** Bewertung des Zusammenhangs zwischen einer Lonafarnib-Monotherapie und der Reduktion der Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) in einer kombinierten Analyse der Studienpopulationen von ProLon1 und ProLon2. Bewertung des Zusammenhangs zwischen einer Lonafarnib-Monotherapie und der Reduktion der Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit), in einer kombinierten Analyse der Studienpopulationen von ProLon1 und ProLon2. **Hypothesen:** Keine Angaben

Item[a]	STROBE
Methoden	
Studiendesign	
4	*Kohortenstudie:* Mit Lonafarnib (Monotherapie) behandelte Patienten der Studien ProLon1 und ProLon2 wurden mit Patienten einer historischen Kohorte unbehandelter Patienten gematcht.
Rahmen (Setting)	
5	**Studienorte:** Statistische Analysen: San Diego, CA (USA) Datenmanagement: Berwyn, PA (USA) **Studienbeginn:** 07.05.2007 – laufend **Cut-Off-Datum:** 01.06.2019
Studienteilnehmer	
6	**Einschlusskriterien für die historische Kohorte:** • Patienten mussten durch die Progeria Research Foundation (PRF) identifiziert worden sein und durften keine vorherige Behandlung mit Lonafarnib aufweisen • Klinische und/oder genetische Diagnose des HGPS • Verfügbare Daten zu Geburts- und Todesdatum • Wenn eines der zuvor genannten fehlte: Sterbealter oder bekannter Lebensstatus am 01.01.2018 **Einschlusskriterien für behandelte Patienten:** • Patienten mussten in ProLon1 oder in ProLon2 eingeschlossen worden sein. **Ausschlusskriterien:** • Patienten mit nicht-Progerin-produzierenden Laminopathien **Paarbildung (Matching):** Vor der Durchführung von Analysen, bei denen in ProLon1 und ProLon2 behandelte Patienten mit unbehandelten Patienten verglichen wurden, wurde jeder behandelte Patient zunächst mit einem unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes gepaart, um ein mögliches Confounding zu kontrollieren. Die Matching-Methodik entsprach den zentralen Kriterien des G-BA für einen historischen Vergleich, die aufgrund der *per se* geringen Ergebnissicherheit erfüllt sein müssen (3). • „Vollständigkeit der Informationen“: Die Ausgangsmerkmale aller gematchten Patienten lagen vor. • „Möglichst gleiche Erfassungsmethode der zugrundeliegenden Daten“: Die Erfassungsmethoden sind aufgrund ihrer Objektivität als gleich zu betrachten. • „Repräsentativität und Selektion der möglichen Kontrollen“: Verschiedene Analysepopulationen und Matching-Methoden unterstützen die Ergebnisse. Die Paarbildung erfolgte nach den a priori festgelegten Kriterien Alter, Geschlecht und Kontinent. • „Hinreichende Übereinstimmung der Charakteristika der betrachteten Studienpopulationen“: Die Studienpopulationen der behandelten und unbehandelten Patienten sind sich hinsichtlich Geschlechterverteilung und Herkunftskontinent sehr ähnlich. Gemäß primärer Matching-Methode (Random Untreated) wurden die ungepaarten behandelten Patienten nach Alter bei Therapiebeginn sortiert. Nach Identifizierung aller unbehandelter Patienten, die dem Geschlecht und Kontinent des behandelten Patienten entsprachen und zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lebten, wurde einer dieser unbehandelten Patienten dem behandelten Patienten zufällig zugeteilt. Für die zufällige Zuordnung wurde jedem unbehandelten Patienten eine

Item[a]	STROBE
	Zufallszahl zwischen 0 und 1 zugewiesen und der Patient mit dem niedrigsten Zahlenwert als Match für den behandelten Patienten ausgewählt. Diese Matching-Methode wurde für alle ITT und CITT Analysepopulationen angewendet. Das Matching erfolgte für jede Analysepopulation neu. War eine Paarbildung nach Geschlecht und Kontinent nicht möglich, wurde nur nach Geschlecht gepaart. Außerdem wurden die folgenden vier Proxies, die sich als Surrogatmarker für die allgemeine Gesundheitsversorgung am besten eigneten, als Variablen in Kombination mit dem Geschlecht, herangezogen: • Sterblichkeitsrate für Patienten unter 5 Jahren • Lebenserwartung • Aktuelle Gesundheitsausgaben pro Kopf • Aktuelle Gesundheitsausgaben in Prozent des Bruttoinlandsprodukts (BIP) Diese Variablen wurden ausgewählt, weil sie die besten verfügbaren Surrogatmarker für die allgemeine Gesundheitsversorgung für alle Länder darstellen, die durch behandelte und unbehandelte Patienten vertreten sind. Die verwendeten Daten werden aus einer einzigen Quelle zusammengestellt, die eine homogene Methodik für die Datenerhebung anwendet, um zuverlässige Ländervergleiche zu gewährleisten. Alternative Matching-Methoden waren die fünf Tipping Point Matching-Methoden zum fixen 50., 75. und 100. Perzentil sowie zufällig im oberen 50. Perzentil der unbehandelten Patienten und zum ungünstigsten Match (least favorable). Die Methoden wurden gezielt so gestaltet, dass sie gegen Lonafarnib verzerrt waren, um die Robustheit der Überlebensanalysen in Bezug auf die Auswahl der passenden unbehandelten Patienten zu untersuchen. **Methoden der Auswahl und Follow-Up:** • Die PRF stellte die historische Kohorte über Daten aus der PRF interne Patientendatenbank und dem internationalen PRF Register zusammen. • Patientenidentifikation für die Datenbank und das Register über: o Fallstudien von W. Ted Brown, MD oder Dr. Leslie Gordon o die Sunshine Foundation o Websuchen nach Zeitungsartikeln und öffentlichen Datenbanken (z.B. legacy.com) o PubMed Suche nach veröffentlichten Fallstudien o einen Arzt, der Informationen über mögliche HGPS-Fälle an die PRF oder Dr. Leslie Gordon weiterleitet • Follow-Up: Nicht zutreffend (Studie laufend)
Variablen	
7	**Zielgrößen:** Keine Angaben **Expositionen:** Keine Angaben **Prädiktoren:** Keine Angaben **Mögliche Confounder:** Vor der Durchführung von Analysen, bei denen in ProLon1 und ProLon2 behandelte Patienten mit unbehandelten Patienten verglichen wurden, wurde jeder behandelte Patient zunächst mit einem unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes gepaart, um ein mögliches Confounding zu kontrollieren. **Effektmodifikationen:** Keine Angaben

Item[a]	STROBE
	Diagnosekriterien: Keine Angaben
Datenquelle/Messmethoden	
8	**Datenquellen:** ProLon1 und ProLon2 sowie Patienten einer historischen Kohorte (siehe Punkt 6)
Bias	
9	**Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:** • Bei den Einschlusskriterien war das einzige Kriterium, das sich zwischen der Behandlungs- und der Kontrollkohorte unterschied, der bekannte Mutationsstatus. Der Mutationsstatus war bei 100 % der behandelten Kohorte und bei 43,7 % der zeitgleichen Natural-History-Kohorte bekannt. Es wurde eine Überlebensanalyse durchgeführt, um den Effekt des Mutationsstatus auf das behandlungsbedingte Überleben zu vergleichen. Das Ergebnis zeigte, dass der Mutationsstatus keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte. Dieser Unterschied führte in den Einschlusskriterien zwischen ProLon1/ProLon2 und der historischen Kohorte nicht zu einem *Population Bias*. • Aufgrund der Tatsache, dass HGPS 1 von 20 Millionen lebende Menschen betrifft, unabhängig von Ethnie, Herkunft, Geschlecht und Demografie, war die Wahrscheinlichkeit einer *Verzerrung in der behandelten Kohorte* sehr gering. • Über 50 % der weltweit bekannten HGPS-Patienten konnten in die Lonafarnib-Studien eingeschlossen werden. Obwohl es keine Möglichkeit gibt, den Schweregrad der Krankheit einem Kind mit HGPS zuzuordnen, ergibt sich durch den Einschluss von über 50 % der derzeit bekannten weltweiten Krankheitspopulation in die Lonafarnib-Studien eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die behandelten Patienten das Spektrum der Krankheitsschwere repräsentieren. • In den Studien wurden Maßnahmen ergriffen, damit die wirtschaftlichen Möglichkeiten eines Einzelnen und andere logistische Hindernisse keine Verzerrung in der behandelten Kohorte verursachten. Die PRF bezahlte alle studienbezogenen Ausgaben, einschließlich aller Flüge und Unterkünfte während des Besuchs im Boston Children's Hospital. Alle unterstützenden Medikamente wurden durch das Boston Children's Hospital ohne Kosten für die Familie zur Verfügung gestellt. Dadurch, dass die finanziellen Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie gleich waren, wurde jede *Verzerrung, die mit den wirtschaftlichen Möglichkeiten einer Person verbunden sein könnte*, beseitigt. Zusätzlich minimierte die PRF logistische Hindernisse für die Studienteilnahme, indem sie Übersetzer zur Verfügung stellte, die Beschaffung von Reisepässen erleichterte, Reisevorbereitungen traf usw. • Zu dem Zeitpunkt, als die Patienten für ProLon1 und ProLon2 eingeschlossen wurden, wurde allen bekannten lebenden Patienten mit HGPS die Möglichkeit zur Teilnahme angeboten. Da allen bekannten Patienten die gleiche Möglichkeit geboten wurde und die Ausschlusskriterien für ProLon1 und ProLon2 nicht eingeschränkt waren, konnten Patienten, die das Spektrum der Krankheitsschwere repräsentierten, teilnehmen; daher wurde jede *systematische Verzerrung in Verbindung mit einer potenziell gesünderen behandelten Kohorte* minimiert. • Von allen Patienten, denen die Möglichkeit gegeben wurde, an der Studie teilzunehmen, lehnten nur zwei aufgrund der Strapazen der Reise und ihres schlechten Gesundheitszustands ab. Auch dies unterstützt die Wahrscheinlichkeit, dass die eingeschlossenen Patienten ein breites Spektrum des Krankheitsverlaufs repräsentieren. Die beiden Patienten, die nicht reisen konnten, aus dem Matching-Pool der im Jahr 1991 oder später geborenen Patienten entfernt, der für die Wirksamkeitsanalysen verwendet wurde.

Item[a]	STROBE
	• Das Alter ist die einzige bekannte prognostische Variable zur Vorhersage des Überlebens. Es gab keine Altersbeschränkungen, die den Einschluss in ProLon1 oder ProLon2 beeinflussten. Angesichts einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 14,5 Jahren dient das breite Altersspektrum der in ProLon1 und ProLon2 eingeschlossenen Patienten dazu, die Möglichkeit einer *Verzerrung im Zusammenhang mit dem Alter*, in dem die Behandlung begonnen wurde, auszuschließen. • Es gibt keinen Behandlungsstandard für HGPS und keine medikamentösen Behandlungsrichtlinien, die ein evidenzbasiertes Behandlungsschema für Kinder mit HGPS unterstützen. Trotz des allgemeinen medizinischen Fortschritts im Laufe der Zeit bleibt die Überlebensrate für Patienten, die vor 1991 und nach 1991 geboren wurden, unverändert. • *Zufällige Auswahl der unbehandelten Patienten*, die in wichtigen Aspekten wie Alter, Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes mit der behandelten Kohorte übereinstimmten, minimierte/eliminierte darüber hinaus mögliche Verzerrungen (bekannte und unbekannte). • Es ist unwahrscheinlich, dass die beobachteten Ergebnisse durch die Einbringung einer potenziellen Verzerrung aufgrund des starken Ungleichgewichts in der Sterblichkeit zwischen den behandelten und unbehandelten Patienten beeinflusst wurden. Darüber hinaus geben die interne Konsistenz und die Robustheit der Ergebnisse die Zuversicht, dass es eine geringe Wahrscheinlichkeit einer bedeutsamen Veränderung aufgrund von *Verzerrungen des beobachteten Überlebensvorteils* im Zusammenhang mit der Lonafarnib-Behandlung gegeben hat.
Studiengröße	
10	**Darstellung der Festlegung der Studiengröße:** In ProLon1 und ProLon2 wurde der Endpunkt Gesamtüberleben nicht erhoben; die Studien waren dafür nicht gepowert. In ProLon1 und ProLon2 begannen 27 bzw. 35 Patienten eine Lonafarnib-Monotherapie, so dass in der kombinierten Analyse insgesamt 62 behandelte Patienten waren. Die Anzahl der unbehandelten Patienten in der gesamten historischen Gesamtkohorte betrug 196. Innerhalb der unbehandelten Patienten in der historischen Kohorte waren 81 Patienten im Jahr 1991 oder später geboren. Zwei Patienten, die zu krank zum Reisen waren, wurden ausgeschlossen.
Quantitative Variablen	
11	Nicht zutreffend
Statistische Methoden	
12	**Alle statistischen Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:** **Statistische Notation und Darstellung:** Für deskriptive statistische Zusammenfassungen wurden der Stichprobenumfang (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Quartile, Minimum (Min) und Maximum (Max) für kontinuierliche Variablen berechnet. Für kategorische Variablen (z. B. Geschlecht) wurden die Häufigkeit und der Prozentsatz in jeder Kategorie angegeben. Follow-Up Auswertungen fanden drei Jahre nach Behandlungsbeginn oder nach letztem bekannten Patientenalter statt. **Multiplizität:** Es wurden keine Anpassungen für die Multiplizität vorgenommen. **Umgang mit fehlenden Daten:** Es wurde eine Imputation von unvollständigen Geburts- und Todesdaten durchgeführt. Wenn das Jahr des Datums nicht fehlte, wurden fehlende Monate auf den Monat Januar und fehlende Tage auf den 1. Tag des Monats gesetzt. **Zensierung unbehandelter Patienten:**

Item[a]	STROBE
	Für die Ableitung von Zensierungsstatus und Lebenszeit der Patienten aus der historischen Kohorte wurden folgende Regeln angewendet: 1. Wenn weder das Geburtsdatum noch das Todesdatum fehlten, dann war die Zeit in Jahren (Zeit) = (Todesdatum - Geburtsdatum + 1) / 365,25. Zensierung = 0. 2. Wenn weder das Geburtsdatum noch das Todesdatum fehlten, dann war die Zeit = (Cut-Off Datum - Geburtsdatum + 1) / 365,25. Zensierung = 1. 3. Für die unbehandelten Patienten, bei denen Zensierung = 1: a. Wenn die Zeit nicht fehlte und das Sterbealter nicht fehlte und die Zeit > Sterbealter war, dann: i. Zeit = Sterbealter ii. Zensierung = 0 4. Für die unbehandelten Patienten mit fehlendem Geburts- und/oder Todesdatum wurde Folgendes durchgeführt: a. Wenn Zensierung = 1 und das Geburtsdatum fehlte und das Todesdatum nicht fehlte und das Todesdatum < Cut-Off Datum und Zeit fehlt und Sterbealter nicht fehlte, dann: i. Zeit = Sterbealter ii. Zensierung = 0. b. Wenn Zensierung = 1 und das Geburtsdatum fehlte und das Todesdatum fehlte, dann: i. Wenn das Sterbealter nicht fehlte, dann war die Zeit = Sterbealter, Zensierung = 0. ii. Wenn das letzte bekannte Lebensalter nicht fehlte, dann war Zeit = letztes bekanntes Lebensalter, Zensierung = 1. c. Wenn Zensierung = 1 und das Geburtsdatum nicht fehlte und das Todesdatum fehlte und die Zeit nicht fehlte, dann: i. Wenn Sterbealter nicht fehlte und Sterbealter < Zeit, dann Zeit = Sterbealter, Zensierung = 0. ii. Wenn das letzte bekannte Lebensalter < Zeit, dann Zeit = letztes bekanntes Lebensalter, Zensierung = 1. **Zensierung für gematchte Daten:** <u>Gesamtmortalität, Zensierung nach drei Jahren:</u> Für die Hauptanalyse wurde die maximale Follow-Up-Zeit definiert als bis zu drei Jahre nach Behandlungsbeginn; behandelte und gematchte unbehandelte Patienten wurden drei Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert. Für Patienten mit Ereignissen vor drei Jahren nach Behandlungsbeginn wurde die jeweilige Ereigniszeit verwendet. Patienten mit Ereignissen nach drei Jahren nach Behandlungsbeginn wurde drei Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert. Dies wurde als primäre Zensierungsmethode betrachtet. <u>Gesamtmortalität, Zensierung nach letztem bekanntem Lebensalter, alle Todesfälle berücksichtigt (supportiv):</u> Behandelte und unbehandelte Patienten wurden bei ihrem letzten bekannten Lebensalter zensiert. Für diese Analyse wurden alle Todesfälle berücksichtigt (die maximale Follow-Up-Zeit wurde nicht verwendet). Diese Zensierungsmethode wurde nur für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation (ProLon1 und ProLon2 contemporaneous intention-to-treat) verwendet. **Analyse des primären Endpunkts:** **Überlebensanalyse bei gematchten Daten:**

Item[a]	STROBE
	Alle Analysen in diesem Abschnitt wurden an behandelten und gematchten unbehandelten Patienten in den Analysepopulationen CITT1_2 (Hauptanalyse), CITT1 (Sensitivität), CITT2 (Sensitivität), ITT1_2 (Sensitivität), ITT1 (Sensitivität) und ITT2 (Sensitivität) durchgeführt. Das Überleben wurde in Kaplan-Meier-Kurven über die maximale Follow-Up-Zeit bis zu drei Jahre nach Behandlungsbeginn dargestellt. Es wurden 95 %-KI erstellt sowie stratifizierte Log-Rank-Tests durchgeführt und ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell zum Vergleich der beiden Gruppen verwendet. Follow-Up Auswertungen fanden drei Jahre nach Behandlungsbeginn oder nach letztem bekanntem Patientenalter statt. **Analyse von sekundären Endpunkten:** **Cochran-Mantel-Haenszel-Test für Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019):** Es wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, um die behandelten Patienten mit den gematchten unbehandelten Patienten hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Gesamtmortalität während der Follow-Up Periode von bis zu drei Jahren nach Behandlungsbeginn, adjustiert nach Geschlecht und Kontinent (falls ein Matching nach Kontinent möglich ist), zu vergleichen. **Analysen der Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit):** Die um die Lebenszeit der Patienten adjustierte Inzidenz der Todesfälle wurde berechnet, indem die Anzahl der Todesfälle durch die gesamte Lebenszeit der Patienten jeder Kohorte dividiert wurde: 3. Für ProLon1- und Prolon2-Patienten: Die Lebenszeit der Patienten wurde berechnet von Geburtsdatum bis zur maximalen Follow-Up Zeit bis zu drei Jahren nach Behandlungsbeginn. 4. Für unbehandelten Patienten: Die Lebenszeit der Patienten wurde berechnet von Geburtsdatum bis zum letzten Nachverfolgungsdatum oder bis zum 1. Juni 2019, je nachdem, was früher eintrat. Bei unbehandelten Patienten wurden Todesfälle, die vor dem Mindestalter des Behandlungsbeginns unter den behandelten Patienten aufgetreten waren, ausgeschlossen. Es wurde ein stratifiziertes Poisson-Regressionsmodell verwendet, um die Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit) unter den behandelten und den im Jahr 1991 oder später geborenen unbehandelten Patienten zu analysieren. **Sensitivitätsanalysen:** Für alle Mortalitätsendpunkte wurden für die gematchten Paare bestehend aus behandelten und gematchten unbehandelten Patienten Sensitivitätsanalysen für die Analysepopulationen ITT1_2, CITT1, ITT1, CITT2 und ITT2, durchgeführt. Zusätzlich wurden für den primären Mortalitätsendpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ die folgenden weiteren Sensitivitätsanalysen mit der CITT1_2 Haupt-Analysepopulation durchgeführt (Anhang 4-G): **Proxies für Kontinent** Die folgenden vier Matching-Variablen (Proxies), die sich für die Charakterisierung der allgemeinen Gesundheitsversorgung am besten eigneten, wurden als Ersatz für das Kriterium Kontinent in Kombination mit dem Geschlecht, für die primäre Matching-Methode als Sensitivitätsanalysen herangezogen: • Sterblichkeitsrate für Patienten unter 5 Jahren • Lebenserwartung • Aktuelle Gesundheitsausgaben pro Kopf • Aktuelle Gesundheitsausgaben in Prozent des Bruttoinlandsprodukts (BIP).

Item[a]	STROBE
	Diese Variablen charakterisierten die allgemeine Gesundheitsversorgung der Länder, aus denen behandelte und unbehandelte Patienten stammten, am besten. Die verwendeten Daten wurden aus einer einzigen Quelle, der Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO), zusammengestellt, die eine homogene Methodik für die Datenerhebung anwendet, um zuverlässige Ländervergleiche zu gewährleisten. **Mehrfaches Matchen von Datensätzen für Robustheit** Das 1:1-Matching wurde mehrfach durchgeführt um drei zusätzliche unabhängige gematchte Datensätze zu erhalten. Dazu wurden behandelte Patienten unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes nach primärem Matching-Algorithmus, aber mit verschiedenen zufällig generierten einheitlichen Variablen, zugeordnet (siehe vorherigen Abschnitt „Proxies für Kontinent“). Ein stratifizierter Log-Rank-Test, der Geschlecht und Kontinent (oder Proxy) kontrollierte, wurde durchgeführt um für diese zusätzlichen Datensätze die Robustheit der Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen, die auf den ursprünglichen einheitlichen Zufallsvariablen basierten, zu überprüfen. Diese Analysen basierten ausschließlich auf verfügbaren Daten und es erfolgte keine Imputation von fehlenden Daten für diese Analysen. **Analyse von auditierbaren Patientenakten der historischen Kohorte** Diese Sensitivitätsanalysen wurden für die Mortalitätsendpunkte unter Verwendung der Daten von auditierbaren Patientenakten von 79 von 86 Patienten mit einer Einverständniserklärung (informed consent) durchgeführt. Ziel war der Nachweis, dass die Ergebnisse zu diesen beiden Patientenpopulationen nicht unterschiedlich waren. **Überlebensanalyse ohne Matching** Die Sensitivitätsanalyse ohne Matching wurde für die CITT1_2 Haupt-Analysepopulation durchgeführt. Es wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test unter Verwendung beider Zensierungsmethoden (nach drei Jahren und nach letztem bekanntem Lebensalter) durchgeführt, Kaplan-Meier-Überlebenskurven generiert und 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich gab es eine Cox-Proportional-Hazards-Modell-Analyse: • Analyse stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent o sowohl für die Zensierung nach drei Jahren o als auch für die Zensierung nach letztem bekanntem Lebensalter. • Analyse mit Geschlecht und Kontinent als Kovariaten im Modell o sowohl für die Zensierung nach drei Jahren o als auch für die Zensierung nach letztem bekanntem Lebensalter. Die Analysen bezogen sich auf die gesamte derzeit bekannte HGPS-Population und daher können die Ergebnisse und p-Werte als deterministisch betrachtet werden und beinhalteten keine Zufallsfehler. Die Ergebnisse wurden analog zur Hauptanalyse zusammengefasst. Für die stratifizierte Log-Rank-Analyse wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit für den Zeitraum von 2 bis 24 Jahren nach der Geburt in 2-Jahres-Intervallen dargestellt. **Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) zwischen ProLon1- und ProLon2-Patienten und der gesamten unbehandelten Patientenpopulation** Dazu wurden die ProLon1- und ProLon2- Patienten mit der gesamten unbehandelten Patientenpopulation von 193 Patienten verglichen. Für diese Analyse wurde kein Matching durchgeführt. Das Follow-Up für die behandelten als auch für die unbehandelten Patienten begann mit der Geburt und endete mit dem Datum der maximalen Follow-Up-Zeit. Für diese Analyse wurde die Gesamtmortalität berücksichtigt. Die Analyse bezog sich auf die gesamte, derzeit bekannte HGPS-Population und daher können die Ergebnisse mit p-Werten als deterministisch ohne Zufallsfehler betrachtet werden. Die Ergebnisse wurden analog zur Hauptanalyse zusammengefasst. Für die stratifizierte Log-Rank-Analyse wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit für den Zeitraum von 2 bis 24 Jahren nach dem Referenzzeitpunkt in 2-Jahres-Intervallen dargestellt.

Item[a]	STROBE
	Sensitivitätsanalyse mit zwei Patienten, die zu krank zum Reisen waren Die Sensitivitätsanalyse für die Haupt-Analysepopulation CITT1_2 wurde einschließlich zweier unbehandelter Patienten, die als zu krank für eine Reise identifiziert wurden, durchgeführt. **Cox-Proportional-Hazard-Regression zum Vergleich von gematchten unbehandelten Patienten und behandelten Patienten, adjustiert nach dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns** Für jede gematchte Gruppe wurde eine Cox-Proportional-Hazards-Regression, stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent, durchgeführt, um behandelte und unbehandelte Gruppen hinsichtlich der Sterblichkeitsrate nach Matching, adjustiert nachAlter bei Behandlungsbeginn und der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn, zu vergleichen. **Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) zwischen ProLon1, ProLon2 und medikamentös unbehandelten Patienten aus der Triple-Therapie und Patienten ohne vorherige Lonafarnib-Exposition** Die 18 behandlungsnaiven Patienten aus ProLon2, die mit der Triple-Therapie behandelt wurden, wurden zusammen mit den in ProLon1- und ProLon2 behandelten Patienten als behandelte Patienten betrachtet. Diese 18 Patienten wurden nicht in die Analyse der Gesamtmortalität einbezogen. Dies ergab eine Gesamtzahl von 80 behandelten Patienten; für diese Sensitivitätsanalyse wurden 175 unbehandelte Patienten berücksichtigt. Es wurde für diese Sensitivitätsanalyse kein Matching durchgeführt. Die Follow-Up Zeit begann sowohl für behandelte als auch für unbehandelte Patienten mit der Geburt und endete mit dem Datum des letzten bekannten Lebensalters; für diese Analyse wurden Todesfälle jeglicher Ursache berücksichtigt. Es wurde eine nach Geschlecht und Kontinent stratifizierte Log-Rank-Analyse durchgeführt, eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt, 95 %-KI berechnet, eine stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell-Analyse durchgeführt und ein Forest Plot erstellt. Diese Analyse bezieht sich auf die gesamte derzeit bekannte HGPS-Population und daher können die Ergebnisse und p-Werte als deterministisch ohne Zufallsfehler betrachtet werden. **Supportive Analysen:** ***Alternative Matching-Methoden (Tipping-Point Analysen)*** Ziel der im Folgenden aufgeführten fünf alternativen Matching-Methoden (Tipping Point Analysen) zunehmender Verzerrung war der Nachweis der Robustheit der Hauptanalyse zur Mortalität. Dazu wurde die CITT1_2 Analysepopulation verwendet. • fixes 50. Perzentil: Nicht gematchte behandelte Patienten wurden nach Behandlungsalter in absteigender Reihenfolge sortiert. Für den ersten behandelten Patienten in dieser sortierten Liste wurden alle ungematchten unbehandelten Patienten identifiziert, die hinsichtlich Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes übereinstimmten und die zu dem Zeitpunkt lebten, als der behandelte Patient mit der Lonafarnib-Behandlung begann. Diese Patienten stellten die unbehandelten Kandidaten für die Paarbildung dar. Zufallsvariablen wurden bei dieser Matching-Methode nicht verwendet. Die oben genannten unbehandelten Patienten wurden nach ihrem letzten bekannten Alter in absteigender Reihenfolge sortiert; der Kandidat (oder der ältere der beiden Kandidaten), der im 50. Perzentil aller Kandidaten lag, wurde als Matchingpartner ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient galt nun als gematcht und konnte nicht mit einem anderen behandelten Patienten gematcht werden. • fixes 75. Perzentil: Nicht gematchte behandelte Patienten wurden nach Behandlungsalter in absteigender Reihenfolge sortiert. Für den ersten behandelten Patienten in dieser sortierten Liste wurden alle ungematchten unbehandelten Patienten identifiziert, die hinsichtlich Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes übereinstimmten und die zu dem Zeitpunkt lebten, als der

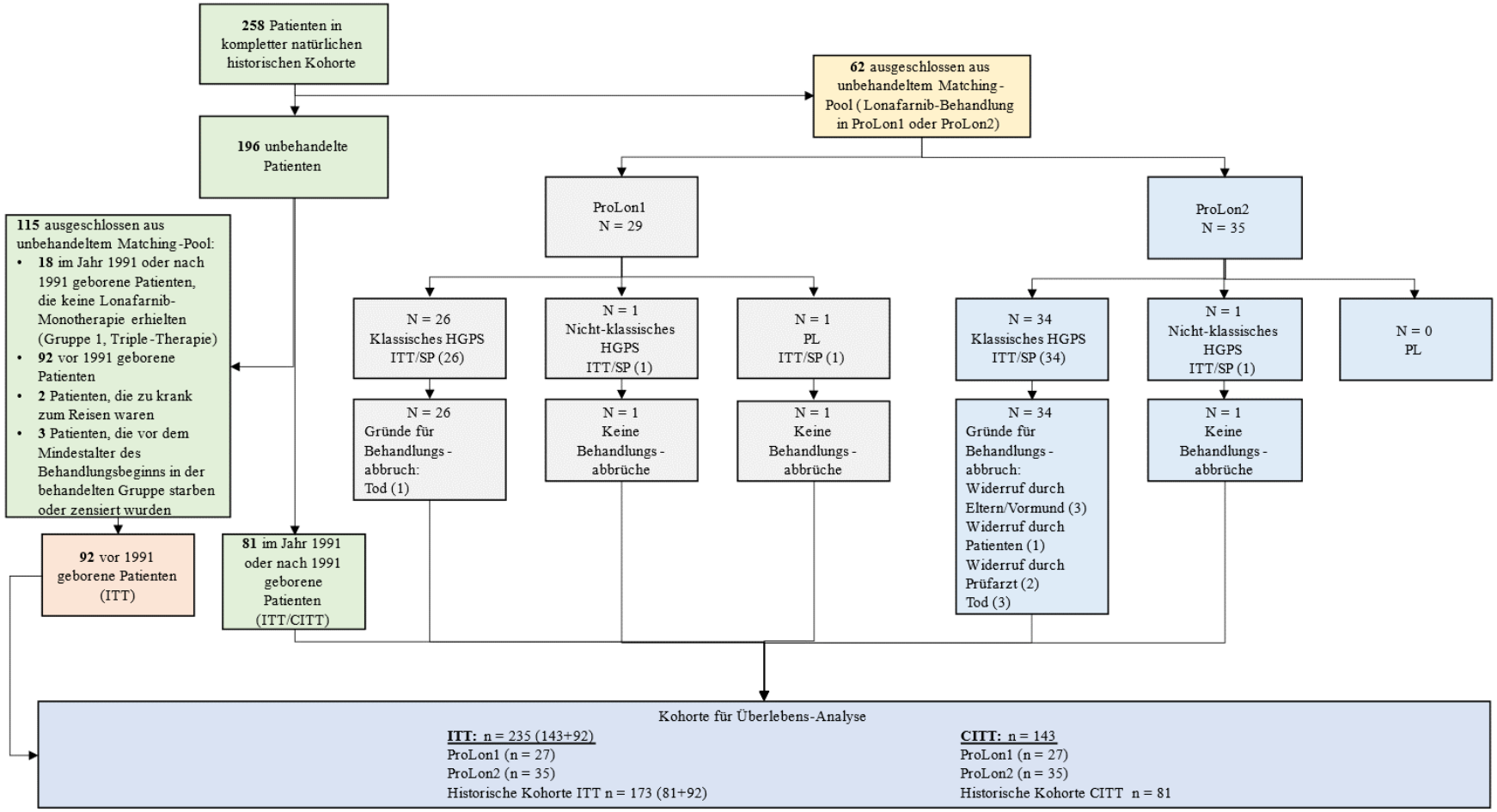
Item[a]	STROBE
	behandelte Patient mit der Lonafarnib-Behandlung begann. Diese Patienten stellten die unbehandelten Kandidaten für die Paarbildung dar. Zufallsvariablen wurden bei dieser Matching-Methode nicht verwendet. Die oben genannten unbehandelten Patienten wurden nach ihrem letzten bekannten Alter in absteigender Reihenfolge sortiert; der Kandidat (oder der ältere der beiden Kandidaten), der im 75. Perzentil aller Kandidaten lag, wurde als Matchingpartner ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient galt nun als gematcht und konnte nicht mit einem anderen behandelten Patienten gematcht werden. o fixes 100. Perzentil: Nicht gematchte behandelte Patienten wurden nach Behandlungsalter in absteigender Reihenfolge sortiert. Für den ersten behandelten Patienten in dieser sortierten Liste wurden alle ungematchten unbehandelten Patienten identifiziert, die hinsichtlich Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes übereinstimmten und die zu dem Zeitpunkt lebten, als der behandelte Patient mit der Lonafarnib-Behandlung begann. Diese Patienten stellten die unbehandelten Kandidaten für die Paarbildung dar. Zufallsvariablen wurden bei dieser Matching-Methode nicht verwendet. Die oben genannten unbehandelten Patienten wurden nach ihrem letzten bekannten Alter in absteigender Reihenfolge sortiert; der Kandidat im 100. Perzentil aller Kandidaten lag, wurde als Matchingpartner ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient galt nun als gematcht und konnte nicht mit einem anderen behandelten Patienten gematcht werden. o Zufälliges Matching innerhalb des oberen 50. Perzentils der unbehandelten Patienten: Nicht gematchte behandelte Patienten wurden nach Behandlungsalter in absteigender Reihenfolge sortiert. Für den ersten behandelten Patienten in dieser sortierten Liste wurden alle ungematchten unbehandelten Patienten identifiziert, die hinsichtlich Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes übereinstimmten und die zu dem Zeitpunkt lebten, als der behandelte Patient mit der Lonafarnib-Behandlung begann. Diese Patienten stellten die unbehandelten Kandidaten für die Paarbildung dar. Die oben genannten unbehandelten Kandidaten für die Paarung wurden nach ihrem letzten bekannten Alter in absteigender Reihenfolge sortiert; nur Kandidaten im oberen 50. Perzentil (> 50 %) der gesamten Kandidaten wurden gematcht. Den verbleibenden Kandidaten wurde eine einheitliche Zufallsvariable zwischen 0 und 1 zugewiesen. Der unbehandelte Patient mit der niedrigsten Variablen wurde als Matchingpartner für den behandelten Patienten ausgewählt. Dieser unbehandelte Patient galt nun als gematcht und konnte nicht mehr mit einem anderen behandelten Patienten gematcht werden. o Ungünstigster Matchingpartner: Die Matching-Methode zum ungünstigsten Matchingpartner versuchte die Patienten mit der besten Überlebenszeit unter den unbehandelten Patienten zu erfassen. Durch die erzwungene Auswahl aller unbehandelten Patienten, die noch lebten oder zensiert wurden, und das anschließende Matching aller älteren Patienten der unbehandelten Gruppe sollte die Matching-Methode mit dem ungünstigsten Matchingpartner gezielt die unbehandelte Population bevorteilen und damit eine sehr hohe Hürde für Lonafarnib schaffen, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen. Nachdem alle lebenden unbehandelten Patienten gematcht wurden, bildeten die ältesten verstorbenen Patienten den Pool der potentiellen Matchingpartner bis jedem behandelten Patienten ein Matchingpartner zugewiesen wurde. o Die behandelten Patienten wurden nach dem Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns vom Ältesten zum Jüngsten sortiert, um die Matching-Reihenfolge zu bestimmen; der älteste Patient wurde zuerst gematcht.

Item[a]	STROBE
	○ Die behandelten Patienten wurden nach Geschlecht und Kontinent mit der Teilpopulation den lebenden oder zensierten unbehandelten Patienten gematcht, die im Jahr 1991 oder später geboren wurden, sortiert vom Ältesten zum Jüngsten. ▪ Wenn kein Matchingpartner gefunden werden konnte, wurden die Matchingkriterien durch Entfernen des Kontinents gelockert. ○ Wenn kein Matchingpartner gefunden werden konnte, wurde der behandelte Patient nach Geschlecht und Kontinent mit der Teilpopulation der verstorbenen im Jahr 1991 oder später geborenen unbehandelten Patienten, sortiert vom Ältesten zum Jüngsten, gematcht. ▪ Wenn kein Matchingpartner gefunden werden konnte, wurden die Matchingkriterien durch Entfernen des Kontinents gelockert. Zufallsvariablen wurden bei dieser Matching-Methode nicht verwendet. Der erste Matchingpartner aus der sortierten Liste wurde zugeordnet. Wie bei den vorherigen Matching-Methoden wurde ein unbehandelter Patient, sobald er gematcht wurde, aus dem Pool der unbehandelten Matching-Kandidaten entfernt. Unbehandelte Patienten, die gestorben waren oder zensiert wurden, bevor sie das Mindestalter der Behandlung der behandelten Patienten erreichten, wurden vom Matching ausgeschlossen (drei Patienten in CITT1_2 wurden aus dem Matching ausgeschlossen). **Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:** • Erstellung von Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Follow-Up ab Geburt), wobei die gesamte unbehandelte Kohorte sowie die medikamentös naiven Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nach folgenden Subgruppen zensiert wurden: ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Geburtsjahr (vor 1991 vs. in/nach 1991) ○ Genetische Diagnose vs. unbekannte Progerin-produzierende LMNA Mutation (HGPS Phänotyp) ○ Kontinent des Wohnsitzes ○ Land (wenn Stichprobe ≥ 9) • Die ersten beiden Subgruppenanalysen wurden unter Verwendung der kompletten historischen Kohorte plus Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert wurden, durchgeführt. Die letzte Subgruppenanalyse schloss die Patienten der Behandlungsstudien aus, um Verzerrungen zu vermeiden, da bei diesen Patienten die HGPS-Diagnose genetisch bestätigt wurde. • Ein unstratifizierter Log-Rank-Test wurde verwendet, um die Gruppen innerhalb jedes Aufzählungspunktes zu vergleichen (z.B. männlich vs. weiblich).
Ergebnisse	
Teilnehmer	
13	**Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:** Gesamte historische Kohorte: N = 258 • Davon in ProLon1 oder ProLon2 mit Lonafarnib behandelt: N = 62 ○ ProLon1: N = 27, ProLon2: N = 35 • Davon unbehandelt: N = 196 ○ Aus dem Pool der Unbehandelten ausgeschlossen: N = 115 ▪ Im Jahr 1991 oder später geborene Patienten aus einer klinischen Studie (Gruppe 1, Triple-Therapie), die keine Lonafarnib-Monotherapie beinhaltete: N = 18 ▪ Vor 1991 geborene Patienten: N = 92 ▪ Patienten, die zu krank zum Reisen waren: N = 2

Item[a]	STROBE
	▪ Patienten, die vor dem Mindestalter des Behandlungsbeginns in der behandelten Gruppe starben oder zensiert wurden: N = 3 o Davon im Jahr 1991 oder später geborene Patienten: N = 81 **ITT-/CITT-Populationen:** • **ITT**: n = 235 (143+92) o ProLon1 (n = 27) o ProLon2 (n = 35) o Historische Kohorte ITT n = 173 (81+92) • **CITT**: n = 143 o ProLon1 (n = 27) o ProLon2 (n = 35) o Historische Kohorte CITT n = 81
Deskriptive Daten	
14	**Alter zu Studienbeginn (Jahre):** • Behandelt: Median (Min; Max): 6,69 (2,1; 17,5) • Unbehandelte Matchingpartner: Median (Min; Max): 6,69 (2,1; 17,5) **Alter bei letztem Follow-up (Jahre):** • Behandelt: Median (Min; Max): 11,14 (2,5;21,8) • Unbehandelte Matchingpartner: Median (Min; Max): 10,81 (2,9-20,0) **Geschlecht (n (%)):** • Behandelt: o Männlich: 33 (53,2) o Weiblich: 29 (46,8) • Unbehandelte Matchingpartner: o Männlich: 33 (53,2) o Weiblich: 29 (46,8) **Geburt im Jahr 1991 oder später (n (%)):** • Behandelt: 62 (100) • Unbehandelte Matchingpartner: 62 (100) **Kontinent (n (%)):** • Behandelt: o Afrika: 2 (3,2) o Asien: 16 (25,8) o Australien: 1 (1,6) o Europa: 12 (19,4) o Nordamerika: 20 (32,3) o Südamerika: 11 (17,7) • Unbehandelte Matchingpartner: o Afrika: 1 (1,6) o Asien: 20 (32,3) o Australien: 0 (0) o Europa: 14 (22,6) o Nordamerika: 12 (19,4) o Südamerika: 15 (24,2) **Bekannter Genotyp (n (%)):** • Behandelt: o Ja: 62 (100)

Item[a]	STROBE
	• Unbehandelte Matchingpartner: o Nein: 28 (45,2) o Ja: 34 (54,8) **Mutation (n (%)):** • Behandelt: o Klassisch: 60 (96,8) o Nicht-klassisch: 2 (3,2) o Unbekannt: 0 (0) • Unbehandelte Matchingpartner: o Klassisch: 27 (43,5) o Nicht-klassisch: 7 (11,3) o Unbekannt: 28 (45,2)
Ergebnisdaten	
15	Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2.4 dargestellt.
Hauptergebnisse	
16	Die Lonafarnib-Monotherapie konnte die Mortalität von Patienten statistisch signifikant reduzieren. Im Vergleich zu den unbehandelten Matchingpartnern konnte das Überleben der mit Lonafarnib-Monotherapie behandelten Patienten statistisch signifikant verlängert werden. Patienten, die die Lonafarnib-Monotherapie erhielten, lebten durchschnittlich bis zu 2,773 Jahre länger als ihre Matchingpartner. Weitere Ergebnisse: Weitere Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2.4 dargestellt.
Weitere Auswertungen	
17	Keine Angaben
Diskussion	
Hauptergebnisse	
18	Siehe Punkt 16
Einschränkungen	
19	Keine Angaben
Interpretation	
20	Keine Angaben
Übertragbarkeit	
21	Hohe externe Validität der Studienergebnisse: • Patienten weltweit (aller Kontinente) eingeschlossen • Abbildung verschiedener Kulturen, Ethnien, Geschlechter, Altersgruppen • Es konnten etwa 50 % der weltweit bekannten HGPS Patienten in die Lonafarnib-Studien eingeschlossen werden • Repräsentative Abbildung der weltweiten Patientenpopulation von HGPS
Zusätzliche Informationen	
Finanzierung	
22	Alle einbezogenen Studien wurden/werden durch Eiger BioPharmaceuticals, Inc finanziert.
a: nach STROBE 2008.	

Abbildung 18: Flowchart zur Kohortenstudie – historische Kohorte und die klinischen Studien ProLon1 und ProLon2 und ihre Aufnahme in die Kohortenstudie



Abkürzungen: CITT: Contemporaneous-Intention-to-treat; HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; ITT: Intention-to-treat; PL: Progeroide Laminopathien; SP: Sicherheitspopulation
Quelle: (4)

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ProLon1 nach TREND

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	**Titel:** An Open Label Dose Adjusted Phase II Trial of the Oral Farnesyltransferase Inhibitor (FTI) Lonafarnib (SCH66336) for Patient with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) and Progeroid Laminopathies **Zusammenfassung:** Das primäre Ziel war die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von oralem Lonafarnib bei Patienten mit HGPS. Die Wirksamkeit wurde durch die Bestimmung der Veränderung der Körpergewichtszunahmerate gegenüber dem vor der Behandlung ermittelten Ausgangswert für jeden Patienten beurteilt.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Es wird angenommen, dass die klinischen Merkmale des HGPS verbessert oder behoben werden können, indem die post-translationale Farnesylierung durch die Behandlung mit Lonafarnib blockiert wird. Auf Grundlage der positiven Ergebnisse mit FTIs in präklinischen HGPS-Modellen wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Reduzierung der Menge funktionellen Progerins oder, im Fall von PL, anderer abnormer Lamin-Proteine die Krankheitszeichen, Symptome und das Behandlungsergebnis verbessern würde. Progerin und progerinähnliche Proteine, die für die klinische Manifestation von HGPS und PL verantwortlich gemacht werden (5, 6), werden damit nicht mehr in die Zellkern-Lamina eingebaut. Lonafarnib ist ein oraler FTI, der die Bildung von Progerin verhindern und dadurch die Symptome des HGPS und PL verbessern soll.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobenahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	**Einschlusskriterien:** • Konfirmatorische Mutationsanalyse für eine G608G-Mutation im Lamin-A-Gen • Patienten mit PL mit klinischen Anzeichen von Progerie aber anderen bestätigten Mutationen der Lamin A/C-Gen (LMNA). Die Auswertung dieser Patienten erfolgte separat von den HGPS-Patienten • Bereitschaft und Möglichkeit, etwa alle 4 Monate für Untersuchungen im Rahmen der Studie nach Boston zu reisen • Vorliegende und vom Studienteam genehmigte Körpergewichtsdaten von mindestens einem Jahr mit fünf oder mehr Datenpunkten mit jeweils einem zeitlichen Abstand von mindestens einem Monat • Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion, definiert durch: a. Blut: absolute Phagozytenzahl (APC) (APC entspricht: absolute Neutrophilenzahl [ANC] + gebänderte Neutrophile + Monozyten) > 1.000/µl,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Thrombozyten > 75.000/µl (transfusionsunabhängig); Hämoglobin > 9g/dl. b. Nieren: Kreatinin ≤ 1,5-fache des altersentsprechenden Normwerts oder glomeruläre Filtrationsrate > 70 ml/min/1,73m². c. Hepatisch: Bilirubin ≤ 1,5-fache des altersentsprechenden oberen Normwerts; Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Amino-Transferase) (SGPT [ALT]) < und Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase) (SGOT [AST]) < 5-fache des altersentsprechenden Normbereichs. d. Prothrombinzeit/Partielle Thromboplastinzeit (PTT): PT/PTT < 120 % des oberen Normwerts oder der Genehmigung des Prüfarztes • Keine akuten Nieren-, Leber-, Lungenkrankheiten oder Immundefekte • Patienten, die zu Beginn der Studie Wachstumshormone einnahmen, mussten vor Behandlungsbeginn ihr Körpergewicht messen. Die Wachstumshormonbehandlung musste während der gesamten Studiendauer fortgeführt werden. Patienten, die zu Beginn der Studie keine Wachstumshormone einnahmen, durften für die Dauer ihrer Teilnahme keine Wachstumshormonbehandlung beginnen. • Vorliegen einer unterzeichneten Einverständniserklärung gemäß den institutionellen Vorschriften; Beginn der Therapie innerhalb von 28 Tagen nach Unterzeichnung. **Ausschlusskriterien:** • Einnahme einer anderen experimentellen medikamentösen Therapie • Einnahme von Medikamenten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Lonafarnib, die den Metabolismus von Lonafarnib signifikant beeinflussten • Unkontrollierte Infektion • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen einen der in der Formulierung enthaltenen Hilfsstoffe • Schwangerschaft und Stillzeit. Bei weiblichen Studienteilnehmerinnen musste eine negativer Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorliegen. Männliche und weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter mussten zugestimmt haben, während und bis 10 Wochen nach der Studie eine medizinisch anerkannte Form der Empfängnisverhütung anzuwenden. Es war zulässig, dass weibliche Studienteilnehmerinnen während der Behandlung orale Kontrazeptiva oder andere hormonelle Verhütungsmittel einnahmen. **Studienort/Rekrutierung:** Boston Kinderkrankenhaus, USA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienplan: Teilnehmer besuchten die Klinik alle 7 Tage während der ersten 28 Tage, danach in Wochen 16, 32, 52, 68, 84 und 104. Die Therapie endete nach 2 Jahren. Nach Untersuchungen und Behandlung in Boston zu den angegebenen Besuchsfenstern wurden die Teilnehmer zu Hause weiter versorgt.
4	Interventionen (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	**Alle Studienteilnehmer:** Lonafarnib (Kapsel, oral): Zweimal täglich 115 mg/m² Nach 4 Monaten war bei Verträglichkeit eine Dosiseskalation auf 150 mg/m² möglich. Therapieunterbrechung oder Dosisanpassung um eine Dosisstufe (von 150 mg/m² auf 115 mg/m²; von 115 mg/m² auf 90 mg/m²; Patienten, bei denen mit einer Dosis von 90 mg/m² zusätzliche Toxizität auftrat, durften die Dosis auf 70 mg/m² reduzieren) erfolgte bei unerwünschten Ereignissen (Grad 3 oder 4). Nach Rückgang aller Symptome zum Ausgangswert durfte die Dosis in Absprache mit dem Studienteam wieder erhöht werden. Einnahmen erfolgten mit einem Abstand von jeweils 12 Stunden zweimal täglich in Verbindung mit dem Frühstück und Abendessen für eine Dauer von bis zu 30 Monaten. Die Dosis oder Gesamt-Tagesdosis sollte auf die nächsten 25 mg/m² gerundet werden. Für Patienten, die nicht in der Lage waren, die Kapseln zu schlucken, konnte der Kapselinhalt in Ora Blend SF oder Ora-Plus aufgelöst werden.
5	Spezifisches Studienziel und Hypothesen	Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit von oralem Lonafarnib bei Patienten mit HGPS. Die Wirksamkeit galt als nachgewiesen, wenn eine jährliche Körpergewichtszunahmerate von 50 % oder mehr erreicht wurde. **Nullhypothese:** Ohne vorherige Behandlung mit Lonafarnib betrug die Erfolgsrate ≤ 5%. **Alternativhypothese:** Bei Behandlung mit Lonafarnib betrug die Erfolgsrate > 5 %.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate um mindestens 50 % gegenüber der bei Studienbeginn vom Studienteam dokumentierten Rate. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** • Änderung der Dichte der Arteria carotis mittels Ultraschalls • Änderungen der korrigierten Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (PWVcf) • Änderungen der flächenbezogenen Knochenmineraldichte (aBMD) mittels DXA-Messung • Änderungen der Parameter der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) • Änderungen der Körpergröße

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderungen des Body Mass Indexes (BMI) • Änderungen der Körperzusammensetzung mittels DXA-Scans • Änderungen des Knöchel-Arm-Indexes (ABI) • Änderungen der Endothel-abhängigen flussvermittelten Vasodilatation (FMD) **Sicherheitsendpunkte:** • Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE und UE von besonderem Interesse (AESI) • Klinische Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie) • Vitalzeichen (Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche, Körpertemperatur, Pulsfrequenz, Blutdruck) • Elektrokardiogramm-Daten (EKG) • Körperliche Untersuchung **Weitere Sicherheitsendpunkte:** • Exposition mit Studienmedikation • Begleitmedikation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Basierend auf Daten der PRF aus dem „Clinical and Research Database“-Projekt zur Körpergewichtszunahmerate von Progerie-Patienten betrug die durchschnittliche Körpergewichtszunahmerate 0,53 kg pro Jahr (7). Eine Zunahme von 50 % würde diese Zahl auf durchschnittlich 0,8 kg/Jahr verbessern. Unter der Annahme, dass 25 Patienten mit klassischer HGPS-Mutation in der primären Teilpopulation der Wirksamkeitsanalyse sind, hat die Studie eine Power von 90 %, um eine 25 % ige Verbesserung der Körpergewichtszunahmerate festzustellen, verglichen mit einer Nullhypothesenrate von 5 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Bei der Planung der Studie wurden exakte Binomialberechnungen verwendet.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Keine Angaben
9	Verblindung	Open Label Studie: Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	**Bezeichnung der kleinsten Einheit:** Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** <u>Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 90 %- und 95 %-KI mit einseitigem Signifikanzniveau (α = 0,05) • Clopper-Pearson Methode zur Berechnung exakter binomialer KIs • Signifikanztest nur für klassische HGPS-Mutationen und die Gesamtpopulation (adäquate Stichprobengröße) • Die Darstellung des Endpunkts erfolgte deskriptiv (Anzahl, Mittelwert, Quartile, Standardabweichung, Minimum und Maximum) über drei 8-monatige Zeiträume (0-8, 8-16, 16-24 Monate sowie 0-24 Monate) • Um die Sensitivität der Analysen in Bezug auf fehlende Daten zu beurteilen, wurden die Analysen unter Verwendung multipler Imputation wiederholt, um fehlende Werte für das Körpergewicht in den Wochen 16, 32, 52, 68, 84 und 104 zu imputieren. **Sekundäre Endpunkte:** <u>Änderung der Körpergröße</u> • Die Darstellung des Endpunkts erfolgte deskriptiv (Anzahl, Mittelwert, Quartile, Standardabweichung, Minimum und Maximum) • Testung auf statistische Signifikanz mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. P-Werte wurden nur für klassische HGPS-Mutationen und die Gesamtpopulation berechnet (adäquate Stichprobengröße). <u>Änderung des BMI</u> • Die Darstellung des Endpunkts erfolgte deskriptiv (Anzahl, Mittelwert, Quartile, Standardabweichung, Minimum und Maximum) • Testung auf statistische Signifikanz mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. P-Werte wurden nur für klassische HGPS-Mutationen und die Gesamtpopulation berechnet (adäquate Stichprobengröße). **Sicherheitsendpunkte:** • Basierend auf Sicherheitspopulation • Zusammengefasst nach Mutation (klassisch, nicht-klassisch, PL) und für die Gesamtpopulation **Imputation fehlender Wirksamkeitsdaten:** Fehlende primäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für eine Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation imputiert. Fehlende sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden nicht imputiert. **Imputation fehlender Sicherheitsdaten (Datum des Beginns und Endes von UE):** <u>Startdatum</u>: 1. Wenn das Startdatum vollständig fehlte, wurde das Startdatum nicht imputiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Wenn das Jahr vorhanden war und Monat und Tag fehlten oder wenn Jahr und Tag vorhanden waren und der Monat fehlte: a. Wenn Jahr = Jahr der ersten Dosis, dann wurden Monat und Tag auf Monat und Tag der ersten Dosis gesetzt. b. Wenn Jahr < Jahr der ersten Dosis, dann wurden Monat und Tag auf den 31. Dezember gesetzt. c. Wenn Jahr > Jahr der ersten Dosis, dann wurden Monat und Tag auf den 1. Januar gesetzt. 3. Wenn Monat und Jahr vorhanden waren und der Tag fehlte: a. Wenn Jahr = Jahr der ersten Dosis und i. Wenn Monat = Monat der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den Tag des Datums der ersten Dosis gesetzt. ii. Wenn Monat < Monat der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. iii. Wenn Monat > Monat der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den ersten Tag des Monats gesetzt. b. Wenn Jahr < Jahr der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. c. Wenn Jahr > Jahr der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den 1. Tag des Monats gesetzt. <u>Enddatum</u>: Wenn das UE noch anhielt, dann wurden die unten aufgeführten Regeln nicht angewendet. 1. Wenn das Enddatum vollständig fehlte, wurde das Enddatum nicht imputiert. Das UE wurde als anhaltend gesetzt. 2. Wenn das Jahr vorhanden war, und Monat und Tag fehlten oder wenn Jahr und Tag vorhanden waren, und der Monat fehlte: a. Wenn Jahr = Jahr des Studienabbruchs, dann wurden Monat und Tag auf Monat und Tag des Studienabbruchs gesetzt. b. Wenn Jahr < Jahr des Studienabbruchs, dann wurden Monat und Tag auf den 31. Dezember gesetzt. c. Wenn Jahr > Jahr des Studienabbruchs, dann wurden Monat und Tag auf den 31. Dezember gesetzt. 3. Wenn Monat und Jahr vorhanden waren und der Tag fehlte: a. Wenn Jahr = Jahr des Studienabbruchs und i. Wenn Monat = Monat des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den Tag des Studienabbruchs gesetzt. ii. Wenn Monat < Monat des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt.

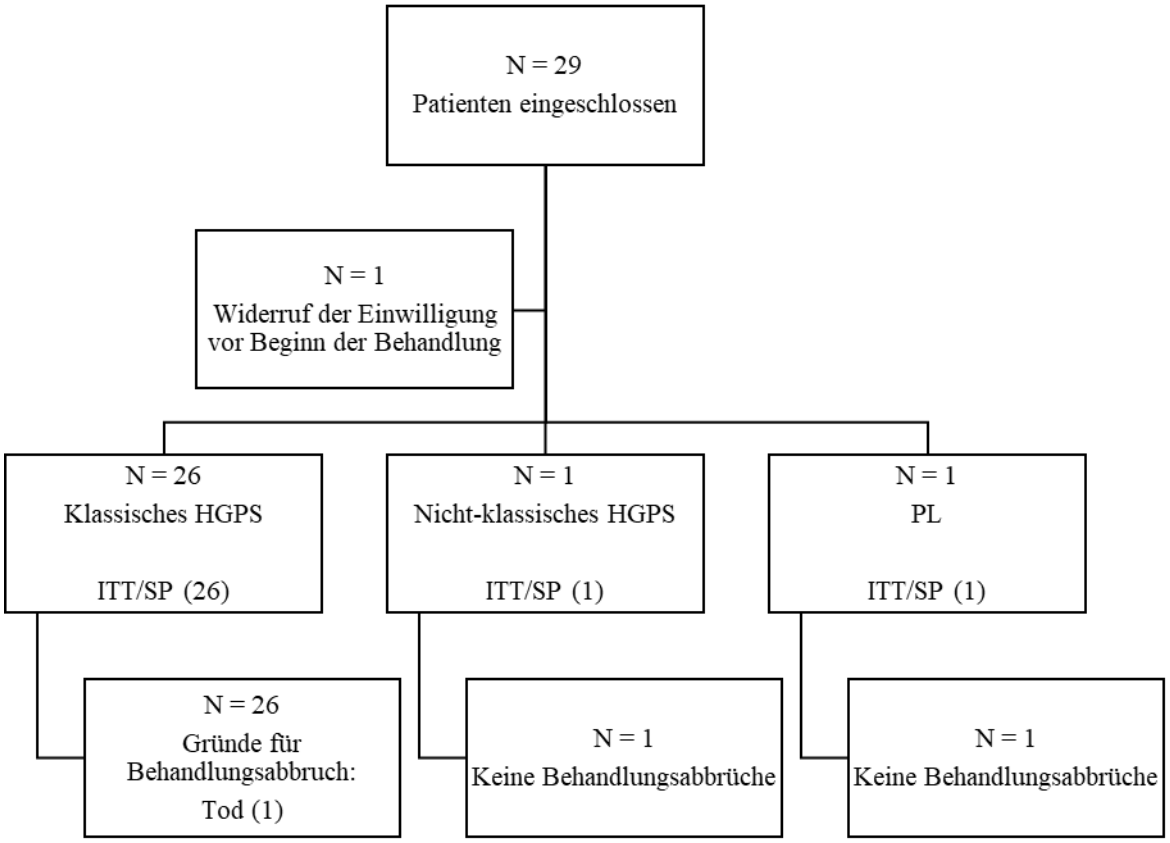
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		iii. Wenn Monat > Monat des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. b. Wenn Jahr < Jahr des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. c. Wenn Jahr > Jahr des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. **Software:** SAS Software Version 9.4 oder eine aktuellere Version
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern insgesamt: n = 29 • Abbruch der Studienbehandlung vor Erhalt der Therapie (Widerruf der Einwilligung): n = 1 Studienteilnehmer mit klassischem HGPS: n = 26 • Gründe für Behandlungsabbruch: • Tod: n = 1 Studienteilnehmer mit nicht-klassischem HGPS: n = 1 • Keine Behandlungsabbrüche Studienteilnehmer mit PL: n = 1 • Keine Behandlungsabbrüche
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	• Studiendauer: 07.05.2007-29.11.2009 • Klinisches Cut-off Datum: 29.11.2009 • Kein Follow-Up
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Ausgangsmerkmale)	**Gesamte Studienpopulation:** <u>Alter (Jahre):</u> Mittelwert (SD): 7,1 (3,19) Median (Spanne): 7,5 (3-16) <u>Altersgruppe (n):</u> 2-11 Jahre: 26 12-17 Jahre: 2 <u>Geschlecht (n):</u> Männlich: 11 Weiblich: 17 <u>Herkunftsland (n):</u> Argentinien: 3 Belgien: 1 Kanada: 1 Dänemark: 1 Großbritannien: 1 Indien: 1 Israel: 2 Italien: 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Japan: 1 Mexiko: 1 Pakistan: 1 Polen: 1 Portugal: 1 Rumänien: 1 USA: 9 Venezuela: 1 Europa: 8 Nordamerika: 11 Rest der Welt: 9 Altersabhängige Körpergröße (DXA-Scan): • Median (Spanne): 3 (1; 9) Körpergewicht, stehend (kg): • Median (Spanne): 9,66 (6,55; 21,50) Körpergröße, stehend (cm): • Median (Spanne): 93,85 (76,70; 132,53) BMI (kg/m²): • Median (Spanne): 11,814 (9,33; 13,47) Z-Score Körpergröße, stehend: • Median (Spanne): -5,410 (-7,35; -3,24) Z-Score Körpergewicht: • Median (Spanne): -8,745 (-33,48; -5,17) Dem Studienbericht ist zu entnehmen, dass sich mit Amendment 2.1 vom 22.05.2019 die Anzahl der Mutationsgruppen von zwei (Klassisches HGPS, Nicht-klassisches HGPS) auf drei (Klassisches HGPS, Nicht-klassisches HGPS, Progeroide Laminopathie (PL)) erhöhte.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	**ITT-Population:** 28 **Sicherheitspopulation:** 28
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	**Ergebnisse:** Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2.6 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt und Sicherheitsendpunkte wurden bei ausreichender Größe Analysen für die folgenden Subgruppen durchgeführt: • Alter (2-11 Jahre, 12- < 18 Jahre) • Geschlecht (Männlich, Weiblich)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Region (Europa, Nordamerika, restliche Welt) **Sensitivitätsanalysen:** Multiple Imputation für den primären Endpunkt
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Im Laufe der Studiendauer traten folgende unerwünschte Ereignisse auf: Gesamtzahl UE: 864 Gesamtzahl SUE: 18 UE mit Schweregrad CTCAE ≥ 3: 16 (57,1 %) Studienabbrüche: 1 (3,6 %) Todesfälle: 1 (3,6 %) Weitere Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2.6.3 dargestellt.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	**Wirksamkeit:** • Der primäre Endpunkt, Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn, wurde erreicht. o 11 von 28 Patienten (39,3 %) (95 %-KI [21,5; 59,4]) erreichten eine Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmeraterate ≥ 50 %. o Bei den 11 Patienten, die eine ≥ 50 %ige Zunahme erreichten, betrug die mediane Zunahme das 1,70-fache (Spanne: -17,5; 12,2) und bei den 17 Patienten, die nicht mindestens eine 50 %ige Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate erreichten, betrug die mediane Zunahme das 0,60-fache (Spanne: -1,3; 1,1). o Bei einem Patienten (3,57 %) war eine Abnahme von > 50 % zu verzeichnen. • Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Änderung der Körpergröße“ eine statistisch signifikante mediane Zunahme von 5,40 % (Spanne: -5,3 %; 10,5 %) vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapie ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse für den einzelnen PL-Patienten waren vergleichbar mit denen für die HGPS-Patienten. • Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Änderung des BMI“ eine statistisch signifikante mediane Abnahme von 2,50 % (Spanne: -12,7 %; 13,3 %) vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapie ($p = 0,0391$). Die Ergebnisse für den einzelnen PL-Patienten waren vergleichbar mit denen für die HGPS-Patienten. **Sicherheit:** • Hohe Compliance bei Behandlung mit Lonafarnib (Median: 98,50 %, Spanne: 56,8 %; 100,00 %) • Einnahme des Medikaments im Median für 792,25 Tage (Spanne: 121,0; 850,0)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alle Patienten (n = 28, 100 %) hatten mindestens ein UE im Studienverlauf • 16 (57,1 %) Patienten hatten ein UE mit Schweregrad CTCAE ≥ 3 • 12 (42,9 %) Patienten hatten mindestens ein SUE • Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von UE • Zwei Patienten (7,2 %) hatten UE, die zu Dosisreduktionen führten • Ein Patient (3,6 %) hatte ein UE, welches zum Tod führte • Häufigste UE (bei ≥ 50 % der SP): Diarrhö (n = 26; 92,9 %), Erbrechen (n = 23; 82,1 %), erhöhte AST (n = 22; 78,6 %), verringerte Bikarbonatwerte im Blut (n = 20; 71,4 %), Hypermagnesiämie (n = 19; 67,9 %), erhöhte ALT (n = 17; 60,7 %), Schmerzen in den Extremitäten (n = 16; 57,1 %), Übelkeit, Infektionen der oberen Atemwege, verringertes Hämoglobin und Arthralgie (jeweils n = 15; 53,6 %) sowie Kopfschmerzen und Husten (jeweils n = 14; 50,0 %). • Klinisch signifikante Veränderungen der Laborergebnisse und Vitalparameter waren selten und im Allgemeinen vorübergehend. • Die UE-Daten für den Patienten mit nicht-klassischem HGPS und den mit PL waren im Allgemeinen mit denen der HGPS-Patienten vergleichbar.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nicht zutreffend
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004.		

Abbildung 19: Flowchart zu ProLon1



Abkürzungen:
HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; ITT: Intention-to-treat; PL: Progeroide Laminopathien; SP: Sicherheitspopulation
Quelle: (8)

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ProLon2 nach TREND

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	**Titel:** An Open Label Phase II Trial of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafarnib (SCH66336) for Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Progeroid Laminopathies **Zusammenfassung:** Das primäre Ziel war die Bewertung der therapeutischen Effekte von Lonafarnib bei Patienten mit HGPS. Die Wirksamkeit wurde durch die Bestimmung der Veränderung der Körpergewichtszunahmerate gegenüber dem Ausgangswert beurteilt. Die Baselineraten für medikamentös naive Patienten, bestimmt aus mindestens fünf Messungen aus dem letzten Jahr, die alt genug waren, um keinen deutlichen Wachstumskurs mehr zu zeigen (drei Jahre und älter), sollten mindestens einen Monat auseinander liegen. Jüngere Patienten und Patienten ohne adäquate Körpergewichtsanamnese waren für diesen Endpunkt nicht bewertbar.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Es wird angenommen, dass die klinischen Merkmale des HGPS verbessert oder behoben werden können, indem die post-translationale Farnesylierung durch die Behandlung mit Lonafarnib blockiert wird. Auf Grundlage der positiven Ergebnisse mit FTIs in präklinischen HGPS-Modellen wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Reduzierung der Menge funktionellem Progerins oder, im Fall von PL, anderer abnormer Lamin-Proteine, die Krankheitszeichen, Symptome und das Behandlungsergebnis verbessern würde. Progerin und progerinähnliche Proteine, die für die klinische Manifestation von HGPS und PL verantwortlich gemacht werden, werden damit nicht mehr in die Zellkern-Lamina eingebaut. Lonafarnib ist ein oraler FTI, der die Bildung von Progerin verhindern und dadurch die Symptome des HGPS und PL verbessern soll.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	**Einschlusskriterien:** • Konfirmatorische Mutationsanalyse für Mutation im Lamin-A-Gen oder ZMPSTE24-Mutationen • Klinische Anzeichen von Progerie • Bereitschaft und Möglichkeit, zu Beginn der Studie und in den Monaten 6, 12, 18, 40-52, 60 und in Monat 96 bei Teilnahme an Gruppe 1 und in Monaten 24 bis 36 bei Teilnahme an Gruppe 2 für entsprechende Studien und Untersuchungen nach Boston zu reisen • Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion, definiert durch: o Blut: absolute Phagozytenzahl (APC) (APC entspricht: absolute Neutrophilenzahl [ANC] + gebänderte Neutrophile + Monozyten) > 1.000/µl,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Thrombozyten > 75.000/µl (transfusionsunabhängig); Hämoglobin > 9g/dl. o Nieren: Kreatinin ≤ 1,5-fache des altersentsprechenden Normwerts oder glomerulärer Filtrationsrate > 70 ml/min/1,73m². o Hepatisch: Bilirubin ≤ 1,5-fache des altersentsprechenden oberen Normwerts; Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase) (SGPT [ALT]) < und Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase) (SGOT [AST]) < 5-fache des altersentsprechenden Normbereichs. o Prothrombinzeit/Partielle Thromboplastinzeit (PTT): PT/PTT < 120 % des oberen Normwerts oder der Genehmigung des Prüfarztes • Keine akuten Nieren, Leber-, Lungenkrankheiten oder Immundefekte • Vorliegen einer unterzeichneten Einwilligungserklärung gemäß institutionellen Richtlinien; Beginn der Therapie innerhalb von 28 Tagen nach Unterzeichnung. **Ausschlusskriterien:** • Medikamente zur Behandlung der Progerie außerhalb des Protokolls; Medikamente zur Behandlung von Symptomen der Progerie waren zulässig • Einnahme von Medikamenten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Lonafarnib, die den Metabolismus von Lonafarnib signifikant beeinflussten • Unkontrollierte Infektion • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen einen der in der Formulierung enthaltenen Hilfsstoffe von Lonafarnib • Schwangerschaft und Stillzeit. Bei weiblichen Studienteilnehmerinnen musste eine negativer Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorliegen. Männliche und weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter mussten zugestimmt haben, während und bis 10 Wochen nach der Studie eine medizinisch anerkannte Form der Empfängnisverhütung anzuwenden. Es war zulässig, dass weibliche Studienteilnehmerinnen während der Behandlung orale Kontrazeptiva oder andere hormonelle Verhütungsmittel einnahmen. **Studienort/Rekrutierung:** Boston Kinderkrankenhaus, USA **Studienplan:** Teilnehmer der Triple-Therapie (Gruppe 1) besuchten die Klinik vor Therapiebeginn, zu Beginn der Therapie (Baseline), in den Monaten 6, 12 und 18, im Zeitraum von Monat 40-56, im Monat

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		60 und im Zeitraum von Monat 84-96. Die Besuchsfenster durften um +/- 4 Wochen abweichen. Für Patienten, die in die Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung wechselten, war der Besuch in Monat 60 das Therapieende der Triple-Therapie und der Beginn (Baseline) der Monotherapie-Erweiterung. Teilnehmer der Monotherapie (ProLon2) besuchten die Klinik vor Therapiebeginn und im Zeitraum von Monat 24-36. In Woche 6 und den Monaten 3, 6, 12, 18 und 24 fanden telefonische Gespräche statt. Nach Untersuchungen und Behandlung in Boston zu den angegebenen Besuchsfenstern wurden die Teilnehmer zu Hause weiterversorgt. **Rekrutierung:** Gruppe 1 (Triple-Therapie): Einschluss von 26 Teilnehmern aus ProLon1 und 21 behandlungsnaiven Patienten. Alle 47 Patienten erhielten eine Triple-Therapie (Pravastatin, Zoledronsäure, Lonafarnib). Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung): Nach bis zu 60 Monaten wurde den Patienten aus Gruppe 1 angeboten zur Monotherapie von Lonafarnib zu wechseln. 36 Patienten wurden in Gruppe 1 Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung eingeschlossen. Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie): Einschluss von 35 behandlungsnaiven Patienten. Alle 35 Patienten erhielten eine Monotherapie mit Lonafarnib.
4	Interventionen (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	**Alle Studienteilnehmer:** Lonafarnib (Kapsel, oral): Zweimal täglich 150 mg/m². Bei behandlungsbedingter Toxizität (Grad 3 oder 4) wurde die Dosis um eine Dosisstufe reduziert (Dosisstufen: 150, 115, 90 und 70 mg/m²). Nach Rückgang aller Symptome zum Ausgangswert konnten Patienten die Dosis in Absprache mit dem Studienleiter oder Co-Leiter der Studie wieder auf 150 mg/m² erhöhen und die Verträglichkeit wurde überwacht. Einnahmen erfolgten mit einem Abstand von jeweils etwa 12 Stunden in Verbindung mit einer Mahlzeit für bis zu 96 Monate für Patienten der Gruppe 1 und 24-36 Monate für Patienten der ProLon2. Die Dosis oder Gesamt-Tagesdosis sollte auf die nächsten 25 mg/m² gerundet werden. Für Patienten, die nicht in der Lage waren, die Kapseln zu schlucken, konnte der Kapselinhalt in Ora Blend SF oder Ora-Plus aufgelöst werden. **Triple-Therapie:** Gruppe 1 erhielt im Rahmen der Triple-Therapie zusätzlich: • Pravastatin (oral): Patienten < 10 kg nahmen 1-mal täglich 5 mg, Patienten > 10 kg 1-mal täglich 10 mg ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zoledronsäure (intravenös): je 1-Mal beim Studieneinschluss, in Monaten 6, 12 und 18 und zum Studienende. Die erste Infusion wurde mit 0,0125 mg/kg dosiert, alle weiteren mit 0,05 mg/kg. Alle Infusionen dauerten 30 Minuten • Calcium (oral): 1-mal täglich 500 mg für die ersten 12 Monate • Vitamin D (oral): 1-mal täglich 1.000 IU.
5	Spezifisches Studienziel und Hypothesen	Untersuchung der therapeutischen Effekte von oralem Lonafarnib bei Patienten mit HGPS und PL. Die Wirksamkeit galt als nachgewiesen, wenn eine jährliche Körpergewichtszunahmerate von > 50 % oder mehr erreicht wurde. Mit Behandlung wurde eine Erfolgsrate von ≥ 17 % erwartet. **Nullhypothese:** Ohne vorherige Behandlung mit Lonafarnib betrug die Erfolgsrate ≤ 4 %. **Alternativhypothese:** Bei Behandlung betrug die Erfolgsrate > 4 %.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** • Änderungen der Dichte der Arteria carotis mittels Ultraschalls • Änderungen der korrigierten Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (PWVcf) • Änderungen der flächenbezogene Knochenmineraldichte (aBMD) mittels DXA-Scans • Änderungen der Parameter der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) • Änderungen der Körpergröße • Änderungen des Body Mass Indexes (BMI) • Änderungen der Körperzusammensetzung mittels DXA-Scans • Änderungen des Knöchel-Arm-Indexes (ABI) • Änderungen der Endothel-abhängigen flussvermittelten Vasodilatation (FMD) • Änderungen der Echokardiographie-Daten (EKG) • Änderungen der Magnetresonanztomographie- (MRT)/ Magnetresonanzangiographie (MRA)-Daten **Sicherheitsendpunkt:** • Unerwünschte Ereignisse (UE) ○ Weitere Sicherheitsendpunkte sind dem CSR zu entnehmen • Klinische Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vitalzeichen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Nüchterngewicht, Körpergröße (stehend), Körpersegmentlänge, Körperoberfläche aus Körpergröße (stehend), Körperoberfläche aus Körpersegmentlänge, Blutdruck) • Elektrokardiogramm-Daten (EKG) • Körperliche Untersuchung **Weitere Sicherheitsendpunkte:** • Exposition mit Studienmedikation • Begleitmedikation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Es wurde angenommen, dass ohne vorherige Behandlung mit Lonafarnib die Nullhypothese lautet, dass die Gesamterfolgsrate kleiner oder gleich 4 % ist. Mit Behandlung wird erwartet, dass die Gesamterfolgsrate ≥ 17 % ist. **Gruppe 1:** Bei einer Fallzahlgröße von 39-45 Studienteilnehmern sollte eine Power von 82-90 % erreicht werden. Die Nullhypothese wurde mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 überprüft und bei einer Erfolgsrate ≤ 4 % abgelehnt. Bei 39-45 eingeschlossenen Patienten mussten mindestens 5 Teilnehmer einen Gesamterfolg erreichen, damit die Nullhypothese abgelehnt werden konnte. Für die sekundäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde angenommen, dass 35 bis 45 Patienten der Gruppe 1 plus ca. 40 zuvor medikamentös naive Patienten während der Monotherapie mit Lonafarnib für ca. 24 bis 36 Monate beobachtet werden würden. Unter der Annahme, dass 65 bis 75 Patienten der Gruppen 1 und 2 für die Monotherapie eingeschlossen werden, ergab die Power-Schätzung eine Power von ca. 98 %, um eine ≥ 17 %ige Verbesserung der Körpergewichtszunahmerate zu erreichen, verglichen mit einer Nullhypothesenrate von 4 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Zu beachten ist, dass bei 65 eingeschlossenen Patienten mindestens 6 Patienten einen Gesamterfolg erzielen müssten, damit die Nullhypothese verworfen werden kann. Bei 75 eingeschlossenen Patienten müssten mindestens 7 Patienten einen Gesamterfolg zu erzielen, damit die Nullhypothese verworfen werden kann. **Gruppe 2 (ProLon2):** Bei einer Fallzahlgröße von 40 Studienteilnehmern sollte eine Power von 77 % erreicht werden. Die Nullhypothese wurde mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 überprüft und bei einer Erfolgsrate ≤ 4 % abgelehnt.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)	Keine Angaben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	
9	Verblindung	Open Label Studie: Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	**Bezeichnung der kleinsten Einheit:** Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** <u>Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahmerate um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn:</u> • 90 %- und 95 %-KI mit einseitigem Signifikanzniveau (α = 0,05) • Clopper-Pearson Methode zur Berechnung exakter binomialer KIs • Signifikanztest nur für klassische Mutationen und die Gesamtpopulation (adäquate Stichprobengröße) • Die Darstellung des Endpunkts erfolgte deskriptiv (Anzahl, Mittelwert, Quartile, Standardabweichung, Minimum und Maximum) • Um die Sensitivität der Analysen in Bezug auf fehlende Daten zu beurteilen, wurden die Analysen unter Verwendung multipler Imputation wiederholt, um fehlende Werte für das Körpergewicht in den Monaten 6, 12, 18, 40-56 und 60 zu imputieren. **Sekundäre Endpunkte:** <u>Änderung der Körpergröße</u> • Die Darstellung des Endpunkts erfolgte deskriptiv (Anzahl, Mittelwert, Quartile, Standardabweichung, Minimum und Maximum) • Testung auf statistische Signifikanz mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. P-Werte wurden nur für klassische HGPS-Mutationen und die Gesamtpopulation berechnet (adäquate Stichprobengröße). <u>Änderung des BMI</u> • Die Darstellung des Endpunkts erfolgte deskriptiv (Anzahl, Mittelwert, Quartile, Standardabweichung, Minimum und Maximum) • Testung auf statistische Signifikanz mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. P-Werte wurden nur für klassische HGPS-Mutationen und die Gesamtpopulation berechnet (adäquate Stichprobengröße). **Sicherheitsendpunkte:** • Basierend auf der Sicherheitspopulation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zusammengefasst nach Mutation (klassisch, nicht-klassisch, PL) und für die Gesamtpopulation **Imputation fehlender Daten:** Fehlende Wirksamkeitsendpunkte wurden nicht imputiert. **Imputation fehlender Sicherheitsdaten (Datum des Beginns und Endes von UE):** <u>Startdatum</u>: 1. Wenn das Startdatum vollständig fehlte, wurde das Startdatum nicht imputiert. 2. Wenn das Jahr vorhanden war und Monat und Tag fehlten oder wenn Jahr und Tag vorhanden waren und der Monat fehlte: a. Wenn Jahr = Jahr der ersten Dosis, dann wurden Monat und Tag auf Monat und Tag der ersten Dosis gesetzt. b. Wenn Jahr < Jahr der ersten Dosis, dann wurden Monat und Tag auf den 31. Dezember gesetzt. c. Wenn Jahr > Jahr der ersten Dosis, dann wurden Monat und Tag auf den 1. Januar gesetzt. 3. Wenn Monat und Jahr vorhanden waren und der Tag fehlte: a. Wenn Jahr = Jahr der ersten Dosis und i. Wenn Monat = Monat der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den Tag des Datums der ersten Dosis gesetzt. ii. Wenn Monat < Monat der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. iii. Wenn Monat > Monat der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den ersten Tag des Monats gesetzt. b. Wenn Jahr < Jahr der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. c. Wenn Jahr > Jahr der ersten Dosis, dann wurde der Tag auf den 1. Tag des Monats gesetzt. <u>Enddatum</u>: Wenn das UE noch anhielt, dann wurden die unten aufgeführten Regeln nicht angewendet. 1. Wenn das Enddatum vollständig fehlte, wurde das Enddatum nicht imputiert. Das UE wurde als anhaltend gesetzt. 2. Wenn das Jahr vorhanden war, und Monat und Tag fehlten oder wenn Jahr und Tag vorhanden waren, und der Monat fehlte: a. Wenn Jahr = Jahr des Studienabbruchs, dann wurden Monat und Tag auf Monat und Tag des Studienabbruchs gesetzt. b. Wenn Jahr < Jahr des Studienabbruchs, dann wurden Monat und Tag auf den 31. Dezember gesetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c. Wenn Jahr > Jahr des Studienabbruchs, dann wurden Monat und Tag auf den 31. Dezember gesetzt. 3. Wenn Monat und Jahr vorhanden waren und der Tag fehlte: a. Wenn Jahr = Jahr des Studienabbruchs und i. Wenn Monat = Monat des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den Tag des Studienabbruchs gesetzt. ii. Wenn Monat < Monat des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. iii. Wenn Monat > Monat des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. b. Wenn Jahr < Jahr des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. c. Wenn Jahr > Jahr des Studienabbruchs, dann wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt. **Software:** SAS Software Version 9.4 oder eine aktuellere Version

12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	**Gruppe 1 (Triple-Therapie):**
		Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern insgesamt: n = 47
		Studienteilnehmer mit klassischem HGPS: n = 38
		• Gründe für Behandlungsabbruch:
		  • Widerruf durch Elternteil/Betreuer: n = 2
		  • Widerruf durch Patienten: n = 1
		  • Widerruf durch Prüfarzt: n = 1
		  • Tod: n = 4
		Studienteilnehmer mit nicht-klassischem HGPS: n = 5
		• Gründe für Behandlungsabbruch:
		  • Tod: n = 2
		Studienteilnehmer mit PL: n = 4
		• Keine Behandlungsabbrüche
		Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung):
		Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern insgesamt: n = 36
		Studienteilnehmer mit klassischem HGPS: n = 30
		• Gründe für Behandlungsabbruch:
		  • Tod: n = 6
		Studienteilnehmer mit nicht-klassischem HGPS: n = 3
		• Keine Behandlungsabbrüche
		Studienteilnehmer mit PL: n = 3
		• Keine Behandlungsabbrüche
		Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie):
		Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern insgesamt: n = 35

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Studienteilnehmer mit klassischem HGPS: n = 34
		• Gründe für Behandlungsabbruch:
		  • Widerruf durch Elternteil/Betreuer: n = 3
		  • Widerruf durch Patienten: n = 1
		  • Widerruf durch Prüfarzt: n = 2
		  • Tod: n = 3
		Studienteilnehmer mit nicht-klassischem HGPS: n = 1
		• Keine Behandlungsabbrüche
		Studienteilnehmer mit PL: n = 0

13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Studiendauer: 23.03.2009 – laufend Kein Follow-Up
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Ausgangsmerkmale)	**Gesamte Studienpopulation Gruppe 1: Triple-Therapie:** <u>Alter (Jahre):</u> • n = 47 • Mittelwert (SD): 7.1 (4.23) • Median (Min; Max): 6,0 (1; 18) <u>Altersgruppe (n (%)):</u> • 2-11 Jahre: 41 (87,2) • 12-17 Jahre: 5 (10,6) <u>Geschlecht (n (%)):</u> • männlich: 20 (42,6) • weiblich: 27 (57,4) <u>Herkunftsland (n (%)):</u> • Argentinien: 3 (6,4) • Belgien: 2 (4,3) • Brasilien: 1 (2,1) • Kanada: 1 (2,1) • Kolumbien: 1 (2,1) • Dänemark: 1 (2,1) • Großbritannien: 1 (2,1) • Indien: 2 (4,3) • Israel: 2 (4,3) • Italien: 2 (4,3) • Japan: 2 (4,3) • Libyen: 1 (2,1) • Marokko: 1 (2,1) • Pakistan: 1 (2,1) • Philippinen: 1 (2,1) • Polen: 1 (2,1) • Portugal: 2 (4,3) • Rumänien: 1 (2,1) • Südafrika: 2 (4,3)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schweden: 1 (2,1) • Türkei: 1 (2,1) • USA: 16 (34,0) • Venezuela: 1 (2,1) <u>Region (n (%)):</u> • Europa: 11 (23,4) • Nordamerika: 17 (36,2) • Restliche Welt: 19 (40,4) <u>Altersabhängige Körpergröße (laut DXA-Scan) (Jahre):</u> • n = 2 • Mittelwert (SD): 2,0 (0) • Median (Min; Max): 3 (2; 2) <u>Nüchterngewicht (kg):</u> • n = 46 • Mittelwert (SD): 10,7 (3,25) • Median (Min; Max): 10,1 (6; 23) <u>Körpergröße, stehend (cm):</u> • n = 44 • Mittelwert (SD): 94,8 (15,25) • Median (Min; Max): 91,9 (68; 139) <u>BMI (kg/m²):</u> • n = 44 • Mittelwert (SD): 11,86 (1,413) • Median (Min; Max): 11,68 (9,7; 16,2) <u>Z-Score Körpergröße, stehend:</u> • n = 44 • Mittelwert (SD): -4,96 (1,788) • Median (Min; Max): -5,05 (-9,0; -1,6) <u>Z-Score Nüchterngewicht:</u> • n = 46 • Mittelwert (SD): -9,50 (6,763) • Median (Min; Max): -8,39 (-45,0; -3,1) **Gesamte Studienpopulation Gruppe 1: Triple Therapie Monotherapie-Erweiterung:** <u>Alter (Jahre):</u> • n = 36 • Mittelwert (SD): 10,9 (4,06) • Median (Min; Max): 10,0 (2; 19) <u>Altersgruppe (n (%)):</u> • 2-11 Jahre: 21 (58,3) • 12-17 Jahre: 13 (36,1) <u>Geschlecht (n (%)):</u> • männlich: 13 (36,1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• weiblich: 23 (63,9) Herkunftsland (n (%)): • Argentinien: 2 (5,6) • Belgien: 2 (5,6) • Brasilien: 1 (2,8) • Kolumbien: 1 (2,8) • Dänemark: 1 (2,8) • Großbritannien: 1 (2,8) • Israel: 2 (5,6) • Italien: 2 (5,6) • Japan: 2 (5,6) • Libyen: 1 (2,8) • Pakistan: 1 (2,8) • Philippinen: 1 (2,8) • Polen: 1 (2,8) • Portugal: 2 (5,6) • Südafrika: 2 (5,6) • Schweden: 1 (2,8) • Türkei: 1 (2,8) • USA: 11 (30,6) • Venezuela: 1 (2,8) Region (n (%)): • Europa: 10 (27,8) • Nordamerika: 11 (30,6) • Restliche Welt: 15 (41,7) Altersabhängige Körpergröße (laut DXA-Scan) (Jahre): • n = 2 • Mittelwert (SD): 2,0 (0) • Median (Min; Max): 2 (2; 2) Nüchterngewicht (kg): • n = 34 • Mittelwert (SD): 13,5 (3,65) • Median (Min; Max): 13,0 (7; 29) Körpergröße, stehend (cm): • n = 33 • Mittelwert (SD): 107,3 (11,23) • Median (Min; Max): 105,7 (81; 141) BMI (kg/m²): • n = 33 • Mittelwert (SD): 11,52 (1,123) • Median (Min; Max): 11,34 (9,9; 14,5) Z-Score Körpergröße, stehend: • n = 33 • Mittelwert (SD): -6,06 (1,691)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Median (Min; Max): -6,23 (-9,7; -2,4) Z-Score Nüchterngewicht: • n = 34 • Mittelwert (SD): -13,13 (8,817) • Median (Min; Max): -9,96 (-41,2; -3,4) **Gesamte Studienpopulation Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie):** Alter (Jahre): • Mittelwert (SD): 6,1 (3,86) • Median (Min; Max): 6,0 (2; 17) Altersgruppe (n (%)): • 2-11 Jahre: 31 (88,6) • 12-17 Jahre: 4 (11,4) Geschlecht (n (%)): • männlich: 22 (62,9) • weiblich: 13 (37,1) Herkunftsland (n (%)): • Argentinien: 1 (2,9) • Australien: 1 (2,9) • Brasilien: 6 (17,1) • Kanada: 1 (2,9) • China: 1 (2,9) • Dominikanische Republik: 2 (5,7) • Deutschland: 1 (2,9) • Honduras: 1 (2,9) • Indien: 5 (14,3) • Italien: 1 (2,9) • Japan: 1 (2,9) • Mexiko: 2 (5,7) • Pakistan: 1 (2,9) • Philippinen: 3 (8,6) • Republik Korea: 1 (2,9) • Russland: 1 (2,9) • Togo: 1 (2,9) • Ukraine: 1 (2,9) • Tansania: 1 (2,9) • USA: 3 (8,6) Region (n (%)): • Europa: 4 (11,4) • Nordamerika: 6 (17,1) • Restliche Welt: 25 (71,4) Altersabhängige Körpergröße (laut DXA-Scan) (Jahre): • n = 32 • Mittelwert (SD): 3,5 (1,95)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Median (Min; Max): 3 (1; 9) Nüchterngewicht (kg): • n = 34 • Mittelwert (SD): 10,7 (3,00) • Median (Min; Max): 10,3 (7; 22) Körpergröße, stehend (cm): • n = 35 • Mittelwert (SD): 92,3 (14,09) • Median (Min; Max): 92,4 (65; 133) BMI (kg/m²): • n = 34 • Mittelwert (SD): 12,72 (2,433) • Median (Min; Max): 12,51 (9,2; 23,8) Z-Score Körpergröße, stehend: • n = 35 • Mittelwert (SD): -5,01 (2,378) • Median (Min; Max): -4,48 (-13,7; -1,6) Z-Score Nüchterngewicht: • n = 34 • Mittelwert (SD): -8,76 (7,523) • Median (Min; Max): -7,62 (-46,2; -1,7)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	**Gruppe 1 (Triple-Therapie):** ITT-/Sicherheitspopulation: 47 **Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung):** ITT-/Sicherheitspopulation: 36 **Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie):** ITT-/Sicherheitspopulation: 35
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	**Ergebnisse:** Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2.6 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für die primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden Analysen für die folgenden Subgruppen durchgeführt: • Alter (2-11 Jahre, 12- < 18 Jahre) • Geschlecht (Männlich, Weiblich) • Region (Europa, Nordamerika, restliche Welt) **Sensitivitätsanalysen:** Gruppe 1 (Triple-Therapie): Um die Sensitivität der Analysen gegenüber fehlenden Daten zu beurteilen, sollten die Analysen unter Verwendung multipler Imputation wiederholt werden, um

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fehlende Werte für das Körpergewicht in den Monaten 6, 12, 18, 40 bis 56 und 60 zu ersetzen.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Im Laufe der Studiendauer traten folgende unerwünschte Ereignisse auf: **Gruppe 1 (Triple-Therapie):** Gesamtzahl UE: 6 UE mit Schweregrad CTCAE ≥ 3: 6 (12,8) Studienabbrüche: 0 (0) Todesfälle: 6 (12,8 %) **Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung):** Gesamtzahl UE: 17 UE mit Schweregrad CTCAE ≥ 3: 7 (19,4) Studienabbrüche: 0 (0) Todesfälle: 6 (16,7 %) **Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie):** Gesamtzahl UE: 491 UE mit Schweregrad CTCAE ≥ 3: 13 (37,1 %) Studienabbrüche: 3 (8,6 %) Todesfälle: 4 (11,4 %) Weitere Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2.6.3 dargestellt.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** <u>Gruppe 1 (Triple-Therapie):</u> • Die jährliche Körpergewichtszunahmerate nahm bei den Patienten vom Ausgangswert bis zum Ende der Studie nicht zu. • 12 von 40 Patienten (30 %) (95 %-KI [16,6; 46,5]) erreichten eine statistisch signifikante Körpergewichtszunahmerate von ≥ 50 % (p < 0,0001) oder den Wechsel von einer negativen zu einer positiven Körpergewichtszunahmerate (p < 0,0001). • Die meisten der übrigen 28 Patienten wiesen konstante Raten auf, bei 10 der 28 Patienten (25 %) war eine Abnahme von > 50 % zu verzeichnen. • Bei den 12 Patienten, die eine ≥ 50 % ige Körpergewichtszunahmerate erreichten, betrug die mediane Zunahme das 0,55-fache (Spanne: -16,1; 13,3) und bei den 28 Patienten, die nicht mindestens eine 50 % ige jährlichen Körpergewichtszunahmerate erreichten, betrug die mediane Zunahme das 0,50-fache (Spanne: -0,6; 1,4). • Einer der drei (33,3 %) PL-Patienten erreichte eine ≥ 50 %-ige Körpergewichtszunahmerate oder einen Wechsel von einer negativen zu einer positiven Körpergewichtszunahmerate. Die Zunahme (1,60-fach) war größer als bei den HGPS-Patienten.

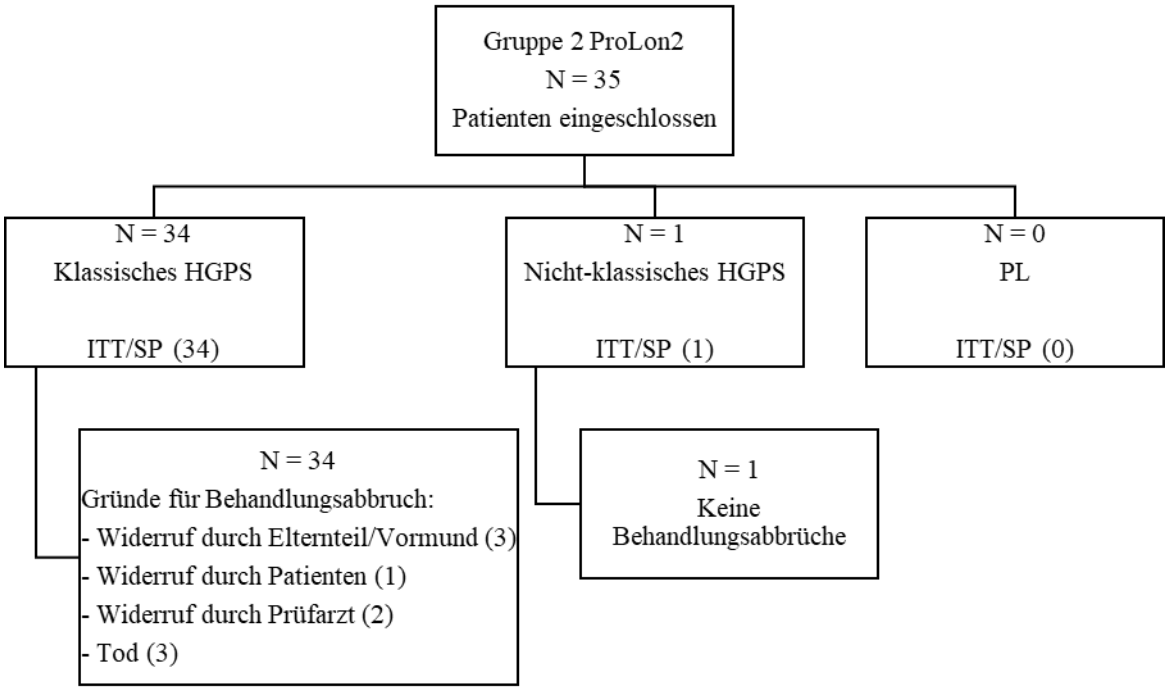
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Subgruppenanalysen ergaben ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu denen, die für die Gesamtpopulation berichtet wurden. Eine Ausnahme bildete die Altersgruppe der Patienten von 12 bis < 18 Jahren, bei der der Anteil der Patienten, die einen Erfolg für eine ≥ 50 %ige Steigerung der Körpergewichtszunahmerate erreichten (4 von 5 Patienten, 80,0 %), im Vergleich zur Gesamtpopulation (12 von 40 Patienten, 30 %) höher war. Die Stichprobengröße war jedoch klein. • Multiple Imputation: FCS Regressionsmethode und FCS Predictive Mean Matching, Zusammenfassung von Erfolg und Misserfolg, stratifiziert nach Mutationsgruppe für ≥ 50 % Steigerung der Körpergewichtszunahmerate; die Anzahl der Patienten, die einen Erfolg erzielten, war 14 (31,8 %) (95 %-KI 18,6; 47,6) und 30 (68,2 %) (95 %-KI 52,4; 81,4) für Misserfolg unter Verwendung der FCS Regressionsmethode. Die Anzahl der Patienten, die einen Erfolg erzielten, betrug 15 (34,1 %) (95 %-KI 20,5; 49,9) und 29 (65,9 %) (95 %-KI 50,1; 79,5) für einen Misserfolg unter Verwendung des FCS Predictive Mean Matchings. <u>Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung):</u> • Die jährliche Körpergewichtszunahmerate nahm bei den Patienten vom Ausgangswert (Daten, die innerhalb des Jahres vor der Studie erhoben wurden) bis zum Ende der Studie nicht zu. • 6 von 23 Patienten (26,1 %) (95 %-KI [10,2; 48,4] erreichten eine Steigerung der Körpergewichtszunahmerate von ≥ 50 % oder den Wechsel von einer negativen zu einer positiven Körpergewichtszunahmerate (p = 0,0002). • Bei 14 der verbleibenden 17 Patienten (60,9 %) war eine Abnahme von > 50 % zu verzeichnen. • Bei den 6 Patienten, die eine Körpergewichtszunahmerate ≥ 50 % erreichten, betrug die Zunahme im Median das 2,45-fache (Spanne: -4,0; 11,3) und bei den 17 Patienten, die nicht mindestens eine 50 % ige jährliche Körpergewichtszunahmerate erreichten, betrug die Zunahme im Median das 0,30-fache (Spanne: -0,6; 0,7). • Keiner der PL-Patienten (n = 2) erreichte eine ≥ 50 % ige Körpergewichtszunahmerate oder einen Wechsel von negativer zu positiver Körpergewichtszunahmerate (mediane Zunahme um das 0,05-fache). <u>Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie):</u> • Im Allgemeinen nahm die jährliche Körpergewichtszunahmerate vom Ausgangswert (dem Beginn der Monotherapie) bis zum Ende der Studie nicht zu. • 8 von 22 Patienten (36,4 %) (95 %-KI [17,2; 59,3]) erreichten eine Körpergewichtszunahmerate von ≥ 50 % oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		den Wechsel von einer negativen zu einer positiven Körpergewichtszunahmerate ($p < 0,0001$). • Bei 8 der verbleibenden 14 Patienten (36,4 %) war eine Abnahme von > 50 % zu verzeichnen. • Bei den 8 Patienten, die eine Körpergewichtszunahmerate ≥ 50% erreichten, betrug die mediane Zunahme das 1,05-fache (Spanne: -0,5, 3,6) und bei den 14 Patienten, die nicht mindestens eine 50%ige jährlichen Körpergewichtszunahmerate erreichten, betrug die mediane Zunahme das 0,35-fache (Spanne: 0,0; 1,1). • Subgruppenanalysen ergaben ähnliche Ergebnisse wie die für die Gesamtpopulation. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** Es werden im Folgenden die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Weitere Endpunkte sind dem CSR zu entnehmen. <u>Gruppe 1 (Triple-Therapie):</u> • Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Änderung der Körpergröße“ eine statistisch signifikante mediane Zunahme von 12,20 % (Spanne: -1,6 %; 49,8 %) vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapie ($p < 0,0001$). • Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Änderung des BMI“ eine statistisch signifikante mediane Abnahme von 4,90 % (Spanne: -18,7 %; 18,7 %) vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapie ($p = 0,0006$). • Die Ergebnisse für die vier PL-Patienten waren vergleichbar mit denen für die HGPS-Patienten. <u>Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung):</u> • Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Änderung der Körpergröße“ eine statistisch signifikante mediane Zunahme von 4,50 % (Spanne: -2,4 %; 10,8 %) vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapie ($p < 0,0001$). • Die Ergebnisse für die drei PL-Patienten waren vergleichbar mit denen der HGPS-Patienten. • Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Änderung des BMI“ eine statistisch signifikante mediane Abnahme von 2,50 % (Spanne: -14,1 %; 7,4 %) vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapie ($p=0,0424$). • Bei den drei PL-Patienten war die Abnahme geringer als bei den HGPS-Patienten. <u>Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie):</u> • Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Änderung der Körpergröße“ eine statistisch signifikante mediane Zunahme von 7,80 % (Spanne: 0,5 %; 52,1 %) vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapie ($p < 0,0001$). • Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Änderung des BMI“ eine statistisch signifikante mediane Abnahme von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4,75 % (Spanne: -52,8 %; 3,4 %) vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapie ($p < 0,0001$). **Sicherheitsendpunkte:** <u>Gruppe 1 (Triple-Therapie):</u> • Hohe Compliance (Median: 99,0 %, Spanne: 54,2 %; 100,0 %) • Einnahme des Medikaments im Median für 1.702 Tage (Spanne: 185,0; 2240,0) • 6 Patienten (12,8 %) hatten ein UE, welches zum Tod führte, darunter keiner der vier Patienten mit PL. • Keines der SUE stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation <u>Gruppe 1 (Triple-Therapie Monotherapie-Erweiterung):</u> • Hohe Compliance (Median: 100,0 %, Spanne: 95,3 %; 100,0 %) • Einnahme des Medikaments im Median für 825 Tage (Spanne: 81,0; 1.313,0) • 6 Patienten (12,8 %) hatten ein UE, welches zum Tod führte, darunter keiner der drei Patienten mit PL. • Keiner der Todesfälle stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation <u>Gruppe 2 (ProLon2) (Monotherapie):</u> • Hohe Compliance (Median: 99,35 %, Spanne: 23,8 %; 100,0 %) • Einnahme des Medikaments im Median für 711,50 Tage (Spanne: 8,0; 1148,0) • 34 von 35 (97,1 %) Patienten hatten mindestens ein UE im Studienverlauf • 13 (37,1 %) Patienten hatten ein UE mit Schweregrad CTCAE ≥ 3 • 12 (34,3 %) Patienten hatten mindestens ein SUE, keines der SUE war behandlungsabhängig • 3 (8,6 %) Patienten hatten ein UE, welches zum Behandlungsabbruch führte • 4 Patienten (11,4 %) hatten ein UE, welches zum Tod führte. • Keiner der Todesfälle stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation. • Häufigste UE (bei ≥ 50 % der Sicherheitspopulation (SP)): Erbrechen (n = 33; 94,3 %), Diarrhö (n = 25; 71,4 %), verminderter Appetit (n = 19; 54,3 %) und Kopfschmerzen (n = 19; 54,3 %) • Klinisch signifikante Veränderungen der Laborergebnisse und Vitalparameter waren selten und im Allgemeinen vorübergehend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die UE-Daten für den Patienten mit nicht-klassischem HGPS waren im Allgemeinen mit denen der klassischen HGPS-Patienten vergleichbar.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nicht zutreffend
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004.		

Abbildung 20: Flowchart zu ProLon2 – Zulassungsrelevante Population: Gruppe 2



Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; ITT: Intention-to-treat; PL: Progeroide Laminopathien; SP: Sicherheitspopulation
Quelle: (9)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Kohortenstudie

Studie: Kohortenstudie

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR	Kohortenstudie

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Studie ist eine Kohortenstudie mit historischem Vergleich. Die Zuteilung der Matching-Partner erfolgte randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich um eine Studie mit historischem Vergleich handelt.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte ein Matching nach Alter, Geschlecht und Kontinent des Wohnsitzes bzw. Proxy. Eine detaillierte Erläuterung des Matchings findet sich in Abschnitt 4.4.2.2.3.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt daher nicht vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019), Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019), Inzidenzrate der Todesfälle (Datenschnitt 01.06.2019, adjustiert nach Beobachtungszeit)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 07-01-0007/ProLon1

Studie: ProLon1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR	Studie 07-01-0007/ProLon1

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte (Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI))

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Lost-to-follow-up-Patienten sind genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika), sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 09-06-0298/ProLon2

Studie: ProLon2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR	Studie 09-06-0298/ProLon2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Sicherheitsendpunkte (Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI))

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Lost-to-follow-up-Patienten sind genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika), sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Inhalt

Alternative Matching-Methoden: Tipping Point Match (supportiv) ... 235
Fixes 50. Perzentil ... 235
Fixes 75. Perzentil ... 237
Fixes 100. Perzentil ... 239
Zufälliges Matching innerhalb des oberen 50. Perzentils ... 241
Ungünstigster Matchingpartner ... 243
Sensitivitätsanalysen zur Mortalität (Kohortenstudie) ... 245
Mehrfaches Matchen von Datensätzen für Robustheit ... 245
Analyse von auditierbaren Patientenakten der historischen Kohorte ... 249
Überlebensanalyse ohne Matching ... 251
Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) zwischen ProLon1- und ProLon2-Patienten und der gesamten unbehandelten Patientenpopulation ... 254
Sensitivitätsanalyse mit zwei Patienten, die zu krank zum Reisen waren ... 256
Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) zwischen ProLon1, ProLon2 und medikamentös unbehandelten Patienten aus der Triple-Therapie und Patienten ohne vorherige Lonafarnib-Exposition ... 258
Cox-Proportional-Hazard-Regression zum Vergleich von gematchten unbehandelten Patienten und behandelten Patienten, adjustiert nach dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns ... 260
Analysen mit supportiver Zensierungsmethode ... 273

Alternative Matching-Methoden: Tipping Point Match (supportiv)

Fixes 50. Perzentil

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Fixes 50. Perzentil – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

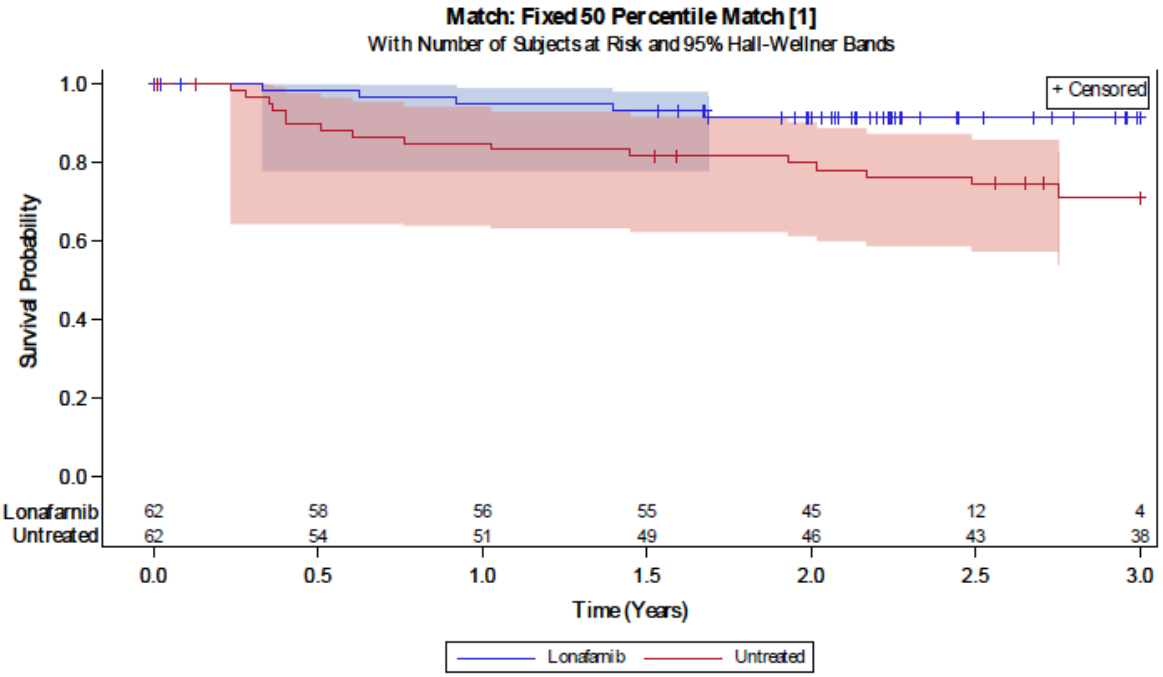
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0018	
Patienten gesamt	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	45 (72,6)
Nicht Zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	17 (27,4)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,488 (0,1256)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	2,5 (0,76; n/a)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.2



Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Fixes 50. Perzentil – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent im festgelegten Perzentil des Alters gematcht (wenn zwei, wird der älteste ausgewählt). Unbehandelte Patienten werden bei dieser Matching-Methode nicht zufällig zugeordnet.

Hinweis: Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.2.1.1.2

Fixes 75. Perzentil

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Fixes 75. Perzentil – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

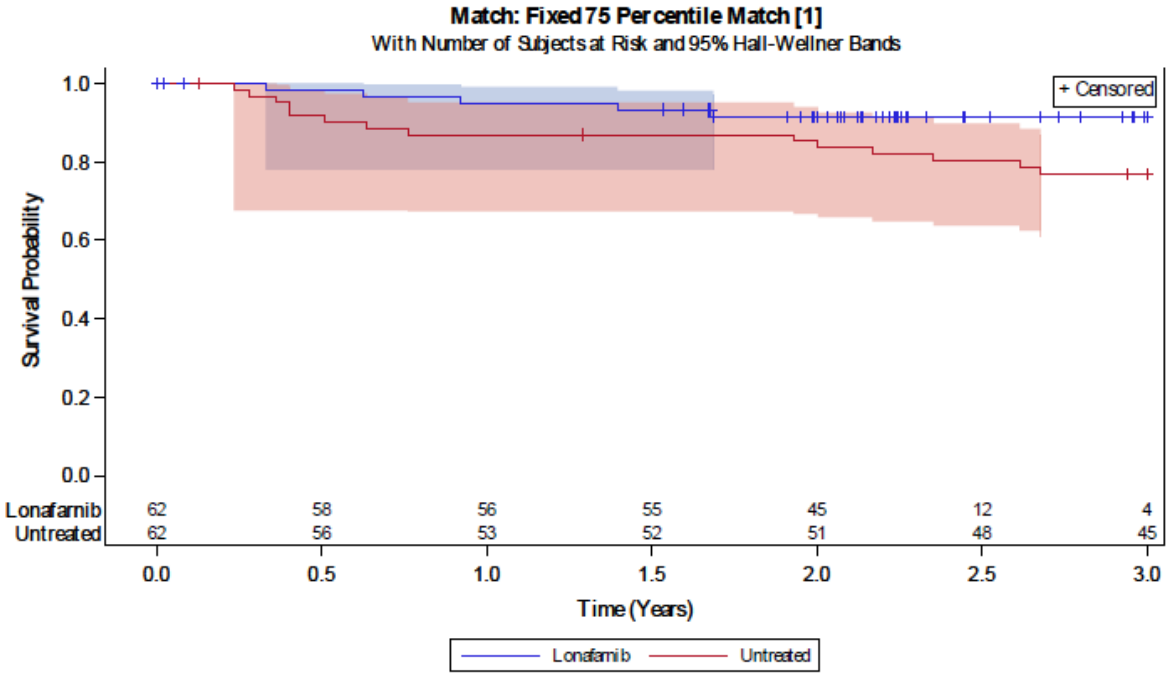
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0080	
Patienten gesamt	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	48 (77,4)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	14 (22,6)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,594 (0,1152)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.2



Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Fixes 75. Perzentil – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent im festgelegten Perzentil des Alters gematcht (wenn zwei, wird der älteste ausgewählt). Unbehandelte Patienten werden bei dieser Matching-Methode nicht zufällig zugeordnet.

Hinweis: Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.2.1.1.2

Fixes 100. Perzentil

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Fixes 100. Perzentil – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

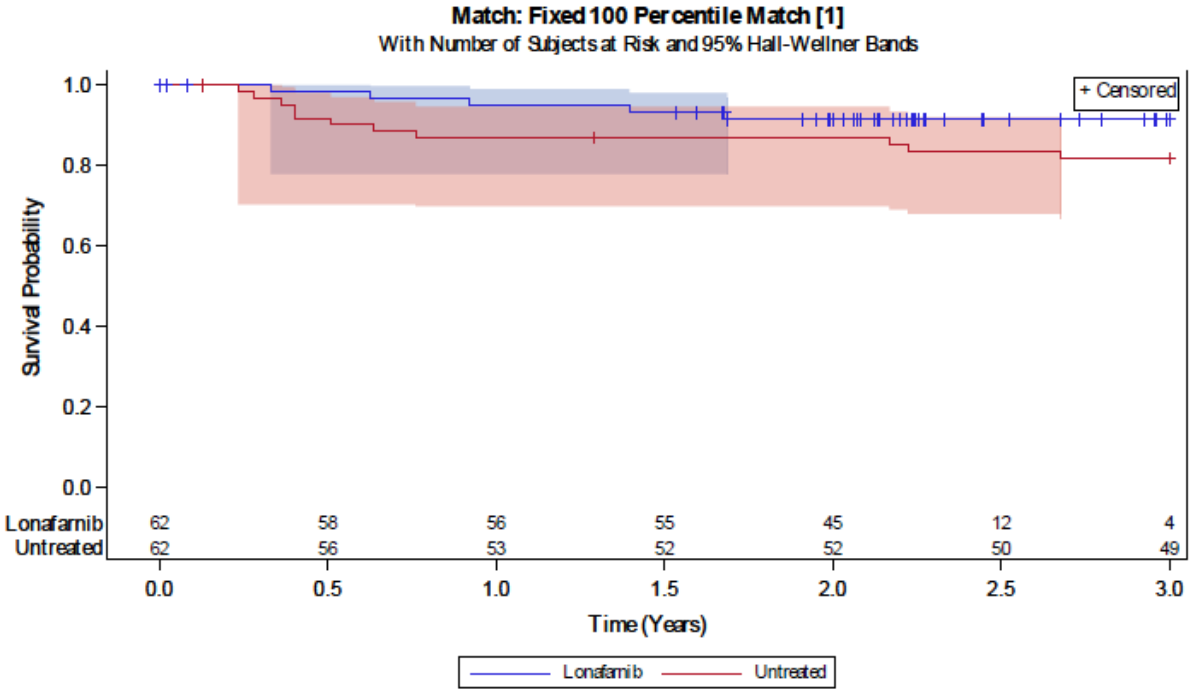
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0265	
Patienten gesamt	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	51 (82,3)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	11 (17,7)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,633 (0,1160)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.2



Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Fixes 100. Perzentil – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent im festgelegten Perzentil des Alters gematcht (wenn zwei, wird der älteste ausgewählt). Unbehandelte Patienten werden bei dieser Matching-Methode nicht zufällig zugeordnet.

Hinweis: Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.2.1.1.2

Zufälliges Matching innerhalb des oberen 50. Perzentils

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Zufällig im oberen 50. Perzentil – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

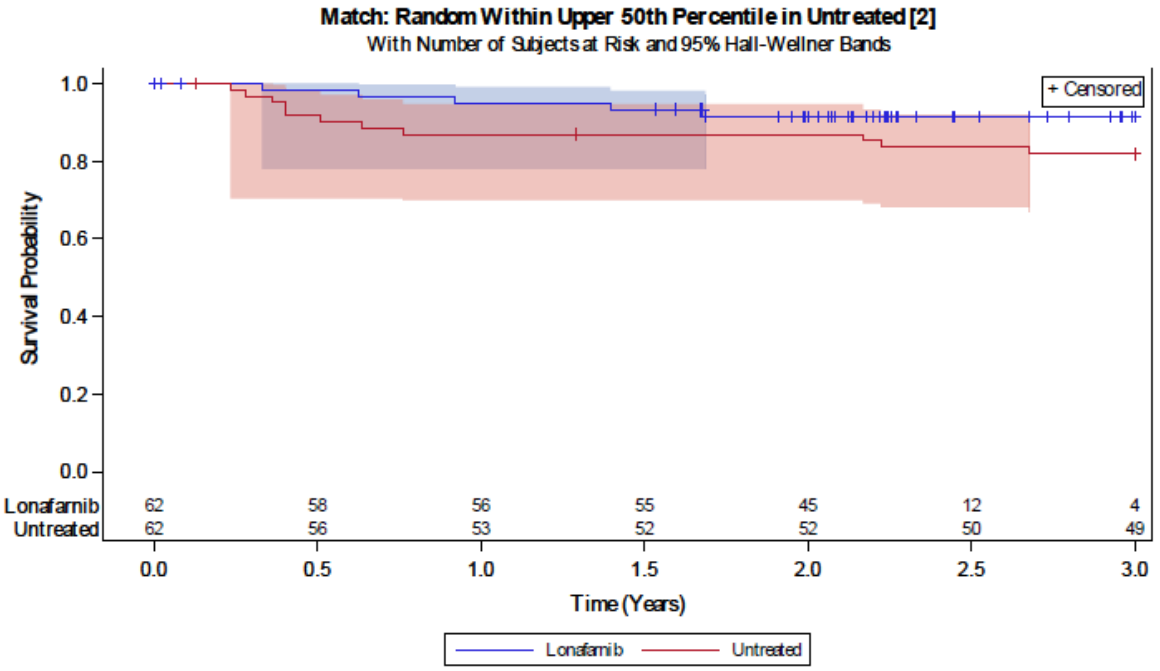
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0279	
Patienten gesamt	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	51 (82,3)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	11 (17,7)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,633 (0,1160)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.2



Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Zufällig im oberen 50. Perzentil – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

[2] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten im oberen 50. Perzentil des Alters nach Geschlecht und Kontinent gematcht.

Hinweis: Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.2.1.1.2

Ungünstigster Matchingpartner

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Ungünstigster Matchingpartner – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

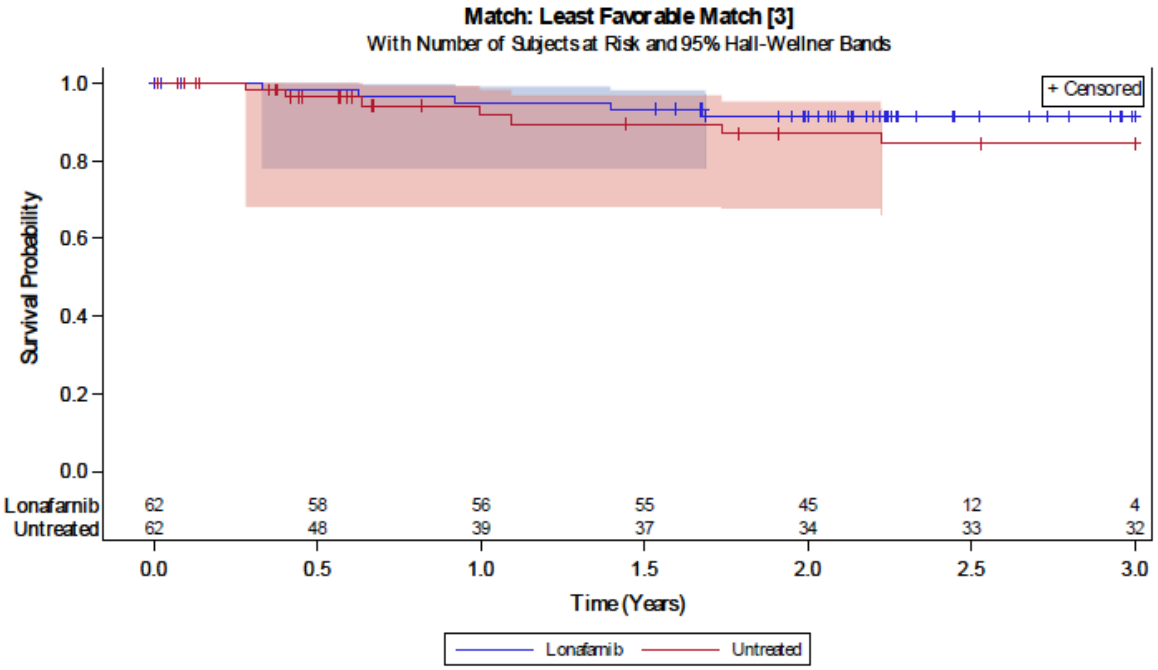
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0786	
Patienten gesamt	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	55 (88,7)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	7 (11,3)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,708 (0,1146)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.2



Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus der Tipping Point Match Gruppe (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Ungünstigster Matchingpartner – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

[3] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden zunächst mit unbehandelten Patienten, die noch lebten oder zensiert wurden, und dann mit den unbehandelten Patienten mit dem höchsten Sterbealter gematcht.

Hinweis: Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.2.1.1.2

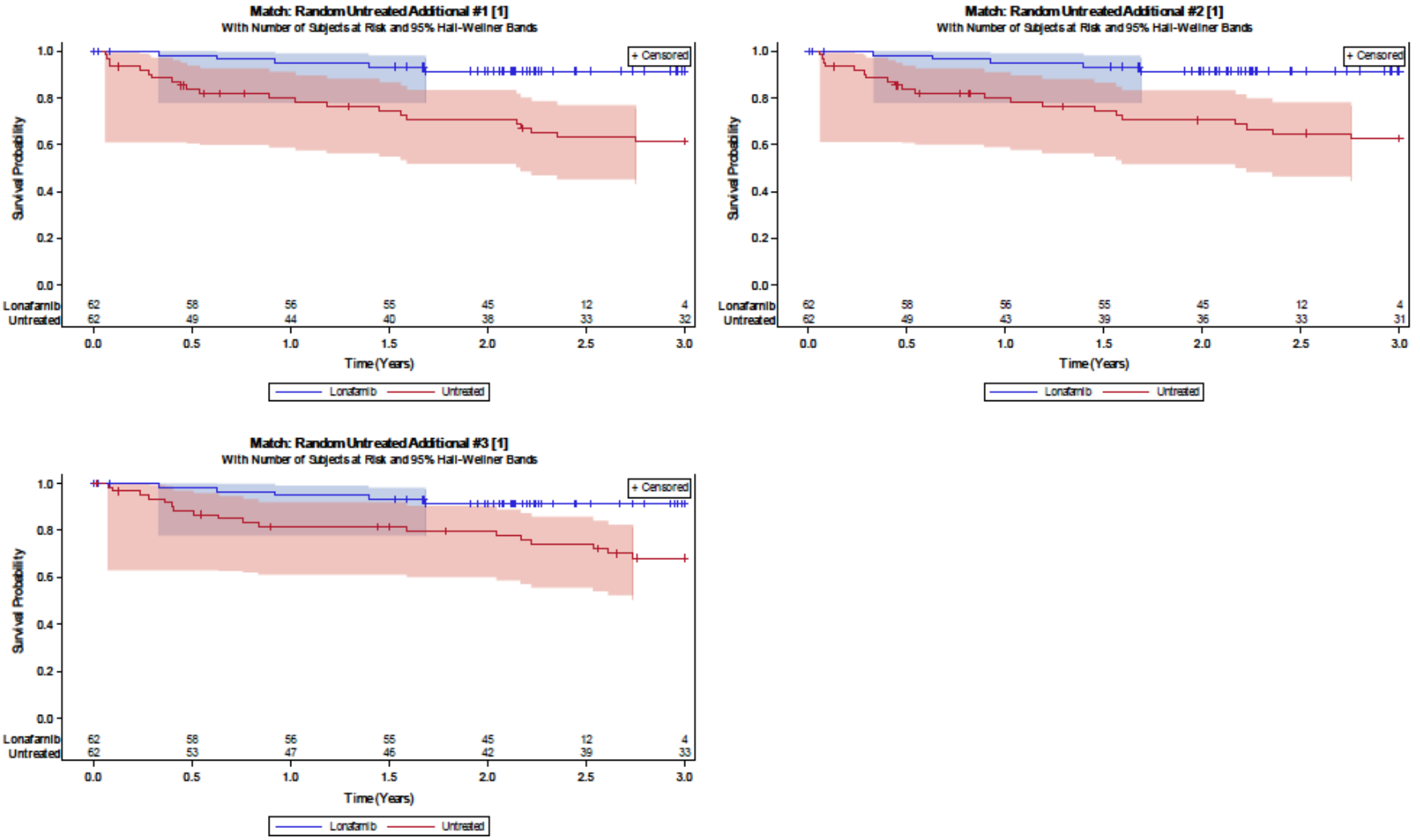
Sensitivitätsanalysen zur Mortalität (Kohortenstudie)

Mehrfaches Matchen von Datensätzen für Robustheit

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus den Sensitivitäts-Match Gruppen (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Random Untreated Additional #1, #2, und #3 – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**		
			Random Untreated Additional #1	**Random Untreated Additional #2**	**Random Untreated Additional #3**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)		< 0,0001	< 0,0001	0,0023
Patienten gesamt	n	62	62	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	40 (64,5)	41 (66,1)	44 (71,0)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	22 (35,5)	21 (33,9)	18 (29,0)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,254 (0,1443)	2,264 (0,1455)	2,430 (0,1332)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	1,5 (0,44; 2,35)	1,5 (0,44; 2,75)	2,2 (0,64; n/a)
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler					

Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**		
			Random Untreated Additional #1	**Random Untreated Additional #2**	**Random Untreated Additional #3**
a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent. b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren. Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.3					



Kaplan-Meier Überlebenskurven für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus den Sensitivitäts-Match Gruppen (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Random Untreated Additional #1, #2, und #3 – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

[1] Für die Sensitivitätsanalyse wurden drei weitere unabhängige Matches mit der primären Matching-Methode erstellt.

Hinweis: Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.2.1.1.3

Analyse von auditierbaren Patientenakten der historischen Kohorte

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus den Sensitivitäts-Match Gruppen (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Random Untreated für Patienten mit auditierbaren Patientenakten – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

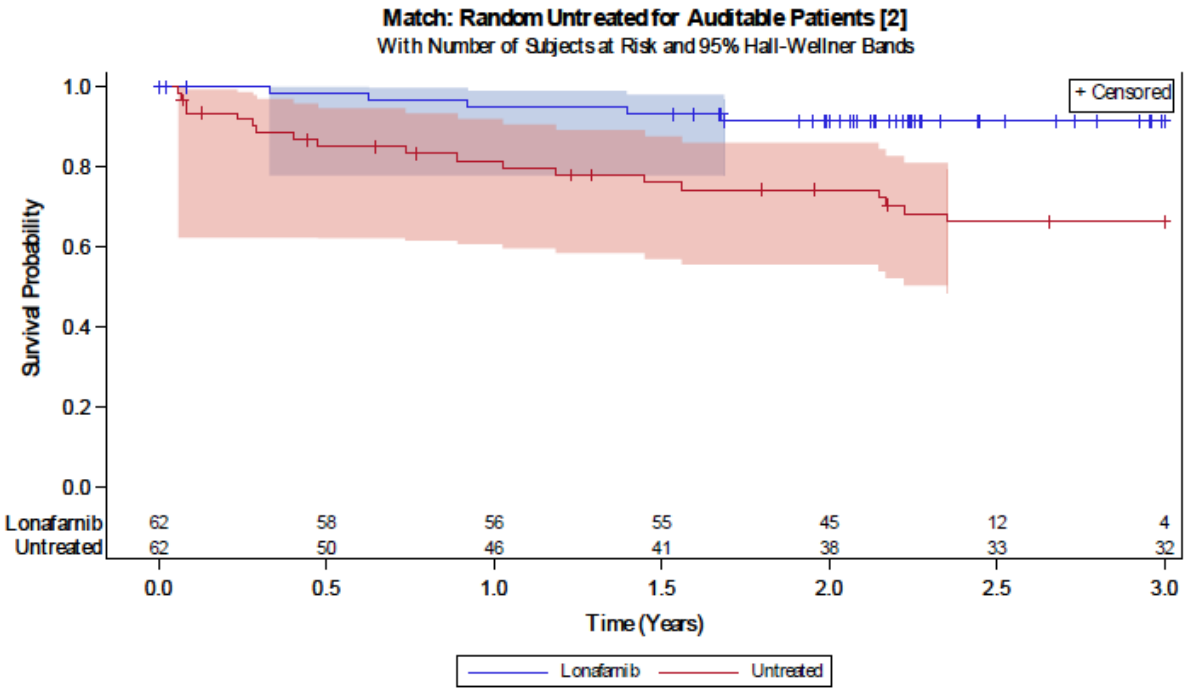
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0003	
Patienten gesamt	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	43 (69,4)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	19 (30,6)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,326 (0,1420)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	1,6 (0,48; n/a)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.3



Kaplan-Meier Überlebenskurven für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten aus den Sensitivitäts-Match Gruppen (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Random Untreated für Patienten mit auditierbaren Patientenakten – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

FDA = Food and Drug Administration

[2] Sechs der 81 unbehandelten Patienten wurden vor der Anwendung der primären Matching-Methode aus der Population ausgeschlossen. Die Daten dieser Patienten stehen der FDA aufgrund von Zustimmungsproblemen nicht zur Einsichtnahme zur Verfügung.

Hinweis: Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.2.1.1.3

Überlebensanalyse ohne Matching

Log-Rank Test zur Überlebenszeit der Patienten mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus gesamte unbehandelte Patientenpopulation (Letzter Follow-up Datenschnitt bei drei Jahren für behandelte Gruppe) - Analysepopulation: ProLon1 und Prolon2 Intention-to-Treat Set (ITT1_2) und gesamte unbehandelte Patientenpopulation der historischen Kohorte (N = 255)

Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 193)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0095	
Patienten gesamt	n	62	193
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	63 (32,6)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	130 (67,4)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	16,965 (1,1249)	13,906 (0,4005)
	75. Perzentil (95 %-KI)	19,2 (15,28; 19,20)	16,7 (15,96; 17,58)
	50. Perzentil (95 %-KI)	19,2 (14,23; 19,20)	14,0 (13,04; 14,82)
	25. Perzentil (95 %-KI)	15,3 (11,66; 19,20)	11,0 (9,71; 11,57)

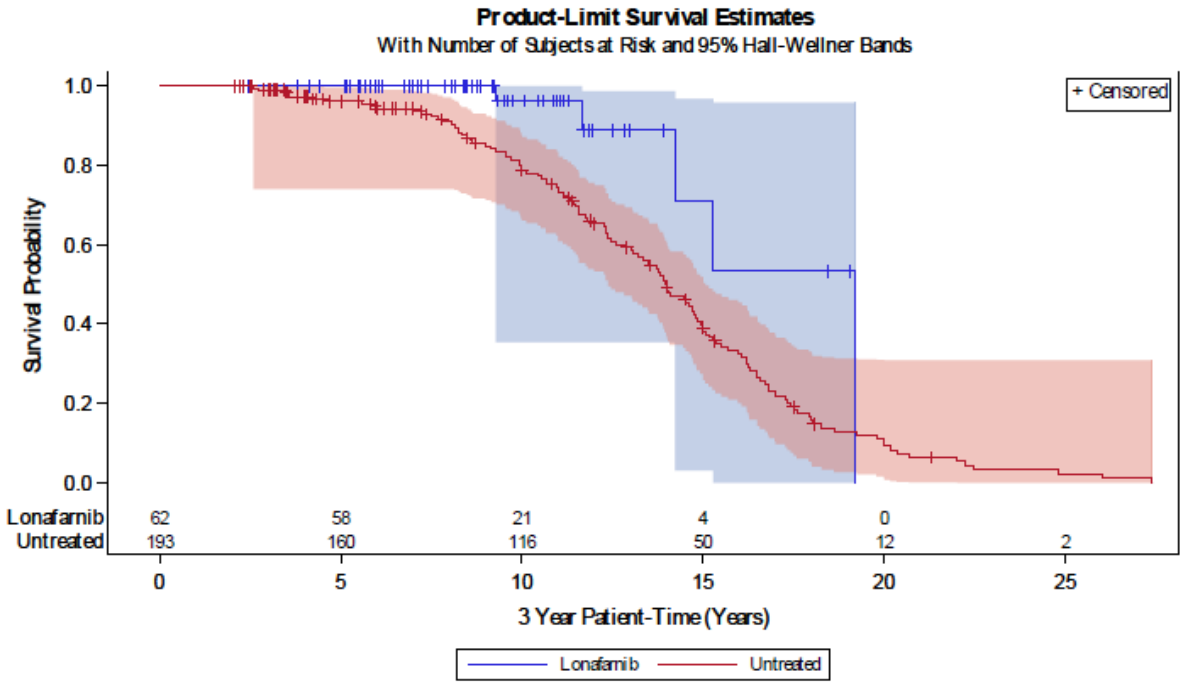
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Hinweis: Die Zeitspanne wurde auf die größte beobachtete Zeit in behandelten und unbehandelten Patienten festgelegt. Für diese Analyse wurde kein Matching durchgeführt. Für die behandelte Gruppe wurde der kleinere der beiden Zeitpunkte ausgewählt, d. h. das Datum des letzten Follow-Up oder drei Jahre nach dem Behandlungsdatum, einschließlich der Daten, die in der Verlängerung der Triple- oder Monotherapie beobachtet wurden.

Quelle: (10), Tabelle 14.9



Kaplan-Meier Überlebenskurven für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus gesamte unbehandelte Patientenpopulation (Letzter Follow-up Datenschnitt bei drei Jahren für behandelte Gruppe) - Analysepopulation: ProLon1 und Prolon2 Intention-to-Treat Set (ITT1_2) and gesamte unbehandelte Patientenpopulation der historischen Kohorte (N = 255)

Hinweis: Für diese Analyse wurde kein Matching durchgeführt. Die Lebenszeit der Patienten wurde vom Zeitpunkt der Geburt an berechnet. Für die behandelte Gruppe wurde der kleinere der beiden Zeitpunkte ausgewählt, d. h. das Datum der letzten Nachuntersuchung oder das Datum drei Jahre nach der Behandlung, einschließlich der Daten, die in der Verlängerung der Triple- oder Monotherapie gefunden wurden. Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.6

Cox Proportional Hazards Model zur Lebenszeit der Patienten mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus gesamte unbehandelte Patientenpopulation (Letzter Follow-up Datenschnitt bei drei Jahren für behandelte Gruppe) - Analysepopulation: ProLon1 und Prolon2 Intention-to-Treat Set (ITT1_2) and gesamte unbehandelte Patientenpopulation der historischen Kohorte (N = 255)

Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 193)**
Patienten gesamt	n	62	193
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	63 (32,6)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	130 (67,4)
Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0139	

Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 193)**
	HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,31 (0,125; 0,791)	
Geschlecht und Kontinent als Kovariaten	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0109	
	HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,31 (0,123; 0,762)	
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio Quelle: (10), Tabelle 14.10.1 and 14.10.2			

Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) zwischen ProLon1- und ProLon2-Patienten und der gesamten unbehandelten Patientenpopulation

Log-Rank Test zur Lebenszeit der Patienten mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus gesamte unbehandelte Patientenpopulation (Letzter Follow-up vor Beginn der Triple-Therapie oder Everolimus für behandelte Gruppe) - Analysepopulation: ProLon1 und Prolon2 Intention-to-Treat Set (ITT1_2) and gesamte unbehandelte Patientenpopulation der historischen Kohorte (N = 255)

Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 193)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0095	
Patienten gesamt	n	62	193
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	63 (32,6)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	130 (67,4)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	16,695 (1,1249)	13,906 (0,4005)
	75. Perzentil (95 %-KI)	19,2 (15,28; 19,20)	16,7 (15,96; 17,58)
	50. Perzentil (95 %-KI)	19,2 (14,23; 19,20)	14,0 (13,04; 14,82)
	25. Perzentil (95 %-KI)	14,2 (11,66; 19,20)	11,0 (9,71; 11,57)

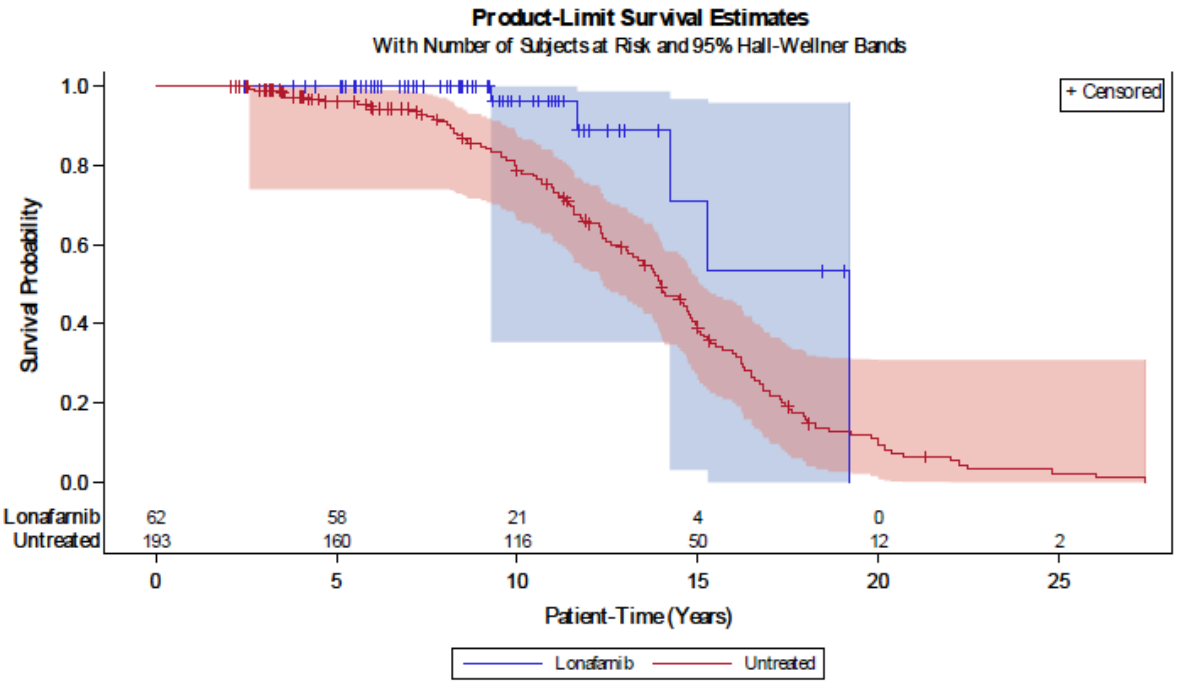
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Hinweis: Die Zeitspanne wurde auf die größte beobachtete Zeit in behandelten und unbehandelten Patienten festgelegt. Für diese Analyse wurde kein Matching durchgeführt. Das Follow-Up Datum für die behandelte Gruppe wurde auf der Grundlage des Datums des Beginns der Triple-Therapie oder von Everolimus ausgewählt, ansonsten wurde das Datum des letzten Follow-Up verwendet.

Quelle: (10), Tabelle 14.13



Kaplan-Meier Überlebenskurven für mit Lonafarnib behandelte Patienten versus gesamte unbehandelte Patientenpopulation (Letzter Follow-up vor Beginn der Triple-Therapie oder Everolimus für behandelte Gruppe) - Analysepopulation: ProLon1 und Prolon2 Intention-to-Treat Set (ITT1_2) and gesamte unbehandelte Patientenpopulation der historischen Kohorte (N = 255)

Hinweis: Für diese Analyse wurde kein Matching durchgeführt. Die Lebenszeit der Patienten wurde vom Zeitpunkt der Geburt an berechnet. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wurde auf der Grundlage des Datums des Beginns der Triple-Therapie oder von Everolimus ausgewählt, ansonsten wurde das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.8

Sensitivitätsanalyse mit zwei Patienten, die zu krank zum Reisen waren

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus Patienten der unbehandelten Match Gruppen (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Random Untreated, zu krank zum Reisen – Haupt-Analysepopulation (N = 145)

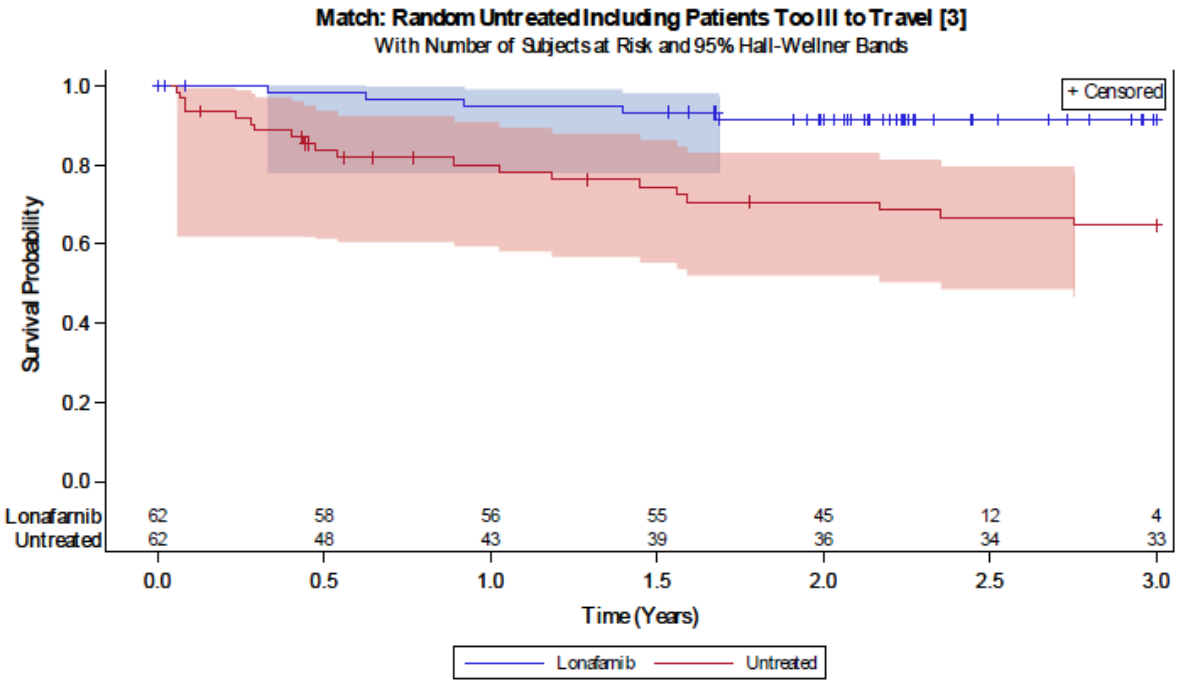
Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 83)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0002	
Patienten gesamt	n	62	62
Zensiert	n (%)	57 (91,9)	42 (67,7)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	20 (32,3)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	2,828 (0,0845)	2,277 (0,1467)
	75. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	50. Perzentil (95 %-KI)	n/a	n/a
	25. Perzentil (95 %-KI)	n/a	1,5 (0,44; n/a)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Quelle: (10), Tabelle 14.5.1.1.3



Kaplan-Meier Überlebenskurven für mit Lonafarnib behandelte versus Patienten der unbehandelten Match Gruppen (Zensierung nach drei Jahren) - Match: Random Untreated, zu krank zum Reisen – Haupt-Analysepopulation (N = 145)

[3] Unbehandelte Patienten, die als zu krank zum Reisen identifiziert wurden (NHID16 und NHID122), wurden in den Pool der unbehandelten Patienten (N = 83) unter Verwendung der primären Matching-Methode aufgenommen.

Hinweis: Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.2.1.1.3

Vergleich der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 01.06.2019) zwischen ProLon1, ProLon2 und medikamentös unbehandelten Patienten aus der Triple-Therapie und Patienten ohne vorherige Lonafarnib-Exposition

Log-Rank Test zur Lebenszeit der Patienten mit Geschlecht und Kontinent als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten (Letztes Follow-Up für mit Lonafarnib behandelte Gruppe) – Analysepopulation: ProLon1; ProLon2; und Triple Therapie Intention-to-Treat Set and gesamte unbehandelte Patientenpopulation der historischen Kohorte (N = 255)

Parameter	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 80)**	**Unbehandelt (n = 175)**
Stratifizierter Log-Rank Test[a]	p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt (zweiseitig)	0,0021	
Patienten gesamt	n	80	175
Zensiert	n (%)	55 (68,8)	45 (25,7)
Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	25 (31,3)	130 (74,3)
Überleben (Jahre)[b]	Mittelwert (SE)	16,748 (0,5996)	13,806 (0,4020)
	75. Perzentil (95 %-KI)	20,4 (17,73; n/a)	16,7 (15,69; 17,50)
	50. Perzentil (95 %-KI)	17,2 (14,58; 19,20)	13,9 (12,83; 14,74)
	25. Perzentil (95 %-KI)	14,3 (12,03; 15,38)	10,7 (9,57; 11,57)

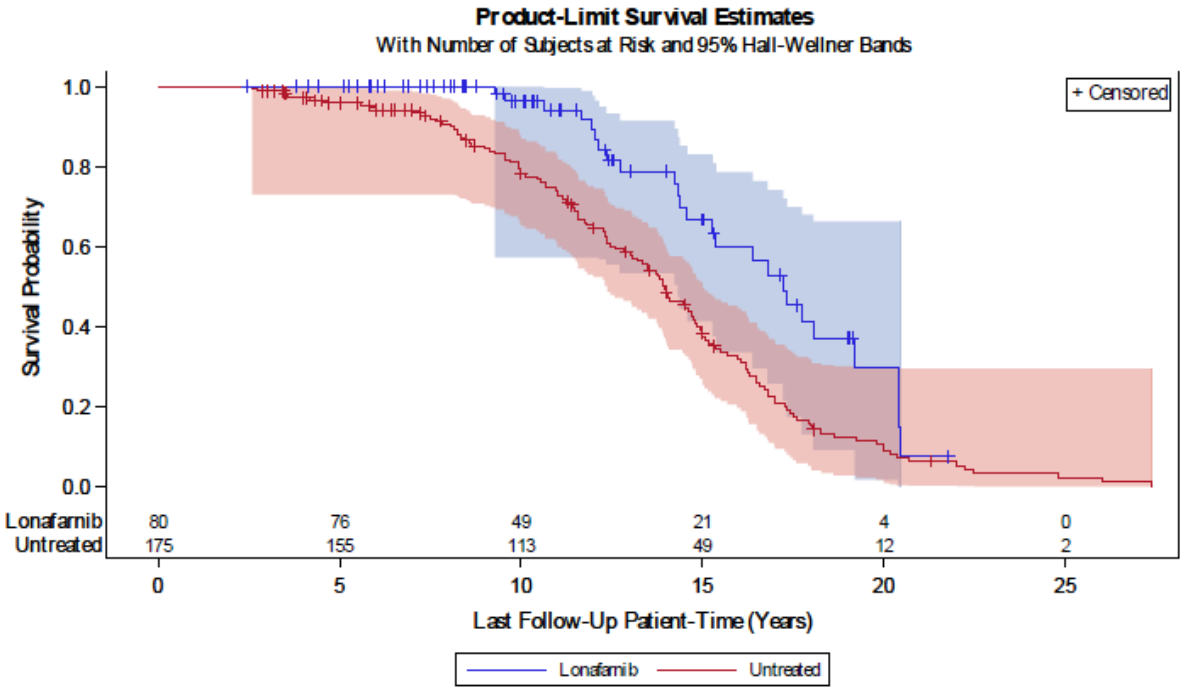
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n/a: Nicht anwendbar; SE: Standardfehler

a: Stratifiziert nach Geschlecht und Kontinent.

b: Kaplan-Meier Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-Up bis zu drei Jahren.

Hinweis: Die Zeitspanne wurde auf die größte beobachtete Zeit in behandelten und unbehandelten Patienten festgelegt. Für diese Analyse wurde kein Matching durchgeführt. Das letzte Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wurde ausgewählt, einschließlich der Daten, die in der Triple-Therapie- oder Monotherapie-Erweiterung gefunden wurden.

Quelle: (10), Tabelle 14.15



Kaplan-Meier Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte versus unbehandelte Patienten (Letztes Follow-Up für mit Lonafarnib behandelte Gruppe) – Analysepopulation: ProLon1; ProLon2; und Triple Therapie Intention-to-Treat Set and gesamte unbehandelte Patientenpopulation der historischen Kohorte (N = 255)

Hinweis: Für diese Analyse wurde kein Matching durchgeführt. Die Lebenszeit der Patienten wurde ab dem Zeitpunkt der Geburt berechnet. Das letzte Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wurde ausgewählt, einschließlich der Daten, die in der Verlängerung der Triple- oder Monotherapie gefunden wurden. Die verbleibenden Risikopatienten für jede Gruppe sind am unteren Rand der Abbildung aufgeführt. Die 95 % Hall-Wellner-Konfidenzbänder können nur berechnet werden, wenn eine ausreichende Zahl von Ereignissen vorliegt.

Quelle: (10), Abbildung 14.9

Cox-Proportional-Hazard-Regression zum Vergleich von gematchten unbehandelten Patienten und behandelten Patienten, adjustiert nach dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus Random Untreated Match adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	**Parameter**	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Random Untreated [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	41 (66,1)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	21 (33,9)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0189	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,07 (0,012; 0,449)	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten wurden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt.

[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent gematcht. Dies ist die primäre Matching-Methode.

Quelle: (10), Tabelle 14.17.1

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus unbehandelte Tipping Point Match Gruppen adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	**Parameter**	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Fixes 50 Perzentil Match [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	45 (72,6)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	17 (27,4)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0334	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,05 (0,003; 0,699)	
Fixes 75 Perzentil Match [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	48 (77,4)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	14 (22,6)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0339	

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,06 (0,004; 0,786)	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten werden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt.

[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent im festgelegten Perzentil des Alters gematcht (wenn zwei, wird der älteste ausgewählt). Unbehandelte Patienten wurden bei dieser Matching-Methode nicht zufällig zugeordnet.

Quelle: (10), Tabelle 14.17.2

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus unbehandelte Tipping Point Match Gruppen adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
Fixes 100 Perzentil Match [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	51 (82,3)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	11 (17,7)

Matching-Methode	**Parameter**	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0303	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,06 (0,005; 0,795)	
Zufällig im oberen 50. Perzentil der unbehandelten Patienten [2]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	51 (82,3)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	11 (17,7)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0293	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,06 (0,005; 0,790)	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten werden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt.

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinent im festgelegten Perzentil des Alters gematcht (wenn zwei, wird der älteste ausgewählt). Unbehandelte Patienten wurden bei dieser Matching-Methode nicht zufällig zugeordnet. [2] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten im oberen 50. Perzentil des Alters nach Geschlecht und Kontinent gematcht. Quelle: (10), Tabelle 14.17.2				

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus unbehandelte Tipping Point Match Gruppen adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
Ungünstigstes Match [3]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	55 (88,7)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	7 (11,3)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0293	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,08 (0,007; 0,984)	
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn.				

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten werden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt. [3] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden zunächst mit unbehandelten Patienten, die noch lebten oder zensiert wurden, und dann mit den unbehandelten Patienten mit dem höchsten Sterbealter gematcht. Quelle: (10), Tabelle 14.17.2				

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus unbehandelte Sensitivitäts-Match Gruppen adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
Random Untreated Additional #1 [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	40 (64,5)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	22 (35,5)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0184	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,08 (0,015; 0,429)	
Random Untreated Additional #2 [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	41 (66,1)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	21 (33,9)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0266	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,09 (0,016; 0,464)	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten werden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt.

[1] Für die Sensitivitätsanalyse wurden drei weitere unabhängige Matches mit der primären Matching-Methode erstellt.

Quelle: (10), Tabelle 14.17.3

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus unbehandelte Sensitivitäts-Match Gruppen adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	**Parameter**	**Statistik**	**Lonafarnib (n = 62)**	**Unbehandelt (n = 81)**
Random Untreated Additional #3 [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	44 (71,0)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	18 (29,0)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0190	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,04 (0,003; 0,518)	
Random Untreated für auswertbare Patientenakten [2]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	43 (69,4)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	19 (30,6)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0184	

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,08 (0,014; 0,471)	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten werden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt.

[1] Für die Sensitivitätsanalyse wurden drei weitere unabhängige Matches mit der primären Matching-Methode erstellt.

[2] 6 der 81 unbehandelten Patienten wurden vor der Anwendung der primären Matching-Methode aus der Population ausgeschlossen. Die Daten dieser Patienten stehen der FDA aufgrund von Zustimmungsproblemen nicht zur Einsichtnahme zur Verfügung.

Quelle: (10), Tabelle 14.17.3

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus unbehandelte Sensitivitäts-Match Gruppen adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
Random Untreated einschließlich Patienten, zu krank zum Reisen [3]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	42 (67,7)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	20 (32,3)

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0452	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,10 (0,019; 0,518)	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten werden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt.

[1] Unbehandelte Patienten, die als zu krank zum Reisen identifiziert wurden (NHID16 und NHID122), wurden in den Pool der unbehandelten Patienten (N = 83) unter Verwendung der primären Matching-Methode aufgenommen.

Quelle: (10), Tabelle 14.17.3

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus Random Untreated Proxy Match Gruppen adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
Random Untreated nach Kindersterblichkeitsrate [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	42 (67,7)

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	20 (32,3)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0185	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,09 (0,019; 0,446)	
Random Untreated nach Lebenserwartung [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	41 (66,1)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	21 (33,9)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0086	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,09 (0,020; 0,453)	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Note: Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten werden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt.

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinentalität gematcht. Quelle: (10), Tabelle 14.17.4				

Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Mortalitätsrate bei mit Lonafarnib behandelten Patienten versus Random Untreated Proxy Match Gruppen adjustiert nach dem Alter bei Behandlungsbeginn (Zensierung nach drei Jahren) – Analysepopulation: CITT1_2 (N = 143)

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
Random Untreated nach aktuelle Gesundheitsausgaben pro Kopf [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	44 (71,0)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	18 (29,0)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0076	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,08 (0,014; 0,446)	
Random Untreated nach aktuelle Gesundheitsausgaben in Prozent des BIP [1]	Anzahl Patienten nach Zensierungsstatus			

Matching-Methode	Parameter	Statistik	Lonafarnib (n = 62)	Unbehandelt (n = 81)
	Patienten gesamt	n	62	62
	Zensiert	n (%)	57 (91,9)	44 (71,0)
	Nicht zensiert (Todesfälle)	n (%)	5 (8,1)	18 (29,0)
		p-Wert Lonafarnib vs. unbehandelt (zweiseitig)	0,0121	
		HR für Lonafarnib vs. unbehandelt (95 %-KI)	0,08 (0,015; 0,420)	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Hinweis: Dieses Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde nach Geschlecht und Kontinent/Proxy stratifiziert; es enthält die Behandlungsgruppe als Faktor, das Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate und die Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Alter bei Behandlungsbeginn. Das Hazard Ratio für das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn wurde zusammengefasst. Das Follow-up-Datum für die behandelte Gruppe wird auf der Grundlage des Datums des Beginns der Dreifachtherapie oder von Everolimus ausgewählt, andernfalls wird das letzte Follow-up-Datum verwendet. Die Patienten werden nach drei Jahren zensiert, wenn die Follow-up-Zeit mehr als drei Jahre ab Behandlungsbeginn beträgt.

[1] Behandelte Patienten, sortiert nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn, wurden mit unbehandelten Patienten nach Geschlecht und Kontinentalität gematcht.

Quelle: (10), Tabelle 14.17.4

Analysen mit supportiver Zensierungsmethode

Log-Rank Test zur Überlebenszeit mit Geschlecht und Kontinent/Proxy als Stratum für mit Lonafarnib behandelte versus Random Untreated Match Gruppen (Zensierung zum letzten bekannten Lebensalter, alle Todesfälle berücksichtigt) – Haupt-Analysepopulation (N = 143)

Matching Methode	**Mittleres Überleben (SE)**		**Statistik (p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt [zweiseitig])**
	Lonafarnib (n = 62)	**Unbehandelt (n = 81)** [a]	
Hauptanalyse			
Random Untreated	8,097 (0,5670)	5,324 (0,6008)	< 0,0001
Sensitivität			
Proxy für Kontinent			
Sterblichkeitsrate für Patienten unter 5 Jahren	8,097 (0,5670)	5,751 (0,6276)	0,0002
Lebenserwartung	8,097 (0,5670)	5,230 (0,5459)	0,0002
Aktuelle Gesundheitsausgaben pro Kopf	8,097 (0,5670)	5,307 (0,5193)	< 0,0001
Aktuelle Gesundheitsausgaben in Prozent des BIP	8,097 (0,5670)	5,221 (0,5235)	0,0009
Tipping Point Match Methode			
Fixes 50. Perzentil	8,097 (0,5670)	4,561 (0,3864)	< 0,0001
Fixes 75. Perzentil	8,097 (0,5670)	5,412 (0,4193)	< 0,0001
Fixes 100. Perzentil	8,097 (0,5670)	5,590 (0,3415)	< 0,0001

Matching Methode	**Mittleres Überleben (SE)**		**Statistik (p-Wert Lonafarnib versus Unbehandelt [zweiseitig])**
	Lonafarnib (n = 62)	**Unbehandelt (n = 81)** [a]	
Zufällig im oberen 50. Perzentil der unbehandelten Patienten	8,097 (0,5670)	5,595 (0,3476)	< 0,0001
Ungünstigstes Match	8,097 (0,5670)	6,491 (0,4578)	0,0018
Zusätzliche Sensitivitätsanalysen			
Random Untreated Additional #1	8,097 (0,5670)	4,709 (0,4773)	< 0,0001
Random Untreated Additional #2	8,097 (0,5670)	5,209 (0,5975)	< 0,0001
Random Untreated Additional #3	8,097 (0,5670)	5,471 (0,5583)	< 0,0001
Random Untreated für auswertbare Patientenakten	8,097 (0,5670)	5,050 (0,4988)	< 0,0001
Random Untreated einschließlich Patienten, die zu krank zum Reisen waren	8,097 (0,5670)	5,181 (0,5717)	< 0,0001

Abkürzungen: BIP: Bruttoinlandsprodukt; SE: Standardfehler

a: Von diesen 81 Patienten wurden 62 unbehandelte Patienten mit den 62 behandelten Patienten gematcht, wobei jede angegebene Matching-Methode angewandt wurde.

Quelle: (10), Tabelle 14.5.2.1.1; 14.5.2.1.2; 14.5.2.1.3; und 14.5.2.1.4