

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Lonafarnib

Datum der Veröffentlichung: 16. Januar 2023

Die vorliegende Version 1.1. vom 26. April 2023 ersetzt Version 1.0 vom 16. Januar 2023.

Version 1.1. enthält im Vergleich zu Version 1.0 folgende Änderungen:

Auf Seite 44 wurde die Anzahl der Zensierungen in Tabelle 20 korrigiert. Zudem wurden auf Seite 45, ebenfalls in Tabelle 20, die aufgeführten Zensierungsgründe angepasst.

Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	9
2.3 Endpunkte.....	14
2.3.1 Mortalität.....	15
2.3.2 Morbidität.....	15
2.3.3 Sicherheit.....	17
2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	18
2.4 Statistische Methoden.....	19
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	20
2.6 Kohortenstudie für den indirekten Vergleich.....	20
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	25
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	25
3.2 Mortalität.....	27
3.3 Morbidität.....	27
3.4 Lebensqualität	27
3.5 Sicherheit	27
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	32
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Lonafarnib	32
4.2 Design und Methodik der Studien	33
4.3 Mortalität.....	34
4.4 Morbidität.....	34
4.5 Lebensqualität	34
4.6 Sicherheit	34
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	37
Referenzen	38
Anhang	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ProLon1 (07-01-0007).....	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ProLon1.....	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie ProLon1 (07-01-0007)	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ProLon2 (09-06-0298).....	11
Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ProLon2.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der Studie ProLon2	13
Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ProLon1 und ProLon2.....	14
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ProLon1.....	18
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ProLon2.....	19
Tabelle 11: Allgemeine Angaben der Studien ProLon1 und ProLon2.....	25
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen von ProLon1 und ProLon2	26
Tabelle 13: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase der Studien ProLon1 und ProLon2; Sicherheitspopulation	27
Tabelle 14: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in den Studien ProLon1 und ProLon2; Sicherheitspopulation.....	28
Tabelle 15: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in den Studien ProLon1 und ProLon2; Sicherheitspopulation	30
Tabelle 16: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in den Studien ProLon1 und ProLon2; Sicherheitspopulation	31
Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ProLon1 und ProLon2 ...	37
Tabelle 18: Ergebnisse für die Rate der Körpergewichtszunahme in den Studien ProLon1 und ProLon2.....	40
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen der Kohortenstudie und der gematchten Populationen	42
Tabelle 20: Ergebnisse für das Gesamtüberleben in der Kohortenstudie, Random Untreated Matching, kontemporäre Kohorte; Datenschnitt: 01.06.2019	44
Tabelle 21: Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben in der Kohortenstudie; Datenschnitt: 01.06.2019.....	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Patientenflusses zwischen den Studien mit Lonafarnib	14
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Personen (Random Untreated Matching), Zensierung nach 3 Jahren; CITT1_2-Haupt-Analysepopulation (N = 143)	45
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Personen (Random Untreated Matching), Zensierung zum letzten Kontakt; CITT1_2-Haupt-Analysepopulation (N = 143)	46

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGPS	Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LMNA	Lamin A/C
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PL	Progeroide Laminopathie
PRF	Progeria Research Foundation
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Lonafarnib (Zokinvy®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lonafarnib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lonafarnib in seiner Sitzung am 10. Januar 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 12. Oktober 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Lonafarnib (Zokinvy®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [10]:

Genetisch bestätigte Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) oder progeroider Laminopathie (PL) mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Anfangsdosis 115 mg/m² Lonafarnib zweimal täglich; nach 4-monatiger Behandlung mit der Anfangsdosis sollte die Dosis auf die Erhaltungsdosis von 150 mg/m² zweimal täglich (morgens und abends) erhöht werden. Lonafarnib wird laut Zulassung kontinuierlich als Monotherapie verabreicht.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
ProLon1 (07-01-0007) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
ProLon2 ²⁾ (09-06-0298) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
Kohortenstudie ³⁾	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel 2.6

¹⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

²⁾ ProLon2 bezeichnet den Teil der Studie, in dem therapienative Personen für eine Behandlung mit Lonafarnib in der Monotherapie eingeschlossen wurden.

³⁾ Pivotal Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Lonafarnib herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Lonafarnib [9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [11] und der Integrated Review der U.S. Food and Drug Administration (FDA) [15]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien ProLon1 (07-01-0007) [2,3,4], ProLon2 (09-06-0298) [5,6,7] und der pivotalen Kohortenstudie [1,8]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Lonafarnib basieren auf den Studien 07-01-0007 (ProLon1) und 09-06-0298 (ProLon2). Die Studien und Interventionen werden in den Tabellen 2–7 charakterisiert.

Studie ProLon1

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ProLon1 (07-01-0007)

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>ProLon1 ist eine offene, einarmige, monozentrische, Phase-II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lonafarnib bei Personen mit HGPS oder PL. Lonafarnib wurde zweimal täglich für bis zu 30 Monate oral verabreicht. Nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation wurden die Testpersonen für 30 Tage nachbeobachtet. Im Fall von bestehenden behandlungsbezogenen Toxizitäten erfolgte eine Nachbeobachtung für 3 Monate nach Verabreichung der letzten Studienmedikation oder bis zur Aufnahme einer Folgetherapie.</p> <p>Im Anschluss an Studie ProLon1 konnten die Studienteilnehmenden in Studie 09-06-0298 auf die Dreifachtherapie mit Lonafarnib, Pravastatin und Zoledronat wechseln.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Mutationsanalyse für eine G608G-Mutation im Lamin-A-Gen. • PL mit klinischen Anzeichen von Progerie, aber anderen bestätigten Mutationen im LMNA-Gen. • Vorliegende und vom Studienteam genehmigte Körpergewichtsdaten von mind. einem Jahr mit 5 oder mehr Datenpunkten, jeweils in einem zeitlichen Abstand von mind. einem Monat. • Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion, bezüglich Blut, Nieren, Leber und Prothrombinzeit / partielle Thromboplastinzeit. • Keine akuten Nieren-, Leber-, Lungenkrankheiten oder Immundefekte. • Personen, die zu Beginn der Studie Wachstumshormone einnahmen, mussten vor Behandlungsbeginn ihr Körpergewicht messen; die Wachstumshormonbehandlung musste während der gesamten Studiendauer fortgeführt werden. Personen, die zu Beginn der Studie keine Wachstumshormone einnahmen, durften für die Dauer ihrer Teilnahme keine Wachstumshormonbehandlung beginnen. • Bereitschaft und Möglichkeit, etwa alle 4 Monate für Untersuchungen im Rahmen der Studie nach Boston zu reisen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien Unkontrollierte Infektion.</p>
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 29 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 29 Intervention erhalten: N = 28</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentrum USA (Boston Children's Hospital)</p> <p>Studienzeitraum Einschluss erste Person: 07.05.2007 Abschluss der Studie letzte Person: 29.11.2009 Datum des Studienberichts: 04.03.2020</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß SAP¹⁾	<p>Primärer Endpunkt Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahme um mindestens 50 % gegenüber der bei Studienbeginn vom Studienteam dokumentierten Rate.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dichte der Arteria carotis mittels Ultraschall. • Änderungen der korrigierten Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (PWV_{cf}). • Änderungen der flächenbezogenen Knochenmineraldichte (aBMD) mittels DXA-Messung. • Änderungen der Parameter der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT). • Änderungen der Körpergröße. • Änderungen des BMI. • Änderungen der Körperzusammensetzung mittels DXA-Scans. • Änderungen des Knöchel-Arm-Indexes (ABI). • Änderungen der Endothel-abhängigen flussvermittelten Vasodilatation (FMD). <p>Pharmakokinetik und Pharmakodynamik</p> <p>Sicherheit</p>

¹⁾ Im Studienprotokoll sind weitere Endpunkte u. a. zu Zahnstatus, Dermatologie und Energiehaushalt aufgeführt, die in SAP und Studienbericht nicht weiter berücksichtigt und ausgewertet wurden.

Abkürzungen: DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry); HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; LMNA: Lamin A/C; PL: Progeroide Laminopathie; SAP: Statistischer Analyseplan.

Protokolländerungen

Es wurden 13 Änderungen des Originalprotokolls der Studie ProLon1 vorgenommen, von denen 9 nach Einschluss der letzten Person am 07.05.2007 implementiert wurden. Die Anzahl der bis zum jeweiligen Protokollamendment eingeschlossenen Personen ist nicht bekannt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ProLon1

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2.0 vom 16.08.2007	Anpassung der Diarrhö-Prophylaxe mit Loperamid.
Versionen 2.1 bis 3.1	Keine relevanten Änderungen.
Version 4.0 vom 25.09.2008	Untersuchungen bei den lokalen Behandlern der Patientinnen und Patienten sind nicht länger erforderlich, da keine schweren Toxizitäten von Lonafarnib nach einem Behandlungsjahr identifiziert werden konnten.
Versionen 5.0 und 6.0	Keine relevanten Änderungen.
Version 7.0 vom 22.04.2009	Visite zu Woche 104 kann auch erst zu Woche 116 erfolgen, was einer Verlängerung der Lonafarnib-Therapie um 3 Monate entspricht, sodass die Studienteilnehmenden die Möglichkeit haben Lonafarnib weiter bis zum Beginn der Studie 09-06-0298 (Dreifachtherapie) zu nehmen.
Version 8.0 vom 07.07.2009	Keine relevanten Änderungen.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie ProLon1 (07-01-0007)

Intervention
<p>Lonafarnib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis: 115 mg/m² zweimal oral pro Tag im Abstand von ungefähr 12 Stunden. • Erhaltungsdosis: Nach 4 Monaten Therapie mit der Startdosis Auftitration auf 150 mg/m² zweimal oral pro Tag im Abstand von ungefähr 12 Stunden möglich. • Darreichungsform: Hartkapsel mit 50 oder 75 mg Lonafarnib, gerundet auf die nächsten 25 mg/m². • Dauer der Intervention: Bis zu 30 Monate. • Dosisreduktionen um ein Level auf 115, 90 bzw. 70 mg/m² Lonafarnib, nach Therapieunterbrechung aufgrund von Grad 3 oder 4 interventionsbedingten Toxizitäten, möglich. Erneute Dosiserhöhung nur, falls die Toxizitäten abgeklungen sind.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation Bestimmte Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Felbamat und Phenobarbital).</p>
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Loperamid bei Diarrhö. • Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (Vermeiden von Steroiden). • Appetitanregende Mittel. • Anti-Anxiolytika bei Personen mit Angstzuständen mit Bezug auf diagnostische Prozeduren.

Studie ProLon2

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ProLon2 (09-06-0298)

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>ProLon2 ist eine offene, monozentrische Phase-II-Studie ohne Kontrollarm zur Bestimmung der Wirksamkeit von Lonafarnib bei Kindern mit Progerie.</p> <p>Im Originalprotokoll war die Evaluierung einer Kombinationstherapie von Lonafarnib, Pravastatin und Zoledronat über bis zu 60 Monate vorgesehen (Gruppe 1). Für die Dreifachtherapie-Gruppe bestand die Möglichkeit an einer Extensionsstudie teilzunehmen, in der Pravastatin und Zoledronat abgesetzt wurden und die Behandlung mit Lonafarnib als Monotherapie erfolgte. Die laufende Studie wurde erweitert, sodass therapienaive Personen in die Studie eingeschlossen wurden, die in der Studie direkt mit Lonafarnib als Monotherapie behandelt wurden (Gruppe 2).</p> <p>Die Dreifachtherapie aus Gruppe 1 ist nicht Fachinformation-konform, weshalb für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Gruppe 2 relevant ist. Die weiteren Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf diese Gruppe, bezeichnet als ProLon2.</p> <p>ProLon2 besteht aus einer einwöchigen Baseline-Phase und einer Behandlungsphase mit Lonafarnib von 24 Monaten, die um 12 Monate verlängert werden kann, für eine maximale Behandlungsdauer von 36 Monaten. In der Nachbeobachtungsphase werden die Testpersonen für 30 Tage weiter beobachtet. Visiten im Studienzentrum waren nur zu Therapiebeginn und Studienende vorgesehen.</p> <p>Im Anschluss an Studie 09-06-0298 konnten die Testpersonen in Studie 00017050 wechseln, in der zunächst eine Behandlung mit Lonafarnib und Everolimus erfolgte. Für eine Übersicht über das Studienprogramm zu Lonafarnib und den Patientenfluss zwischen den Studien siehe Abbildung 1.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Mutationsanalyse für Mutation im Lamin-A-Gen oder ZMPSTE24-Mutationen. • Klinische Anzeichen von Progerie nach Ermessen des Prüfpersonals. • Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion, bezüglich Blut, Nieren, Leber und Prothrombinzeit / partielle Thromboplastinzeit. • Keine akuten Nieren, Leber-, Lungenkrankheiten oder Immundefekte. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien Unkontrollierte Infektion.</p>
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gruppe 2 / ProLon2 (Monotherapie): Gescreent gesamt: N = 36 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 35 Intervention: N = 35
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentrum USA (Boston Children's Hospital)</p> <p>Studienzeitraum Erste Dosis erste Person: 21.03.2009¹⁾ Einschluss letzte Person: k. A. Laufende Studie; Datum Studienbericht: 05.03.2020</p>
Endpunkte gemäß SAP²⁾	<p>Primärer Endpunkt Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahme um mindestens 50 % gegenüber der bei Studienbeginn vom Studienteam dokumentierten Rate.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Dichte der Arteria carotis mittels Ultraschall. • Änderungen der korrigierten Carotis-Femoralis- Pulswellengeschwindigkeit (PWV_{cf}). • Änderungen der flächenbezogenen Knochenmineraldichte (aBMD) mittels DXA-Messung. • Änderungen der Parameter der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT). • Änderungen der Körpergröße. • Änderungen des BMI. • Änderungen der Körperzusammensetzung mittels DXA-Scans. • Änderungen des Knöchel-Arm-Indexes (ABI). • Änderungen der Endothel-abhängigen flussvermittelten Vasodilatation (FMD). • Änderungen der Echokardiographie-Daten. <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse. • Klinische Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie). • Vitalzeichen (Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche, Körpertemperatur, Pulsfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz).

¹⁾ Einschluss der ersten Person bezieht sich auf Gruppe 1; der Einschluss der ersten Person in Gruppe 2 (ProLon2) ist nicht bekannt.

²⁾ Im Studienprotokoll sind weitere Endpunkte u. a. zu Zahnstatus, Dermatologie und Energiehaushalt definiert, die in SAP und Studienbericht nicht weiter berücksichtigt und ausgewertet wurden, insbesondere da gemäß Studienbericht keine Verbesserungen gezeigt werden konnten.

Abkürzungen: DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry); k. A.: keine Angabe; SAP: Statistischer Analyseplan.

Protokolländerungen

Es wurden insgesamt 49 Änderungen des Originalprotokolls von Studie 09-06-0298 vorgenommen. Da unklar ist, wann die erste Person in Gruppe 2 (ProLon2 – Monotherapie mit Lonafarnib) eingeschlossen wurde, werden im Folgenden alle relevanten Protokolländerungen der Studie um die Gruppe 2 (ProLon2) dargestellt. Die Anzahl der bis zum jeweiligen Protokollamendment eingeschlossenen Personen ist nicht bekannt.

Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ProLon2

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 20 vom 28.04.2014	Erweiterung der Studie um Gruppe 2 / ProLon2; Monotherapie mit Lonafarnib für 24 Monate.
Amendments 21–29	Keine relevanten Änderungen.
Amendment 30 vom 28.03.2016	Verlängerung der Lonafarnib-Monotherapie um weitere 12 Monate.
Amendment 33 vom 05.03.2017	Eiger Pharmaceuticals wird als pU aufgenommen.
Amendments 34–38	Keine relevanten Änderungen.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der Studie ProLon2

Intervention
<p>Lonafarnib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 150 mg/m² zweimal oral pro Tag im Abstand von ungefähr 12 Stunden. • Darreichungsform: Hartkapsel mit 50 oder 75 mg Lonafarnib, gerundet auf die nächsten 25 mg/m². • Dosisreduktionen im Fall von Grad 3 oder 4 interventionsbedingten Toxizitäten auf 115, 90 oder 70 mg/m² möglich. • Dauer der Intervention: 24 Monate, Verlängerung um 12 weitere Monate möglich.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation Bestimmte Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Felbamat und Phenobarbital).</p>
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Loperamid bei Diarrhö. • Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (Vermeiden von Steroiden). • Appetitanregende Mittel. • Anti-Anxiolytika bei Personen mit Angstzuständen mit Bezug auf diagnostische Prozeduren.

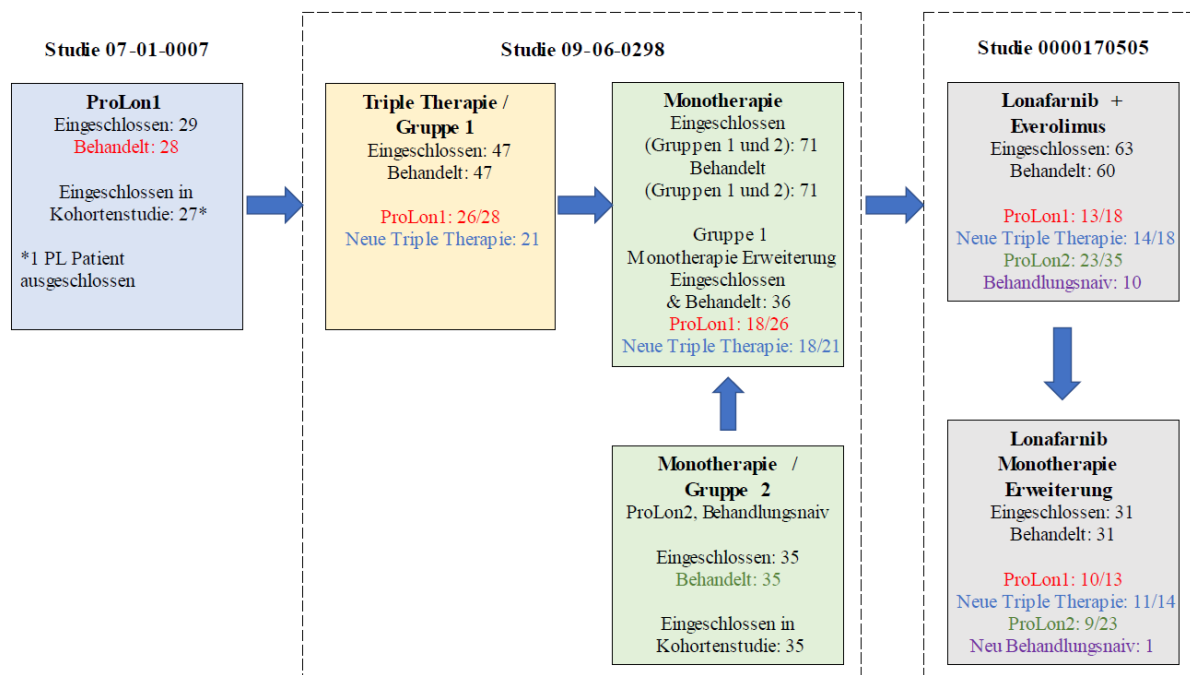


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Patientenflusses zwischen den Studien mit Lonafarnib

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, die zugehörigen Studienberichte, Studienprotokolle, SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ProLon1 und ProLon2

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Anthropometrische Parameter Körpergewichtszunahme ¹⁾ Körpergröße BMI	Morbidität	Nein Nein Nein	Nein ²⁾ Nein ²⁾ Nein ²⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Anthropometrische Maßzahlen bzw. Abweichungen in diesen werden im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell als relevante Parameter angesehen. Für weitere Ausführungen siehe Kapitel 2.3.2.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden in den Studien ProLon1 und ProLon2 im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Zusätzlich dazu sollten Todesfälle, die nach dem 30-Tage-Follow-up auftraten und auf eine verspätet eintretende Toxizität zurückzuführen sind ebenfalls als SUE berichtet werden.

Bewertung

Die Operationalisierung (in ProLon1 und ProLon2) ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.

2.3.2 Morbidität

Anthropometrische Parameter

Rate der Körpergewichtszunahme

Der Endpunkt „Rate der Körpergewichtszunahme“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht herangezogen. Es erfolgt eine Darstellung im Anhang, da es sich um den primären Endpunkt der Studien ProLon1 und ProLon2 handelt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der primäre Endpunkt der Studien ProLon1 und ProLon2 war operationalisiert als das Erreichen einer Steigerung der jährlichen Rate der Körpergewichtszunahme um mindestens 50 % im Vergleich zum Studieneinschluss.

In Studie ProLon1 war das Vorhandensein von Gewichtsdaten zu Baseline ein Einschlusskriterium. Es sollten 5 Datenpunkte pro Person vorliegen, die in Abständen von mindestens einem Monat über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr dokumentiert werden. Die Ausgangsrate der Gewichtszunahme wurde anhand von Daten berechnet, die innerhalb des Jahres vor Studienbeginn erhoben wurden. Die meisten Gewichtsangaben vor Studienbeginn sind mit Zustimmung der Eltern aus der Forschungsdatenbank der Progeria Research Foundation entnommen worden. Bei einigen Personen erfolgte die Angabe der Gewichtsdaten direkt von den überweisenden Ärzten. Die Rate der Gewichtszunahme vor der Therapie wurde anhand der Steigung der patientenindividuellen Regression der kleinsten Quadrate geschätzt.

In Studie ProLon2 war das Vorhandensein von Gewichtsdaten zu Baseline kein Einschlusskriterium. Die Rate der Körpergewichtszunahme wurde auf Grundlage der im vergangenen Jahr verfügbaren Gewichtsangaben, die mindestens einen Monat auseinander liegen mussten, bestimmt. Nur Probanden, die alt genug sind, um sich nicht mehr auf einem stetigen Wachstumspfad zu befinden (3 Jahre oder älter) werden für den Endpunkt berücksichtigt. Personen unter 3 Jahren (befinden sich nicht auf einem stetigen Wachstumspfad) und Personen ohne ausreichende Gewichtshistorie werden nicht für den Endpunkt berücksichtigt.

Untersucht wurde der Anteil der Personen, die mindestens eine 50%-Steigerung der Rate der jährlichen Gewichtszunahme erreichten. In Studie ProLon2 wurde dieses Vorgehen jedoch erst mit dem SAP festgelegt und die Auswertungsmethodik ändert sich im Vergleich zum Studienprotokoll.

Die Raten der Gewichtsveränderung während der Behandlung werden anhand der Steigung der patientenindividuellen kleinsten quadratischen Regression geschätzt. Sofern sich die Daten als nicht linear erweisen, wird die Rate der Gewichtsänderung anhand der Steigung der Sekantenlinie geschätzt (verbindet den ersten mit dem letzten Datenpunkt innerhalb eines Zeitrahmens).

Bewertung

Aus den Unterlagen des pU geht nicht eindeutig hervor, wann und wie häufig die Messung des Gewichts und der weiteren Vitalparameter in Studie ProLon1 erfolgte. Abhängig von der Version des Studienprotokolls sind wöchentliche Erhebungen bis Monat 1 geplant, gefolgt von monatlichen Erhebungen, oder nach den wöchentlichen Erhebungen eine Bestimmung erst wieder zum Behandlungsende. Gemäß SAP sind Erhebungen des Gewichts während der Visiten zu Woche 16, 32, 52, 68, 84 und zum Behandlungsende erfolgt.

Für Studie ProLon2 konnten zur Erhebung des Endpunkts nach Baseline nur eingeschränkte Informationen identifiziert werden. Gemäß Studienablaufplan war eine Gewichtserhebung nach Therapiebeginn ausschließlich zum Studienende vorgesehen, sodass die Gewichtssteigerung nur auf einer Folgemessung basiert.

Insgesamt ist unklar, ob die Gewichtsbestimmung standardisiert im Rahmen einer Visite im Studienzentrum und zur selben Tageszeit erfolgte. Unklar ist auch, ob in Studie ProLon2 auch Gewichtsdaten durch die Patientinnen und Patienten bzw. deren betreuende Person übermittelt werden konnten.

Patientenrelevanz

Schwere Gedeihstörungen in Verbindung mit einem verminderten Gewicht im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung sind wesentliche Krankheitscharakteristika von Progerien [12]. Das Körpergewicht, bzw. Abweichungen davon, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als relevanter Parameter eingestuft. Dabei werden Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt herangezogen.

Da in den vorliegenden Auswertungen des pU ausschließlich Absolutwerte (keine Normwerte) präsentiert werden und die klinische Relevanz des Zielkriteriums einer 50%-Steigerung der Rate der Körpergewichtszunahme unklar ist und nicht ausreichend begründet wurde, ist die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht beurteilbar.

Validität

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Veränderung des BMI und Veränderung der Körpergröße

Die Endpunkte „Veränderung des BMI“ und „Veränderung der Körpergröße“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Körpergröße bzw. der BMI wurde aus der Stehhöhe und dem stehenden Gewicht berechnet. Falls während einer Visite mehrere Messungen durchgeführt wurden, wurde ein Durchschnittswert gebildet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar, siehe auch Endpunkt „Rate der Körpergewichtszunahme“. Es ist unklar, inwiefern Messungen standardisiert durchgeführt wurden.

Patientenrelevanz

Schwere Gedeihstörungen und Kleinwuchs sind wesentliche Symptome der Progerie [12]. Anthropometrische Maßzahlen bzw. Abweichungen in diesen werden daher als relevante Parameter im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen. Dabei werden Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt herangezogen.

Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Absolutwerte im Gegensatz zu normwertbezogenen Werten (bspw. z-Werte) für die Veränderungen gegenüber Baseline vorgelegt wurden und damit ein valider Vergleich fehlt, ist die Patientenrelevanz dieses Endpunkts jedoch nicht beurteilbar.

Validität

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Für die Auswertungen zur Sicherheit werden alle unerwünschten Ereignisse (UE) mit Beginn oder Verschlimmerung eines bereits bestehenden Zustands nach Erhalt der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis als behandlungsbezogen eingestuft.

UE werden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 22.0, kodiert und nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) präsentiert. Die Einstufung des Schweregrads erfolgt gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0. Im SAP und im Studienbericht von ProLon1 wird davon abweichend teilweise CTCAE-Version 5.0 angegeben.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse gewertet, die

- zum Tod führten,
- lebensbedrohlich waren,
- eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer Hospitalisierung erfordern (nicht in Studie ProLon2),
- zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Beeinträchtigung führen,
- eine kongenitale Anomalie bzw. angeborene Fehlbildung nach sich ziehen,
- als medizinisch signifikant angesehen wurden oder eine Intervention erfordern, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Zusätzlich dazu sollten Todesfälle, die nach dem 30-Tage-Follow-up auftraten und auf eine verspätet eintretende Toxizität zurückzuführen sind ebenfalls als SUE berichtet werden.

Post hoc sind im Studienbericht folgende UE von besonderem Interesse als SOC und PT bestimmt: Gastrointestinale Ereignisse (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen), Dehydrierung, Abnormer Leberfunktionstest (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase), Augenerkrankungen, Hämatologische Ereignisse (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie).

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Eine Kodierung der UE nach MedDRA-SOC und -PT wurde offensichtlich erst im Rahmen des SAP bestimmt. Es ist unklar, ob durch andere studieninterne Dokumente vor Beginn der Studie eine Kodierung gemäß MedDRA geplant war oder ob die Kodierung retrospektiv erfolgte.

Die Erhebungszeitpunkte der UE sind in den Studienunterlagen von ProLon1 nicht nachvollziehbar und teils widersprüchlich. Bis einschließlich Protokollversion 3.0 war eine Erhebung von Toxizitäten via Telefon oder E-Mail wöchentlich für die ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn und daraufhin monatlich spezifiziert. In allen darauffolgenden Protokollen ist die UE-Erhebung nicht näher definiert und es bleibt unklar, wie häufig UE abgefragt und dokumentiert wurden. Für Studie ProLon2 ist ein Toxizitätsmonitoring zu Woche 6 sowie Monat 3, 6, 12 und 18 via Telefon vorgesehen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der UE auf Symptomatik der Grunderkrankung zurückgeht. Auswertungen, in denen Aspekte der Grunderkrankung aus den UE herausgerechnet werden, liegen nicht vor. Zudem ist insbesondere für Studie ProLon2 aufgrund der relativ großen Abstände zwischen den telefonischen Kontaktaufnahmen unklar, ob so eine vollständige Erfassung aller UE möglich war. Visiten am Studienzentrum mit körperlichen Untersuchungen und der Erhebung von Laborwerten waren in Studie ProLon2 nur zu Therapiebeginn und -ende vorgesehen.

Die vom pU als UE von besonderem Interesse spezifizierten Ereignisse werden nicht berücksichtigt, da sie post hoc und zudem nicht auf Forderung der Zulassungsbehörde definiert wurden. Aufgrund der ausschließlichen Definition der UE von besonderem Interesse als SOC und PT sind sie bei häufigem Auftreten darüber hinaus in den Ergebnistabellen zur Sicherheit enthalten.

2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in den Tabelle 9 und Tabelle 10.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ProLon1

Studienvisite Endpunkt	Vor Therapie- beginn	Alle 7 Tage in den ersten 28 Tagen¹⁾	Alle 28 Tage¹⁾	Woche 16, 32, 52, 68, 84, 116⁴⁾	Therapie- ende
Todesfälle ²⁾		x	x	x	x
Körpergewicht ³⁾	x ⁵⁾	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x

¹⁾ Erhebung von Toxizität telefonisch oder via E-Mail vorgesehen, siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“.

²⁾ Im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

³⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Gemäß Studienbericht erfolgte die Erhebung zu Woche 104 und nicht 116. Als Zeitspanne ist jedoch Woche 102 bis 128 angegeben.

⁵⁾ Zur Bestimmung der Rate der Gewichtszunahme vor Studienbeginn wird auf die letzte 5 Messungen des Körpergewichts aus dem vergangenen Jahr zurückgegriffen.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ProLon2

Endpunkt \ Studiervisite	Vor Therapiebeginn	Woche 6, Monat 3, 6, 12, 18, 24 ¹⁾	Therapieende Monat 24–36
Todesfälle ²⁾		x	x
Körpergewicht ³⁾	x ⁴⁾		x
Unerwünschte Ereignisse		x	x

¹⁾ Telefonisch; bei Teilnahme an der Extensionsphase alle 6 Monate.

²⁾ Im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

³⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Zur Bestimmung der Rate der Gewichtszunahme vor Studienbeginn wird auf die letzte 5 Messungen des Körpergewichts aus dem vergangenen Jahr zurückgegriffen.

2.4 Statistische Methoden

Die SAP wurden erst nach Studienende von ProLon1 bzw. nach Einschluss der letzten Person in Studie ProLon2 erstellt. Die finalen Versionen sind auf den 09.02.2020 (ProLon1) bzw. 26.02.2021 (ProLon2) datiert.

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Lonafarnib erhalten haben und für die Informationen zur Wirksamkeit nach Baseline verfügbar waren.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Lonafarnib erhalten haben.

Datenschnitte

Für Studie ProLon1 liegen die finalen Daten vor, das Studienende ist auf den 22.11.2009 datiert. Für die laufende Studie ProLon2 (bzw. 09-06-0298) ist ausschließlich ein Datum für den Studienbericht angegeben (05.03.2020) sowie ein Datum im Abschnitt „Interimanalyse 2“, wonach sich zum 31.10.2019 noch eine Person in der Studie befand. Es ist unklar, ob ein weiterer Studienbericht bzw. Datenschnitt für die finalen Daten der Studie ProLon2 geplant ist.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Alle Wirksamkeitsanalysen waren in der ITT-Population geplant. Alle Analysen zur Sicherheit sollten in der Sicherheitspopulation durchgeführt werden; die Auswertung der Sicherheit war deskriptiv geplant.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Es wurden keine relevanten Imputationen geplant und durchgeführt.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die separaten Auswertungen nach Krankheitssubtyp („HGPS klassisch“, „HGPS nicht-klassisch“, „PL“) werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da jeweils nur eine Person mit einem nicht-klassischen HGPS in den Studien ProLon1 und ProLon2 eingeschlossen war sowie nur eine Person mit PL in Studie ProLon1.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Aufgrund der unkontrollierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene für die Studien ProLon1 und ProLon2 mit hoch bewertet.

2.6 Kohortenstudie für den indirekten Vergleich

Neben den Interventionsstudien ProLon1 und ProLon2 legt der pU im Nutzendossier eine weitere Studie vor, in der mit Lonafarnib behandelte Patientinnen und Patienten mit HGPS mit unbehandelten Kontrollen auf Basis von Daten des „International Progeria Registry“ der Progeria Research Foundation (PRF) hinsichtlich des Überlebens verglichen werden. Es handelt sich hierbei um einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator. Für diesen Vergleich, im Folgenden analog zum pU als „Kohortenstudie“ bezeichnet, legt der pU einen SAP in der letzten Version 7.0 vom 01.11.2019 vor. Bereits Version 1.0 des SAP liegt zeitlich nach der erstmaligen Publikation von vergleichenden Mortalitätsdaten basierend auf dem Register durch Gordon et al. (2018) [13]. Datenschnitt dieser Publikation war der 01.01.2018. Auch die Untersuchungen für Studie ProLon1 waren zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen. Es handelt sich somit um post hoc spezifizierte Methoden und Auswertungen. Neben dem SAP der Kohortenstudie liegt auch ein Studienbericht datiert auf den 27.01.2020 mit einem Datenschnitt zum 01.06.2019 (sowohl für die behandelte als auch die unbehandelte Population) vor. Der Überlebensstatus behandelter Personen nach Studienende von ProLon1 und ProLon2 wurde hierfür offensichtlich über die Daten aus dem Progerie-Register ermittelt. Als Endpunkte wurden neben dem primären Endpunkt des Gesamtüberlebens zusätzlich die Inzidenz der Mortalität und die patientenzeitadjustierte Mortalität als sekundäre Endpunkte ausgewertet.

Auswahl der Population

Für einen Einschluss in die natürliche Kontrollkohorte müssen die Personen im „International Progeria Registry“ identifiziert werden und durften zuvor nicht mit Lonafarnib behandelt worden sein. Personen, die eine Behandlung mit Lonafarnib begannen, standen für ein Matching nicht mehr zu Verfügung. Das „International Progeria Registry“ speist sich aus Daten der internen Patientendatenbank der PRF sowie des internationalen Registers der PRF, für das Patientinnen und Patienten aus Fallstudien, Daten der Sunshine Foundation sowie über Web- und PubMed-Suchen ermittelt wurden. Nach Angabe des Studienberichts repräsentieren die Kohorten der behandelten und unbehandelten Personen mit natürlichem Verlauf die gesamte weltweite Population der bisher identifizierten Patientinnen und Patienten mit HGPS. Einschlusskriterien für die natürliche Kontrollkohorte waren eine klinische und/oder genetische HGPS-Diagnose und ein bekanntes Geburts- und Sterbedatum oder, falls fehlend, das Alter zum Todeszeitpunkt oder ein bekannter Überlebensstatus zum 01.01.2018.

Insgesamt 258 Personen mit HGPS wurden so identifiziert. Davon wurden 62 in den Studien ProLon1 und ProLon2 mit Lonafarnib behandelt und weitere 18 erhielten die Dreifachtherapie (Lonafarnib, Pravastatin und Zoledronat) aus Studie 09-06-0198 und wurden nicht für die Kontrollpopulation berücksichtigt. Weiterhin erfolgte ein Ausschluss von 2 Personen, die für eine Reise nach Boston zu krank waren, und 3 weiterer Personen, die vor dem Alter des Behandlungsbeginns der jüngsten behandelten Person aus den Interventionsstudien verstarben, sodass ein Pool von 173 unbehandelten Personen für ein mögliches Matching zur Verfügung stand. Zusammen mit den HGPS-Patientinnen und -Patienten aus den Studien ProLon1 und ProLon2 bildeten diese unbehandelten Personen die ITT1_2-Population. Weiterhin wurde aus dem Pool der 173 unbehandelten Personen eine zeitlich parallele Kohorte selektiert, bestehend aus den 81 Personen, die nach 1991 geboren sind, was das früheste Geburtsdatum einer behandelten Person aus den Studien ProLon1 und ProLon2 darstellt; diese wird als kontemporäre Population (CITT1_2) bezeichnet.

Matching-Methoden

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

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

Als Sensitivitätsanalysen wurden u. a. folgende weitere Matching-Verfahren durchgeführt:

- Fixiertes 50., 75. bzw. 100. Perzentil, wobei nach Listung aller potentiellen Matchingpartner bezogen auf ihr letztes dokumentiertes Lebensalter (alt nach jung) die Person im entsprechenden Perzentil gewählt wurde (kein zufälliges Matching).
- Oberes 50. Perzentil, wobei zufällig aus den oberen 50 Perzentilen des Kontrollpools gezogen wurde.
- „Least Favorable Match“, wobei die Person mit dem längsten Überleben zuerst gematcht wurde und verstorbene Personen der Kontrollgruppe nur berücksichtigt wurden, falls ansonsten kein Matchingpartner gefunden werden konnte (kein zufälliges Matching).
- Proxies für „Kontinent“, wobei im Random Untreated Matching der Kontinent in 4 separaten Auswertungen durch eine der folgenden Variablen ersetzt wurde: a) Mortalitätsrate für Personen unter 5 Jahre; b) Lebenserwartung; c) pro Kopf Gesundheitsausgaben; d) Gesundheitsausgaben gemessen am BIP, jeweils für das Herkunftsland.
- Random Untreated Additional Matching mit 3 zusätzlichen unabhängigen Paarbildungen mit der primären Matching-Methode.

Falls kein Matchingpartner gefunden werden konnte, wurde auf das Kriterium „Kontinent“ verzichtet und nur nach Geschlecht gematcht.

Nachbeobachtung

Es liegen Daten für 2 Nachbeobachtungszeiträume vor:

- 3 Jahre nach Therapiebeginn, wobei Personen nach 3 Jahren oder zum Zeitpunkt der Initiierung einer Folgetherapie in der Interventionsgruppe (Everolimus + Lonafarnib oder Lonafarnib + Pravastatin + Zoledronat) zensiert werden. Dies soll den „kurzfristigen“ Therapieeffekt einer Lonafarnib-Monotherapie darstellen.
- Zum Zeitpunkt des „letzten Kontakts“, wobei auch Daten aus den Folgetherapien mit eingehen. Zensierungen erfolgen, falls die Personen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 01.06.2019 noch am Leben waren.

Einschätzung der Kohortenstudie

Die Matching-Methoden und die durchgeführten Auswertungen in den Studienunterlagen sind weitestgehend nachvollziehbar. Der Ausschluss von Personen aus der Kontrollpopulation, die zu krank für eine Reise zum Studienzentrum für eine Teilnahme an einer Lonafarnib-Studie waren (n = 2) oder vor dem Mindestalter des Behandlungsbeginns der jüngsten behandelten Person verstarben (n = 3), ist nachvollziehbar. Vor dem Hintergrund der extremen Seltenheit

der Erkrankung wird angenommen, dass das gewählte Register den bestmöglichen bzw. einzigen Pool an Kontrollpersonen darstellt.

Dennoch ist eine Selektion gesünderer und fitterer Personen in den klinischen Studien im Vergleich zur Kontrollpopulation nicht auszuschließen. Für den Einschluss in Studie ProLon1 bedurfte es der Bereitschaft ca. alle 4 Monate zur Visite nach Boston zu reisen und in Studie ProLon2 war zu Therapiebeginn und -ende eine Anreise erforderlich. Die Testpersonen wurden zwar in beiden Studien bei ihrer Reisetätigkeit durch die PRF unterstützt. Dennoch ist fraglich, inwiefern für körperlich sehr stark eingeschränkte Patientinnen und Patienten, zum Teil mit zugrundeliegenden Gefäßerkrankungen, weite Anreisen möglich waren. Auch die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien der Interventionsstudien, wie das Vorhandensein von Gewichtsdaten zu Baseline und die Voraussetzung von adäquaten Organfunktionen, können zu einem Selektionsbias und damit einer strukturellen Ungleichheit der Vergleichsgruppen führen; sodass sich Personen mit einer weniger engmaschigen Betreuung oder Organschäden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in der Kontrollpopulation befinden können. Daraus können insbesondere hinsichtlich Krankheitscharakteristika oder der Erkrankungsschwere relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen resultieren, zumal wie auch im nächsten Absatz ausgeführt, keine Recherchen und Erläuterungen des pU zu potentiellen relevanten Confoundern erfolgten. Abgesehen von Lonafarnib ist zwar keine kausale Therapieoption zugelassen, dennoch kommen Begleitmedikationen und supportive Therapien bei den Patientinnen und Patienten zum Einsatz. Diese sind in der Kontrollgruppe jedoch nicht dokumentiert. Mögliche Unterschiede in der supportiven oder symptombasierten Therapie (bspw. Einsatz von Statinen oder Behandlung von Schlaganfällen) können somit nicht ausgeschlossen werden, ebenso wie deren potentielle Auswirkungen auf die Mortalität der Patientinnen und Patienten.

Beim Vergleich zweier Kohorten ohne Brückenkomparator ist die Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren erforderlich, um eine bestmögliche Strukturgleichheit zu erreichen. Im Nutzendossier legt der pU jedoch keine Ergebnisse hinsichtlich einer systematischen Suche und Bewertung von möglichen Confoundern vor. Die Auswahl von „Geschlecht“ und „Kontinent“ als Matching-Variablen basieren maßgeblich auf der Datenverfügbarkeit. Allerdings konnte auch die European Medicines Agency (EMA) in einer Literaturrecherche keine Confounder im Indikationsgebiet HGPS identifizieren [11]. Auch aufgrund der großen Varianz des Alters, in dem Todesfälle bei Personen mit HGPS auftreten (2,6–27,4 Jahre basierend auf den Daten des Progerie-Registers), ist von der Existenz weiterer prognostischer Faktoren auszugehen, die nicht in den Studien bzw. bei den Kontrollpersonen erhoben worden sind. Es erscheint plausibel, dass bspw. in der Vergangenheit erlittene Herzinfarkte oder Schlaganfälle prognostisch relevant sein können. Hinzu kommt, dass in den Auswertungen unter Einbezug der kontemporären Kohorte nur für das Kriterium „Geschlecht“ ein vollständiges Matching erzielt werden konnte. Die Relevanz dieses Kriteriums als Confounder ist jedoch nicht mit Daten belegt. Beim Kriterium „Kontinent“ konnte für keine Analyse basierend auf der kontemporären Kohorte ein Full-Matching erzielt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass 20 behandelte Personen (32 %) aus Nordamerika kamen, jedoch nur 12 (15 %) der kontemporären Kontrollen. Für wie viele Personen kein Full-Matching erreicht werden konnte, ist abhängig vom jeweiligen Matching-Verfahren. Die FDA sieht in ihrem Bericht den Mutationsstatus als weiteren relevanten Confounder an und integriert diesen in das Matching und auch im European Public Assessment Report (EPAR) wurde der Mutationsstatus bei ausgewählten, zusätzlichen Auswertungen berücksichtigt, die vom pU jedoch nicht vorgelegt wurden.

Es liegen zwar viele Sensitivitätsanalysen mit den oben beschriebenen, weiteren Matching-Methoden vor, diese sind jedoch dahingehend limitiert, dass in jedem Fall nur 81 Personen als kontemporäre Kontrollpersonen für das Matching in Frage kommen. Abgesehen von einer Analyse anhand der primären Matching-Methode mit 3 Jahren Nachbeobachtung liegen keine

weiteren Auswertungen für alle Kontrollpersonen (inklusive der non-kontemporären Personen; n = 176) vor. Bei den vor 1991 geborenen Personen besteht kein Selektionsbias aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien einer Aufnahme in die Interventionsstudien (gesündere, fittere Patientinnen und Patienten mit HGPS könnten mit höherer Wahrscheinlichkeit in die Interventionsstudien eingeschlossen worden sein). Allerdings ist fraglich, in welchem Maße und mit welcher Qualität die Erkrankung vor 1991 diagnostiziert und dokumentiert wurde, sodass ein weiterer Selektionsbias in der nicht-kontemporären Kohorte ebenfalls nicht auszuschließen ist. Es zeigte sich bei dieser Auswertung unter Berücksichtigung aller Kontrollpersonen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang).

Weiterhin stellen die Post-hoc-Planung und -Durchführung der Auswertungen eine weitere Limitation dar und in den Ergebnissen fehlen teilweise wichtige, für eine abschließende Beurteilung erforderliche Informationen wie Zensierungsgründe oder Beobachtungszeiten. Hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer besteht die Limitation, dass bei der 3-jährigen Nachbeobachtung viele vorzeitige Zensierungen in der Interventionsgruppe vorliegen. Bei der Auswertung zum „letzten Kontakt“ gehen auch Informationen ein, die während der Doppel- und Dreifachtherapie generiert werden und die Anzahl der Zensierungen ist geringer. Die Ergebnisse beinhalten allerdings auch mögliche Therapieeffekte dieser Folgetherapien. Eine längere Beobachtungszeit, wie sie durch die Auswertung zum „letzten Kontakt“ generiert wird, ist in der vorliegenden Konstellation prinzipiell bedeutsamer als eine kürzere Nachbeobachtungsdauer.

Neben den Analysen zum Datenschnitt von 2019 präsentiert der pU in Modul 4 darüber hinaus noch ausgewählte Auswertungen für einen Datenschnitt vom 01.08.2021. Daten dieses Datenschnitts sind auch im EPAR und in der Fachinformation dargestellt [10,11]. Dabei wird eine von SAP und Studienbericht der Kohortenstudie abweichende Methodik angewendet. Neben einer zusätzlichen Adjustierung für das Alter zum Behandlungsbeginn wurde eine abweichende Zensierungsmethodik verwendet. Wenn die Nachbeobachtungsdauer bei der unbehandelten Person eines gematchten Paares länger war im Vergleich zu der mit Lonafarnib behandelten Person, wurde diese Person zensiert, wenn die mit Lonafarnib behandelte Person zensiert wurde. Für diese Auswertung legt der pU in Modul 4 jedoch ausschließlich Effektschätzer und p-Werte vor. Ereigniszahlen, Zensierungen, Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben, Kaplan-Meier-Kurven sowie Sensitivitätsanalysen fehlen. Die längere Nachbeobachtungsdauer ist prinzipiell wünschenswert, insbesondere für die Personen der Studie ProLon2, deren Nachbeobachtung aufgrund des späteren Studienbeginns deutlich kürzer ist. Für eine abschließende Bewertung der Überlebensdaten des Datenschnitts vom 01.08.2021 bedarf es jedoch weiterer Informationen, sodass diese im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Insgesamt sind die vom pU eingereichten Auswertungen aus den folgenden Gründen stark limitiert:

- Selektionsbias aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Interventionsstudien von Lonafarnib, sodass die Vergleichbarkeit der behandelten und unbehandelten Kohorte fraglich ist.
- Keine ausreichenden Angaben zu Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere) sowie Informationen zu Begleitmedikationen insbesondere in der Kontrollpopulation zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Kohorten.
- Eine Recherche nach Confoundern wurde nicht vorgelegt. Gemäß EMA konnten in einer Literaturrecherche jedoch keine Confounder im Anwendungsgebiet HGPS identifiziert werden. Der Mutationsstatus als potentieller Confounder wurde nicht als Matching-Variable in den Studienunterlagen zu der Kohortenstudie berücksichtigt.

- Limitierter Pool potentieller Matchingpartner in der kontemporären Kohorte bestehend aus 82 Personen, auf dem fast alle Sensitivitätsanalysen basieren.
- Große Altersspanne, in der das Versterben von Patientinnen und Patienten mit HGPS dokumentiert ist (2,6–27,4 Jahre basierend auf den Daten des Registers).
- Keine ausreichenden Informationen für die Bewertung des aktuellsten Datenschnitts vom 01.08.2021.

Aufgrund dieser Unsicherheiten kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht mit ausreichender Sicherheit darauf geschlossen werden, dass die gezeigten Effekte nicht ausschließlich auf Verzerrungen, insbesondere einen Selektionsbias, zurückzuführen sind. Da es sich bei der Kohortenstudie jedoch um die bestverfügbare Evidenz handelt und weitere aussagekräftige Studien auch in Zukunft nicht zu erwarten sind, erfolgt eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse im Anhang.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Von den 29 in Studie ProLon1 aufgenommenen Personen zog eine Person ihre Einverständniserklärung vor Therapiebeginn zurück, siehe Tabelle 12. Von den 28 behandelten Personen hatten 26 ein klassisches HGPS (d. h. G608G [GGC>GGT]-Mutation), eine Person wies eine nicht-klassische Mutation auf und eine Person hatte PL. Bis auf eine Person mit einem nicht-klassischen HGPS wurde bei allen Personen der Studie ProLon2 ein klassisches HGPS diagnostiziert. Studie ProLon2 war zum Auswertungszeitpunkt noch laufend, allerdings hatten alle bis auf eine Person die Studie bereits abgeschlossen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen von PL und nicht-klassischem HGPS werden die Ergebnisse im Folgenden ausschließlich für die Gesamtpopulationen der beiden Studien dargestellt.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben der Studien ProLon1 und ProLon2

Allgemeine Angaben	ProLon1	ProLon2 ¹⁾
Gescreent, n (%)	29	36
Eingeschlossen, n (%)	29 (100)	35 (100)
ITT-Population ²⁾ , n (%)	28 (97)	35 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	28 (97)	35 (100)
<i>Subtyp, n (%)</i>		
HGPS klassisch	27 (93)	34 (97)
HGPS nicht-klassisch	1 (3)	1 (3)
PL	1 (3)	0
Unter Behandlung, n (%)	0	1 (3)
Studie abgeschlossen, n (%)	27 (93)	25 (71)
Weiterführende Behandlung	k. A.	k. A.
Keine weiterführende Behandlung	k. A.	k. A.
Studie abgebrochen, n (%)	2 (7)	9 (26)
Aufgrund von		
Entzug der Einverständniserklärung	1 (3) ³⁾	4 (11)
Tod	1 (3)	3 (9)
Entscheidung Ärztin/Arzt	0	2 (6)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	809 (121; 892)	755,5 (8; 1148)
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Laufende Studie, als Datum für den statistischen Output ist der 04.02.2020 angegeben.

²⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.Statistische Methoden

³⁾ Vor Therapiebeginn.

Abkürzungen: HGPS: Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; PL: Progeroide Laminopathie.

Wie die Baseline-Charakteristika der Studien in Tabelle 12 zeigen, waren die Personen aus Studie ProLon2 zu Therapiebeginn im Median 1,5 Jahre jünger verglichen mit denen aus Studie ProLon1. Während in Studie ProLon1 die meisten Personen aus Nordamerika und Europa kamen, stammten sie in Studie ProLon2 überwiegend aus Afrika, Asien und Lateinamerika. Das Geschlechterverhältnis zwischen den Studien war fast genau umgekehrt, sodass über beide Studien hinweg männliche und weibliche Personen zu fast gleichen Teilen eingeschlossen wurden. Bei den z-Scores für Stehhöhe und Stehgewicht zeigen sich in beiden Studien deutliche, negative Abweichungen im Vergleich zu gesunden Heranwachsenden. Keine Angaben liegen vor zu Krankheitsschwere und -symptomatik, wie eine Vorgeschichte an Schlaganfällen oder Herzinfarkten.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen von ProLon1 und ProLon2

Charakterisierung der Studienpopulationen	ProLon1 N = 28	ProLon2 N = 35
<i>Alter (Jahre), n (%)</i>		
MW (SD)	7,1 (3,2)	6,1 (3,9)
Median (min; max)	7,5 (3,0; 16,0)	6,0 (2; 17)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>		
2 bis 11 Jahre	26 (92,9)	31 (88,6)
12 bis < 18 Jahre	2 (7,1)	4 (11,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	11 (39,3)	22 (62,9)
weiblich	17 (60,7)	13 (37,1)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	8 (28,6)	4 (11,4)
Nordamerika	11 (39,3)	6 (17,1)
ROW (Afrika, Asien und Lateinamerika)	9 (32,1)	25 (71,4)
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>Krankheitsschwere, n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>Krankheitssymptomatik, n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>z-Score für BMI (kg/m²)</i>		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>z-score für Stehhöhe¹⁾</i>		
MW (SD)	-5,4 (1,4)	-5,1 (2,4)
Median (min; max)	-5,4 (-7,4; -3,2)	-4,5 (-13,7; -1,6)
<i>z-score für Körpergewicht¹⁾²⁾</i>		34
MW (SD)	-9,9 (5,6)	-8,8 (7,5)
Median (min; max)	-8,7 (-33,5; -5,2)	-7,6 (-46,2; -1,7)

¹⁾ Abgeleitet von alters- und geschlechtsadjustierten Referenzwerten unter Verwendung der 2000 Growth Charts der Centers for Disease Control.

²⁾ Nüchterngewicht in Studie ProLon2.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; ROW: Rest der Welt; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikationen

26 Personen (93 %) in Studie ProLon1 nahmen während der Studie mindestens eine Begleitmedikation ein. Die häufigsten Level-2-ATC von Begleitmedikamenten (die von ≥ 20 % der Teilnehmenden insgesamt eingenommen wurden) waren Analgetika (64 %), Vitamine (79 %), Mineralische Supplemente (75 %), Antidiarrhoika, Intestinale entzündungshemmende/anti-infektiöse Wirkstoffe (46 %), Antianämische Präparate, Lipidmodifizierende Wirkstoffe sowie Hypophysen- und Hypothalamushormone und ähnliche Substanzen (jeweils 21 %).

In Studie ProLon2 sind Begleitmedikationen bei deutlich weniger Personen dokumentiert (60 %). Lediglich Analgetika (34 %) wurden bei mehr als 20 % der Personen eingesetzt.

Folgetherapien

Eine systematische und vollständige Darstellung der Folgetherapien konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Aus Studie ProLon1 gingen 26 Personen (90 %) der ITT-Population in Studie 09-06-0298 über und erhielten eine Dreifachtherapie aus Lonafarnib, Pravastatin und Zoledronat. 18 Personen wurden daraufhin weiter in der Monotherapie-Extensionsphase von Studie 09-06-0298 mit Lonafarnib behandelt, wovon anschließend 13 in Studie 0000170505 wechselten, in der Lonafarnib plus Everolimus verabreicht wurden.

Von den 35 in Studie ProLon2 eingeschlossenen Personen gingen 23 (66 %) ebenfalls auf die Kombinationstherapie aus Lonafarnib und Everolimus aus Studie 0000170505 über.

3.2 Mortalität

In Studie ProLon1 trat im Studienverlauf ein Todesfall bei einem Kind mit klassischem HGPS im Alter von 9 Jahren auf, wobei als Todesursache ein schwerer Schlaganfall dokumentiert ist.

In der noch laufenden Studie ProLon2 ereigneten sich bis zum Auswertungszeitpunkt vom 04.02.2020 4 Todesfälle bei Personen im Alter von 9 (Zerebrale Ischämie), 11, 14 (jeweils Myokardinfarkt) und 15 Jahren (Herzinsuffizienz).

3.3 Morbidität

Es wurden keine relevanten Ergebnisse zur Morbidität vorgelegt.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Ergebnisse zur Lebensqualität vorgelegt.

3.5 Sicherheit

Die mediane Behandlungsdauer in Studie ProLon1 betrug 809 Tage, in Studie ProLon2 waren es 755 Tage. Zur Beobachtungsdauer liegen keine Angaben vor. Für Studie ProLon1 liegen die finalen Daten vor. Zum Zeitpunkt des Auswertungszeitpunkts von Studie ProLon2 (statistische Outputs vom 04.02.2020) stand noch eine Person unter Behandlung. Ausgewertet wurden die UE in der Sicherheitspopulation. Tabelle 13 stellt die Gesamtraten der UE in den Studien ProLon1 und ProLon2 dar. Der pJU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der UE auf Symptomatik der Grunderkrankung zurückgeht.

Tabelle 13: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase der Studien ProLon1 und ProLon2; Sicherheitspopulation

Zusammenfassung der UE	ProLon1 N = 28 n (%)	ProLon2 N = 35 n (%)
Personen mit mindestens einem ...		
UE	28 (100)	34 (97)
UE CTCAE-Grad \geq 3	16 (57)	13 (37)
SUE	12 (43)	12 (34)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	3 (9)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE nach MedDRA-SOC und -PT mit Inzidenz $\geq 15\%$ sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ in den Studien ProLon1 und ProLon2; Sicherheitspopulation

UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	ProLon1 N = 28 n (%)	ProLon2 N = 35 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (43)	-
Lymphopenie	11 (39)	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (18)	-
Augenerkrankungen	9 (32)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (100)	33 (94)
Diarrhö	26 (93)	25 (71)
Erbrechen	23 (82)	33 (94)
Übelkeit	15 (54)	14 (40)
Abdominale Schmerzen	12 (43)	9 (26)
Verstopfung	11 (39)	-
Schmerzen Oberbauch	5 (18)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (86)	20 (57)
Fatigue	18 (64)	14 (40)
Brustschmerzen	8 (29)	-
Fieber	7 (25)	-
Unbewertbares Ereignis	-	11 (31)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (93)	25 (71)
Infektion der oberen Atemwege	15 (54)	14 (40)
Infektionen	12 (43)	-
Rhinitis	9 (32)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (47)	-
Prellung	6 (21)	-
Untersuchungen	27 (96)	12 (34)
Aspartat- Aminotransferase erhöht	22 (79)	-
Blut-Bikarbonat erniedrigt	20 (71)	-
Alanin-Aminotransferase erhöht	17 (61)	-
Hämoglobin verringert	15 (54)	-
Erniedrigte Neutrophilenzahl	12 (43)	-
Alkalische Phosphatase erhöht	9 (32)	-
Gewicht erniedrigt	8 (29)	9 (26)
Leukopenie	7 (25)	-

UE mit Inzidenz \geq 15 % MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	ProLon1 N = 28 n (%)	ProLon2 N = 35 n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (96)	22 (63)
Hypermagnesiämie	19 (68)	-
Hyperglykämie	13 (46)	-
Hyperkaliämie	12 (43)	-
Appetit vermindert	11 (39)	19 (54)
Hyponatriämie	10 (36)	-
Hyperkalzämie	9 (32)	-
Hypokaliämie	8 (29)	-
Hypoglykämie	5 (18)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (79)	8 (23)
Schmerzen in den Extremitäten	16 (57)	-
Arthralgie	15 (54)	-
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (36)	-
Erkrankungen des Nervensystems	16 (57)	20 (57)
Kopfschmerzen	14 (50)	19 (54)
Zerebrale Ischämie	4 (14)	-
Psychiatrische Erkrankungen	9 (32)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (25)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (82)	12 (34)
Husten	14 (50)	7 (20)
Nasenbluten	13 (46)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (54)	-
Ausschlag	7 (25)	-
Trockene Haut	5 (18)	-
Juckreiz	5 (18)	-
Nagelerkrankung	4 (14)	-
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5 (18)	-
Entfernung von Zähnen	5 (18)	-
Gefäßerkrankungen	7 (25)	-
Hämatom	5 (18)	-

¹⁾ MedDRA-Version 22.0; CTCAE-Version 3.0.

Abkürzungen: - : UE mit Inzidenz < 15 % ; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere UE nach MedDRA-SOC und -PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in den Studien ProLon1 und ProLon2; Sicherheitspopulation

Schwere UE (Grad 3 oder höher) MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	ProLon1 N = 28 n (%)	ProLon2 N = 35 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (18)	3 (9)
Diarrhö	2 (7)	2 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (11)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (7)	-
Untersuchungen	4 (14)	-
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (7)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (25)	2 (6)
Hypertriglyceridämie	-	2 (6)
Hypokaliämie	3 (11)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	2 (6)
Pneumonie	-	2 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (21)	2 (6)
Zerebrale Ischämie	4 (14)	2 (6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (7)	-
Schmerzen in den Extremitäten	2 (7)	-
Gefäßerkrankungen	3 (11)	-
Hämatom	3 (11)	-
Herzkrankungen	-	5 (14)
Myokardinfarkt	-	3 (9)

¹⁾ MedDRA-Version 22.0; CTCAE-Version 3.0.

Abkürzungen: - : Schweres UE mit Inzidenz $< 5\%$; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

SUE nach MedDRA-SOC und -PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in den Studien ProLon1 und ProLon2; Sicherheitspopulation

SUE MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	ProLon1 N = 28 n (%)	ProLon2 N = 35 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	3 (9)
Pneumonie	-	2 (6)
Herzerkrankungen	-	4 (11)
Myokardinfarkt	-	3 (9)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (7)	2 (6)
Zerebrale Ischämie	2 (7)	2 (6)

¹⁾ MedDRA-Version 22.0; CTCAE-Version 3.0.

Abkürzungen: - : SUE mit Inzidenz $< 5\%$; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Lonafarnib

Lonafarnib (Zokinvy®) ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS) oder progeroider Laminopathie (PL) mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Lonafarnib eingeleitet werden, sobald eine Diagnose gestellt wurde [10]. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 115 mg/m² Lonafarnib zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden. Nach 4-monatiger Behandlung mit der Anfangsdosis soll, bei guter Verträglichkeit, die Dosis auf die Erhaltungsdosis von 150 mg/m² zweimal täglich erhöht werden. Es handelt sich um eine Dauertherapie.

Progerien sind extrem seltene Erkrankungen mit einer vorzeitigen Alterung, bei denen die meisten Betroffenen in Folge schwerer Atherosklerose, die zu Schlaganfällen und Herzinfarkten führt, sterben. Zum 01.07.2022 waren gemäß Angaben der Progerie Research Foundation (PRF) weltweit 208 Personen mit HGPS (n = 140) oder PL (n = 68) bekannt und am Leben [14]. Es handelt sich um eine Multisystemerkrankung. Dazu gehören Anomalien des Wachstums und der Körperzusammensetzung, der Knochenmineraldichte, der Gelenkfunktion, der endokrinen Funktion, der Alopezie und Gefäßerkrankungen. Derzeit gibt es keine zugelassene Therapie für die Erkrankung.

Die Nutzenbewertung zu Lonafarnib basiert auf den beiden offenen, monozentrischen, einarmigen Phase-II-Studien ProLon1 und ProLon2 zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lonafarnib bei Personen mit HGPS und PL. Das Studienzentrum in Boston ist dabei Anlaufstelle für Betroffene mit Progerie aus der ganzen Welt und es wurden Personen aus allen Kontinenten in die Studien eingeschlossen. Da die Studien in einem einzelnen Zentrum in den USA durchgeführt wurden und die Begleitversorgung entsprechend der Standards der jeweiligen Herkunftsländer erfolgte, ist unklar, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der Behandlungsbeginn ist mit einer großen Altersspanne von 2 bis 17 Jahren angegeben. Von den 28 in Studie ProLon1 behandelten Personen hatten 26 ein klassisches HGPS (d. h. G608G [GGC>GGT]-Mutation), eine Person wies eine nicht-klassische Mutation auf und eine Person hatte PL. Bis auf eine Person mit einem nicht-klassischen HGPS wurde bei allen Personen aus Studie ProLon2 ein klassisches HGPS diagnostiziert. Aufgrund der geringen Fallzahl von nicht-klassischem HGPS und PL in den Studien, liegen keine ausreichenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit in diesen Subtypen vor. Aus Sicht der Zulassungsbehörden ist aufgrund des vergleichbaren Krankheitsmechanismus zwischen den Subtypen jedoch eine Extrapolation der Ergebnisse der HGPS-klassischen Personen möglich.

Die Applikation von Lonafarnib in Studie ProLon1 entspricht den Vorgaben der Fachinformation. In Studie ProLon2 war dagegen ab Behandlungsbeginn eine Dosis von 150 mg/m² vorgesehen, was eine Abweichung vom zulassungskonformen Dosisschema darstellt. Gemäß Zulassung entsprechen 150 mg/m² der Erhaltungsdosis. Die Auswirkungen insbesondere auf die Sicherheit sind unklar. Allgemein sind in Studie ProLon2 jedoch weniger UE dokumentiert verglichen mit Studie ProLon1 (siehe Abschnitt 4.6). Allerdings ereigneten sich 3 Therapieabbrüche aufgrund von UE in Studie ProLon2 und kein einziger in Studie ProLon1. Nur bei einer Person erfolgte der Therapieabbruch innerhalb der ersten 4 Monate (an Tag 8). Bei 2 weiteren Personen sind Dosisreduktionen aufgrund von UE verzeichnet, die ebenfalls in den ersten Behandlungsmonaten auftraten. Allerdings ereigneten sich auch in Studie ProLon1 bei 2 Personen Dosisunterbrechungen aufgrund von UE. Daher wird die Abweichung von der Fachinformation-konformen Anfangsdosis nicht als starke Einschränkung gewertet und die Ergebnisse der Studie ProLon2 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Insbesondere da keine ausreichenden Daten für das nicht-klassische HGPS und Personen mit PL vorliegen, erfolgt die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen und der pU wird mit der Durchführung einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) zur weiteren Charakterisierung der Sicherheit, Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Anwendung von Lonafarnib bei HGPS oder PL und der Einreichung jährlicher Berichte beauftragt.

4.2 Design und Methodik der Studien

Neben den beiden einarmigen Studien ProLon1 und ProLon2 wurde eine weitere Studie vorgelegt, in der mit Lonafarnib behandelte Personen mit unbehandelten Kontrollen auf Basis von Daten des „International Progeria Registry“ hinsichtlich des Überlebens verglichen wurden. Die Ergebnisse dieses Vergleichs werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, wie in Kapitel 2.6 detailliert dargelegt. Da es sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung um die bestverfügbare Evidenz handelt und die Kohortenstudie pivotal ist, erfolgt eine ergänzende Darstellung im Anhang.

Studie ProLon1 ist eine offene, einarmige, monozentrische, Phase-II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lonafarnib bei Personen mit HGPS und PL, die „Investigator Initiated“ ist und von der PRF gesponsort wurde. Die Behandlungsphase war auf 24 Monate festgelegt, konnte jedoch bei guter Verträglichkeit auf bis zu 30 Monate ausgedehnt werden, gefolgt von einer 30-tägigen Nachbeobachtungsdauer. Nach Abschluss der Studie bestand die Möglichkeit, in Studie 09-06-0298 auf die Dreifachtherapie mit Lonafarnib, Pravastatin und Zoledronat zu wechseln, was von 26 der 28 behandelten Personen wahrgenommen wurde. Eingeschlossen in Studie ProLon1 wurden Personen mit HGPS oder PL, mit adäquater Organ- und Knochenmarkfunktion, für die ausreichend Gewichtsdaten im letzten Jahr vorlagen und die bereit waren, ungefähr alle 4 Monate für Untersuchungen nach Boston zu reisen. Die erste Person wurde bereits 2007 in die Studie aufgenommen und die finalen Daten liegen vor. Primärer Endpunkt war die Steigerung der jährlichen Körpergewichtszunahme um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn.

Studie ProLon2 war Teil der Studie 09-06-0298. Es handelt sich ebenfalls um eine offene, einarmige, monozentrische, Phase-II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lonafarnib bei Personen mit HGPS und PL, die „Investigator Initiated“ ist und von der PRF gesponsort wurde. In Behandlungsgruppe 1 wurde Lonafarnib in einer Dreifachtherapie mit Pravastatin und Zoledronat verabreicht. Dies ist nicht Fachinformation-konform und dem pU wird darin gefolgt die Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. In Behandlungsgruppe 2, vom pU benannt als ProLon2, wurden 35 therapienaive Personen eingeschlossen und mit Lonafarnib als Monotherapie für 24 Monate behandelt. Eine Verlängerung um 12 Monate für eine maximale Behandlungsdauer von 36 Monaten war jedoch möglich. Abschließend erfolgte eine 30-tägige Nachbeobachtung. Im Anschluss an Studie 09-06-0298 konnten die Testpersonen weiter in Studie 00017050 wechseln, in der zunächst eine Behandlung mit Lonafarnib und Everolimus erfolgte, was 32 der 35 behandelten Personen wahrnahmen. Einschlusskriterien in Studie ProLon2 waren u. a. eine adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion und keine akuten Nieren-, Leber-, Lungenkrankheiten oder Immundefekte. Visiten im Studienzentrum waren nur zu Studienbeginn und zu Studienende vorgesehen. Die Studie ist laufend und gemäß Studienbericht vom 05.03.2020 (Datenschnitt nicht spezifiziert) befand sich noch eine Person in der Behandlungsphase mit Lonafarnib in Monotherapie.

Die Patientinnen und Patienten aus Studie ProLon2 waren zu Therapiebeginn im Median mit 6 Jahren gut 1,5 Jahre jünger verglichen mit denen aus Studie ProLon1 (7,5 Jahre). Die Altersspanne betrug 2–17 Jahre. Während in Studie ProLon1 die meisten Personen aus Nordamerika und Europa kamen, stammten sie in Studie ProLon2 überwiegend aus Afrika, Asien und Latein-

amerika. Möglicherweise trägt das Wegfallen der Einschlusskriterien „Vorhandene Gewichtsdaten im letzten Jahr“ sowie „Bereitschaft alle 4 Monate nach Boston zu reisen“ in Studie ProLon2 zu diesen Unterschieden bei. Das Geschlechterverhältnis zwischen den Studien war fast genau umgekehrt, sodass über beide Studien hinweg männliche und weibliche Personen zu fast gleichen Teilen eingeschlossen wurden. Bei den z-Scores für Stehhöhe und Stehgewicht zeigen sich in beiden Studien deutliche, negative Abweichungen im Vergleich zu gesunden Heranwachsenden. Keine Angaben liegen vor zu Krankheitsschwere und -symptomatik, wie eine Vorgeschichte an Schlaganfällen oder Herzinfarkten.

Weder in Studie ProLon1 noch in Studie ProLon2 wurde der primäre Endpunkt erreicht. Auf Basis der dokumentierten Überlebensdaten für die Erkrankung wurde jedoch ein längeres Überleben betroffener Personen unter Lonafarnib vermutet, sodass vom pU weitere Analysen durchgeführt wurden (siehe Kapitel 2.6).

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

4.3 Mortalität

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

Eine Interpretation und Bewertung der Daten zur Mortalität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich und der Effekt von Lonafarnib auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Die in den Studien ProLon1 und ProLon2 erhobenen Endpunkte der Morbidität wurden, analog zum pU, alle als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Primärer Endpunkt war die Steigerung der jährlichen Rate der Gewichtszunahme um mindestens 50 %, welcher in beiden Studien nicht erreicht wurde. Aussagen zur Morbidität können nicht getroffen werden.

4.5 Lebensqualität

Es wurden keine Ergebnisse zur Lebensqualität vorgelegt.

4.6 Sicherheit

Die mediane Behandlungsdauer betrug 809 Tage in Studie ProLon1 und war mit 755 Tagen in Studie ProLon2 nur etwas kürzer. Zur Beobachtungsdauer liegen keine Angaben vor. Bei allen Personen traten in den Studienverläufen UE auf. Am häufigsten entfielen diese auf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (ProLon1: 100 %; ProLon2: 94 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (ProLon1: 93 %; ProLon2: 71%), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (ProLon1: 96 %; ProLon2: 63 %) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (ProLon1: 86 %; ProLon2: 57 %). Auf Ebene der Preferred Terms waren „Diarrhö“, „Erbrechen“, „Übelkeit“, „Fatigue“, „Infektionen der oberen Atemwege“, „Verminderter Appetit“ und „Kopfschmerzen“ am häufigsten zu verzeichnen.

Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 waren in beiden Studien verbreitet (ProLon1: 57 %; ProLon2: 37 %). Diese entfielen insbesondere auf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ – mit dem PT „Diarrhö“ – sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“.

Von SUE waren 43 % in Studie ProLon1 und 34 % in Studie ProLon2 betroffen, wobei „Zerebrale Ischämie“ (7 %) in Studie ProLon1 und „Myokardinfarkt“ (11 %) in Studie ProLon2 die häufigsten Preferred Terms waren.

Insgesamt wurden numerisch weniger UE nach SOC und PT in Studie ProLon2 beobachtet, dafür ereigneten sich in dieser Studie 3 Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE und keiner in Studie ProLon1.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit erhoben wurden. Seitens des pU erfolgte hier keine differenzierte Betrachtung oder Auswertung unter Berücksichtigung der Krankheitssymptomatik. Auch ist darauf hinzuweisen, dass Studienvisiten im Studienzentrum in Studie ProLon2 nur zu Therapiebeginn und -ende durchgeführt wurden, wohingegen in Studie ProLon1 in regelmäßigen Abständen eine Visite in Boston vorgesehen war, zu der bestimmte UE möglicherweise durch Labor- oder körperliche Untersuchungen eher detektiert werden.

Vor dem Hintergrund eines fehlenden validen Vergleichs, des geringen Stichprobenumfangs und den Einschränkungen bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsdaten hinsichtlich der Erfassung von Krankheitssymptomatik ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit von Lonafarnib bei Personen mit HGPS und PL nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Lonafarnib (Zokinvy®) ist zugelassen für das genetisch bestätigte Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HPGS) oder progeroide Laminopathie (PL) mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten LMNA-Mutation mit Progerie-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten ZMPSTE24-Mutation. Die Nutzenbewertung von Lonafarnib basiert auf den einarmigen, supportiven, monozentrischen Studien ProLon1 und ProLon2, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lonafarnib bei Personen mit HGPS und PL untersucht haben.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns unterliegen die Ergebnisse (Tabelle 17) einem hohen Verzerrungspotential und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ProLon1 und ProLon2

Darstellung der Ergebnisse	ProLon1 N = 29		ProLon2 N = 35	
Mortalität	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis (%)</i>	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis (%)</i>
Todesfälle	29	1 (3,4)	35	4 (11,4)
Unerwünschte Ereignisse³⁾	<i>N⁴⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis (%)</i>	<i>N⁴⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis (%)</i>
Schwere UE	28	16 (57)	35	13 (37)
SUE	28	12 (43)	35	12 (34)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führte	28	0	35	3 (9)

¹⁾ Entspricht der Anzahl der eingeschlossenen Personen.

²⁾ Laufende Studie.

³⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Ergebniskapitel 3.5 dargestellt. Erhoben bis 30 Tage nach Behandlungsende.

⁴⁾ Entspricht allen Personen mit mindestens 1 Dosis Lonafarnib.

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Eiger BioPharmaceuticals.** An observational cohort survival study: results from a pooled analysis of lonafarnib treatment in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome: clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
2. **Eiger BioPharmaceuticals.** 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 (07_01_0007): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
3. **Eiger BioPharmaceuticals.** 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 (07_01_0007): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2020.
4. **Eiger BioPharmaceuticals.** 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 (07_01_0007): study protocol version 8.0 [unveröffentlicht]. 2009.
5. **Eiger BioPharmaceuticals.** An open label phase II trial of zoledronic acid, pravastatin, and lonafarnib (SCH66336) for patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) and progeroid laminopathies (09-06-0298): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
6. **Eiger BioPharmaceuticals.** An open label phase II trial of zoledronic acid, pravastatin, and lonafarnib (SCH66336) for patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) and progeroid laminopathies (09-06-0298): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2020.
7. **Eiger BioPharmaceuticals.** An open label phase II trial of zoledronic acid, pravastatin, and lonafarnib (SCH66336) for patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) and progeroid laminopathies (09-06-0298): study protocol version 14 [unveröffentlicht]. 2017.
8. **Eiger BioPharmaceuticals.** Survival analyses of data from ProLon1 and ProLon2 studies and data from natural history untreated patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome: statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
9. **EigerBio Europe.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lonafarnib (Zokinvy); Modul 4 A, Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroide Laminopathie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.10.2022.
10. **EigerBio Europe.** Zokinvy 50 mg Hartkapseln, Zokinvy 75 mg Hartkapseln [online]. 2022. [Zugriff: 31.10.2022]. URL: www.fachinfo.de.
11. **European Medicines Agency (EMA).** Zokinvy (Lonafarnib): European public assessment report EMEA/H/C/005271/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 19.05.2022. [Zugriff: 31.10.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zokinvy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. **Gordon LB, McCarten KM, Giobbie-Hurder A, Machan JT, Campbell SE, Berns SD et al.** Disease progression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: impact on growth and development. *Pediatrics* 2007;120(4):824-833.

13. **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):1687-1695.
14. **Progeria Research Foundation (PRF).** PRF by the numbers [online]. Peabody (USA): PRF; 2022. [Zugriff: 07.12.2022]. URL: <https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2022/10/Final-PRF-By-the-Numbers-September-2022.pdf>.
15. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Zokinvy (Lonafarnib): 213969Orig1s000; integrated review [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2020. [Zugriff: 31.10.2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213969Orig1s000IntegratedR.pdf.

Anhang

Rate der Körpergewichtszunahme

Gemäß Angaben im Studienbericht lagen für alle Personen in Studie ProLon1 Daten zur Bewertung der jährlichen Rate der Körpergewichtszunahme sowohl vor als auch nach Therapiebeginn vor. In Studie ProLon2 war dies für nur 63 % der Personen der Fall, wobei unklar ist, wie viele Kinder unter 3 Jahre alt waren und gemäß Operationalisierung in der Studie nicht für den Endpunkt ausgewertet wurden. Laut Studienprotokoll war das Vorliegen von adäquaten Körpergewichtsdaten dagegen ein Einschlusskriterium der Studie ProLon1. In Studie ProLon1 zeigten sich keine Unterschiede im Mittelwert der jährlichen Rate vor und nach Therapiebeginn. Unter den ausgewerteten Personen in Studie ProLon2 wurde zum Therapieende ein Absinken des Mittelwerts der jährlichen Rate der Körpergewichtszunahme von 0,68 auf 0,37 kg festgestellt. Dabei erreichten 11 Personen (39 %) aus Studie ProLon1 eine $\geq 50\%$ -Steigerung der jährlichen Rate und 8 Personen (23 %) aus Studie ProLon2. Es ist zu berücksichtigen, dass die jährliche Rate der Körpergewichtssteigerung bei diesen Personen vor Therapiebeginn mit 0,06 bzw. -0,01 kg deutlich niedriger lag, verglichen mit den anderen Personen ohne Erreichen einer $\geq 50\%$ -Steigerung.

Tabelle 18: Ergebnisse für die Rate der Körpergewichtszunahme in den Studien ProLon1 und ProLon2

Rate der Körpergewichtszunahme	ProLon1 N = 28	ProLon2 N = 35
Personen mit Daten zu Therapiebeginn und -ende, n (%)	28 (100)	22 (63)
<i>Jährliche Rate vor Therapiebeginn (kg)¹⁾²⁾</i>		
MW (SD)	0,40 (0,44)	0,68 (0,71)
Median (min; max)	0,49 (-0,55; 1,69)	0,58 (-0,44; 2,21)
<i>Jährliche Rate zum Therapieende (kg)³⁾</i>		
MW (SD)	0,40 (0,42)	0,37 (0,23)
Median (min; max)	0,42 (-0,78; 1,47)	0,40 (-0,07; 0,72)
$\geq 50\%$ -Steigerung der jährlichen Rate, n (%)	11 (39)	8 (23)
Jährliche Rate vor Therapiebeginn, MW (SD)	0,06 (0,34)	-0,01 (0,26)
Jährliche Rate zum Therapieende, MW (SD)	0,68 (0,33)	0,35 (0,27)

¹⁾ Studie ProLon1: Berechnet anhand von Daten, die innerhalb des Jahres vor Studienbeginn erhoben wurden und geschätzt anhand der Steigung einer patientenindividuellen Kleinstquadratregression. Die Ausgangsrate der Gewichtszunahme (kg/Monat) wurde erfasst und durch Multiplikation mit 12 auf das Jahr umgerechnet.

²⁾ Studie ProLon2: Berechnet auf der Grundlage der im Vorjahr verfügbaren Gewichte im Abstand von mind. einem Monat für Personen berechnet, die alt genug waren, um sich nicht mehr auf einer eindeutigen Wachstumskurve zu befinden (3 Jahre oder älter). Jüngere Personen und solche ohne ausreichende Gewichtsanamnese wurden von der Analyse ausgeschlossen. Erweisen sich die Daten als nichtlinear, wurde die Rate anhand der Steigung der Sekantenlinie (Verbindung von erstem und letztem Datenpunkt) geschätzt.

³⁾ Geschätzt anhand der Steigung der patientenindividuellen Regression der kleinsten Quadrate. Erweisen sich die Daten als nichtlinear, wurde die Rate anhand der Steigung der Sekantenlinie (Verbindung von erstem und letztem Datenpunkt) geschätzt.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Ergebnisse der Kohortenstudie

Von den 62 Personen der Interventionsgruppe haben 51 die Studie abgeschlossen, wovon 48 eine weiterführende Behandlung antraten. 10 Personen brachen die Interventionsstudien ab, jeweils 4 aufgrund des Entzugs der Einverständniserklärung oder Tod und 2 aufgrund der Entscheidung des klinischen Personals. Eine Person befand sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie ProLon2.

In Tabelle 19 sind die Charakteristika der Studienpopulationen für alle behandelten Personen, die unbehandelten, kontemporären Personen sowie das gesamte unbehandelte Kollektiv aufgeführt. Darüber hinaus sind die Charakteristika für die Populationen nach dem Random Untreated Matching dargestellt. Das Alter zu Therapiebeginn betrug im Median 6,7 Jahre. Nur 3 % der Personen der behandelten Population wiesen einen nicht klassischen Mutationsstatus auf, wohingegen der Mutationsstatus in den jeweiligen Kontrollpopulationen vielfach nicht bekannt war und anteilig mehr Personen ein nicht-klassisches HGPS hatten (11 bzw. 7 %). Keine Angaben liegen für die Beobachtungsdauern in den betrachteten Populationen vor.

Ein Full-Matching für „Geschlecht“ und „Kontinent“ war nur innerhalb der gesamten Kontrollpopulation möglich, nicht jedoch für die kontemporäre Kohorte. So waren z. B. 20 Personen aus Nordamerika in der Interventionsgruppe, jedoch nur 12 im Random-Untreated-Kontrollset.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen der Kohortenstudie und der gematchten Populationen

Charakterisierung der Studienpopulationen	Patientenpool			Gematchte Kontrollpopulationen	
	Behandelt (ProLon1/ProLon2) N = 62	Unbehandelt – kontemporär N = 81	Unbehandelt N = 173	Random Untreated – kontemporär N = 62	Random Untreated N = 62
<i>Alter zu Therapiebeginn (Jahre)</i>					
MW (SD)	7,0 (3,6)	n. a.	n. a.	7,0 (3,6)	7,0 (3,6)
Median (min; max)	6,7 (2,1; 17,5)			6,7 (2,1; 17,5)	6,7 (2,1; 17,5)
<i>Alter zum letzten Follow-up (Jahre)</i>					
MW (SD)	11,7 (5,0)	10,49 (4,544)	11,9 (5,2)	10,96 (4,474)	13,0 (5,3)
Median (min; max)	11,14 (2,5; 21,8)	10,66 (2,6; 20,0)	12,0 (2,6; 27,4)	10,81 (2,9; 20,0)	12,9 (3,5; 27,4)
<i>Todesfälle, n (%)</i>	6 (9,7) ¹⁾	56 (69,1)	128 (74,0)	43 (69,4)	49 (79,0)
im Alter von					
MW (SD)	14,17 (3,410)	11,55 (4,305)	13,2 (4,8)	12,16 (3,989)	14,3 (4,9)
Median (min; max)	14,76 (9,3; 19,2)	11,52 (2,6; 20,0)	13,4 (2,6; 27,4)	11,57 (3,5; 20,0)	14,5 (3,5; 27,4)
<i>Geburtsdatum nach 1991, n (%)</i>	62 (100)	81 (100)	81 (46,8)	62 (100)	26 (41,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i>					
männlich	33 (53,2)	42 (51,9)	92 (53,2)	33 (53,2)	33 (53,2)
weiblich	29 (46,8)	39 (48,1)	81 (46,8)	29 (46,8)	29 (46,8)
<i>Mutation, n (%)</i>					
klassisch	60 (96,8)	38 (46,9)	51 (29,5)	27 (43,5)	15 (24,2)
nicht-klassisch	2 (3,2)	9 (11,1)	10 (5,8)	7 (11,3)	4 (6,5)
unbekannt	0	34 (42,0)	112 (64,7)	28 (45,2)	43 (69,4)
<i>Kontinent, n (%)</i>					
Afrika	2 (3,2)	2 (2,5)	6 (3,5)	1 (1,6)	2 (3,2)
Asien	16 (25,8)	31 (38,3)	45 (26,0)	20 (32,3)	16 (25,8)
Australien	1 (1,6)	0	2 (1,2)	0	1 (1,6)
Europa	12 (19,4)	16 (19,8)	34 (19,7)	14 (22,6)	12 (19,4)
Nordamerika ²⁾	20 (32,3)	12 (14,8)	58 (33,5)	12 (19,4)	20 (32,3)
Lateinamerika	11 (17,7)	20 (24,7)	28 (16,2)	15 (24,2)	11 (17,7)

Charakterisierung der Studienpopulationen	Patientenpool			Gematchte Kontrollpopulationen	
	Behandelt (ProLon1/ProLon2) N = 62	Unbehandelt – kontemporär N = 81	Unbehandelt N = 173	Random Untreated – kontemporär N = 62	Random Untreated N = 62
<i>Beobachtungsdauer bis Jahr 3</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Beobachtungsdauer bis „letzter Kontakt“</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Für Studie ProLon1 wurden nur Todesfälle gezählt, die vor Beginn der Dreifachtherapie eingetreten sind. Bei Studie ProLon2 sind es Todesfälle, die vor Beginn der Everolimus-Therapie eintraten.

²⁾ Es ist zu berücksichtigen, dass die Klassifikation anders erfolgte als bei der Charakterisierung der Studienpopulation in Tabelle 12 nach „Region“. Unter Kontinent „Nordamerika“ fielen auch 4 Personen aus Mexiko, der Dominikanischen Republik und Honduras, die in Tabelle 12 in die Region „Rest der Welt“ klassifiziert wurden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung.

In Tabelle 20 sind die Ergebnisse für die Gesamtmortalität in der Kohortenstudie mittels Random Untreated Matching für die kontemporäre Kohorte (Geburt nach 1991) dargestellt. Innerhalb der 3-jährigen Nachbeobachtungsperiode ereigneten sich bei den mit Lonafarnib behandelten Personen 5 Todesfälle (8 %), bei den gematchten, unbehandelten Kontrollpersonen waren es 21 (34 %). In beiden Gruppen wurde das mediane Überleben nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0008$) zugunsten von Lonafarnib, das Hazard Ratio (HR) beträgt 0,17 (95%-KI: [0,06; 0,48]). Bei der Nachbeobachtung bis zum letzten Kontakt verstarben 20 Personen (32 %) im Interventionsarm und 43 (69 %) im Kontrollarm mit einem medianen Überleben von 9,6 vs. 4,6 Jahren. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Lonafarnib, das HR beträgt 0,23 (95%-KI: [0,12; 0,45]). Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 2 zeigt die vielen vorzeitigen Zensierungen im Lonafarnib-Arm bei Aufnahme einer Folgetherapie für die Auswertung mit 3-jähriger Nachbeobachtungsperiode. Abbildung 3 zeigt viele frühe Zensierungen von Personen aus der Studie ProLon2 aufgrund des Datenschnitts für die Auswertung mit Nachbeobachtung zum letzten Kontakt.

Keine Angaben liegen für die Beobachtungsdauer und die Zensierungsgründe vor. Demnach ist auch unklar, wie viele Personen aufgrund der Einnahme einer Folgetherapie-Kombination noch vor Erreichen der 3-jährigen Nachbeobachtungsperiode zensiert wurden.

Für beide Nachbeobachtungszeiträume wurden eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt, mit jeweils leicht abgewandelten Matching-Verfahren (siehe auch Kapitel 2.6), die alle Matchingpartner aus dem Patientenpool der 81 kontemporären Personen rekrutieren. Der Punktschätzer des HR der 3-jährigen Nachbeobachtungsperiode liegt dabei immer im Bereich zwischen 0,16 und 0,35 und war nur für das Matching „Least Favorable Match“ nicht statistisch signifikant. Im Fall einer Zensierung zum letzten Kontakt variiert der Punktschätzer des HR zwischen 0,21 und 0,39 (jeweils statistisch signifikant). In der Vergleichsgruppe verstarben abhängig vom Matching-Verfahren zwischen 7 und 22 Personen für die 3-jährige Nachbeobachtung und zwischen 37 und 49 Personen beim letzten Kontakt.

Tabelle 20: Ergebnisse für das Gesamtüberleben in der Kohortenstudie, Random Untreated Matching, kontemporäre Kohorte; Datenschnitt: 01.06.2019

Gesamtüberleben	Behandelte Personen N = 62	Kontemporäre Kohorte N = 81
Zensiert nach 3 Jahren¹⁾		
Gematchte Personen ²⁾ , n (%)	62	62
Ereignisse, n (%)	5 (8,1)	21 (33,9)
Zensierungen, n (%)	57 (91,9)	41 (66,1)
Aufgrund von		
Am Leben nach 3 Jahren	k. A.	k. A.
Folgetherapie	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Überleben (Jahre), MW (SE) ³⁾	2,83 (0,08)	2,34 (0,14)
Medianes Überleben (Jahre) ³⁾	n. e.	n. e.
Stratifizierter Log-Rank-Test ⁴⁾		0,0002
Hazard Ratio [95%-KI]		0,17 [0,06; 0,48]
p-Wert		0,0008

Gesamtüberleben	Behandelte Personen N = 62	Kontemporäre Kohorte N = 81
Zensiert zum letzten Kontakt		
Gematchte Personen ²⁾ , n (%)	62	62
Ereignisse, n (%)	20 (32,3)	43 (69,4)
Zensierungen, n (%)	42 (67,7)	19 (30,6)
Aufgrund von Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Überleben (Jahre), MW (SE) ³⁾	8,10 (0,57)	5,32 (0,60)
Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI] ³⁾	9,6 [6,62; 11,40]	4,6 [2,83; 7,26]
Stratifizierter Log-Rank-Test ⁴⁾	< 0,0001	
Hazard Ratio [95%-KI]	0,23 [0,12; 0,45]	
p-Wert	< 0,0001	

¹⁾ Behandelte und gematchte unbehandelte Personen wurden 3 Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert; behandelte Personen werden zum Beginn der Doppel- oder Dreifachtherapie zensiert.

²⁾ Behandelte Personen werden nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn sortiert und mit unbehandelten Personen nach „Geschlecht“ und „Kontinent“ ohne Zurücklegen gematcht.

³⁾ Kaplan-Meier-Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-up bis entweder Jahr 3 oder letzter Kontakt. Standardfehler berechnet nach der Greenwood-Formel.

⁴⁾ Stratifiziert nach „Geschlecht“ und „Kontinent“.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; SE: Standardfehler.

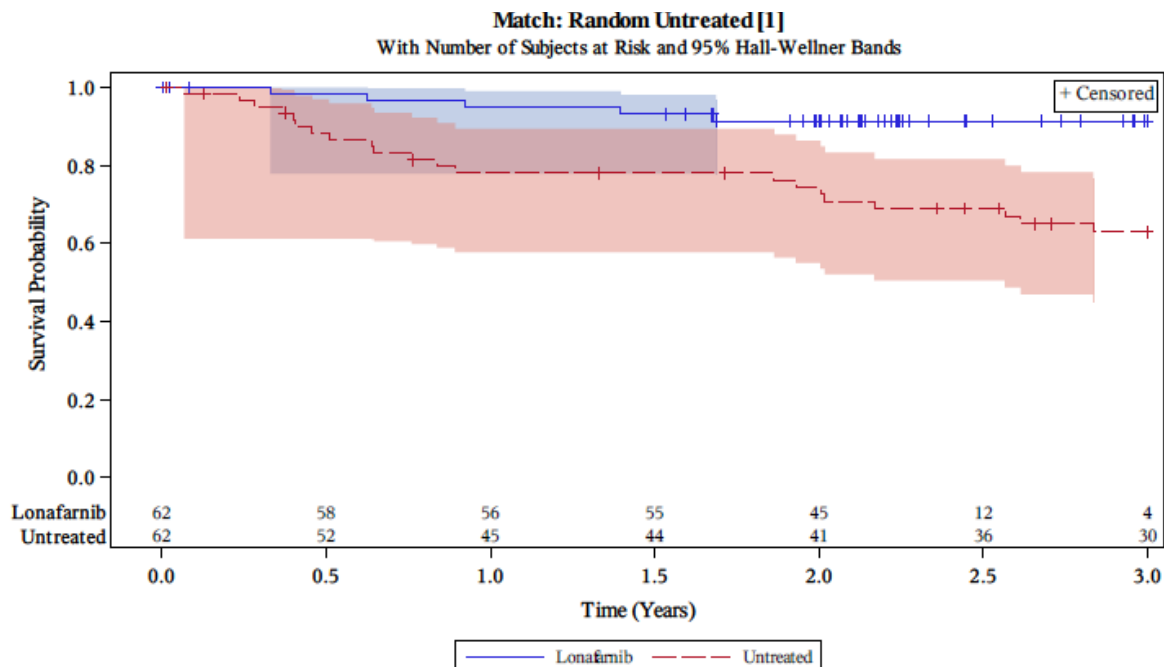


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Personen (Random Untreated Matching), Zensierung nach 3 Jahren; CITT1_2-Haupt-Analysepopulation (N = 143)

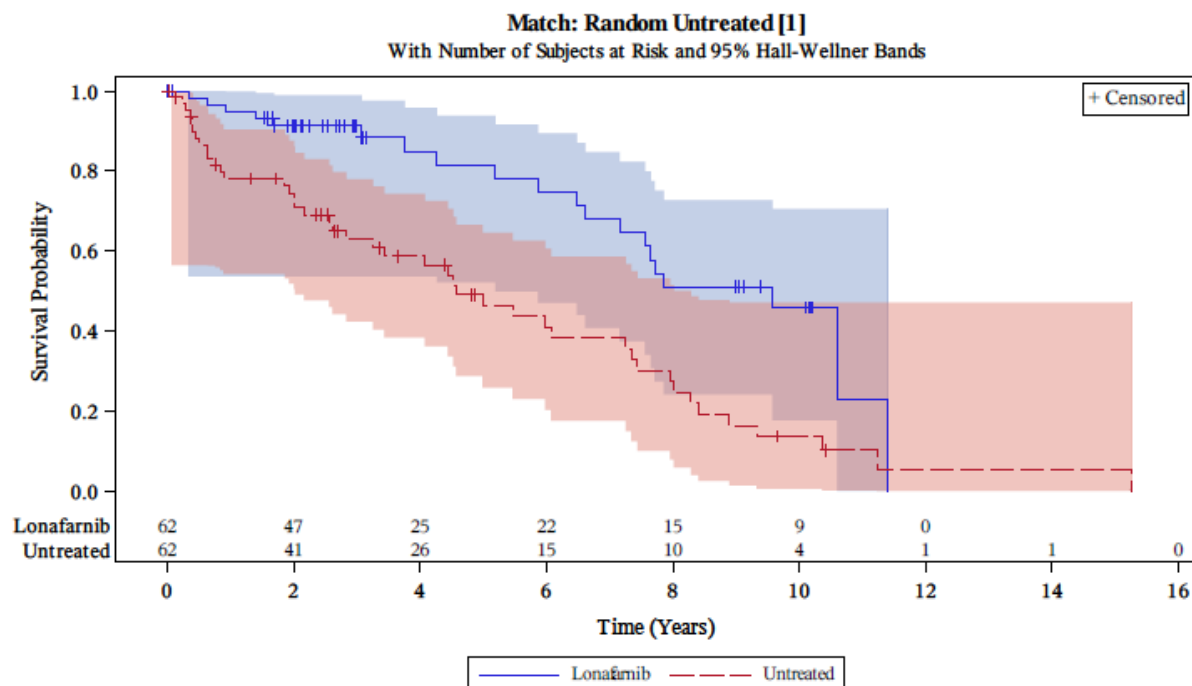


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Personen (Random Untreated Matching), Zensurierung zum letzten Kontakt; CITT1_2-Haupt-Analysepopulation (N = 143)

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse ausgewählter Sensitivitätsanalysen dargestellt sowie Auswertungen getrennt nach Interventionsstudie (ProLon1/ProLon2). Für die gesamte Kontrollpopulation, einschließlich Personen mit Geburtsjahr vor 1991, liegt nur eine Auswertung mit der primären Matching-Methode für die Nachbeobachtung von 3 Jahren vor. Im Vergleich zur primären Auswertung mit den kontemporären Personen ereigneten sich deutlich weniger Todesfälle (14 (23 %)) im Kontrollarm mit reduzierter Effektstärke und einem statistisch nicht signifikanten Effekt (HR: 0,43 (95%-KI: [0,2; 1,2])). Weitere Auswertungen in dieser Population, insbesondere mit Zensurierung beim „letzten Kontakt“, wären wünschenswert gewesen.

In Tabelle 21 sind außerdem Auswertungen getrennt für Personen aus den beiden Interventionsstudien enthalten. Sie liegen wiederum nur für eine Nachbeobachtung von 3 Jahren vor. Mit einem HR von 0,12 (95%-KI: [0,0; 1,0]) ist der Effekt auf das Gesamtüberleben in Studie ProLon1 deutlich stärker ausgeprägt, verglichen mit einem HR von 0,59 (95%-KI: [0,2; 2,1]) in Studie ProLon2. Die Ergebnisse des 50.-Perzentil-Matchings sind weitgehend kongruent zu den in Tabelle 20 dargestellten Ergebnissen für die primäre Analyse.

*Tabelle 21: Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben in der Kohortenstudie; Datenschnitt:
01.06.2019*

Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalysen)	Behandelt	Nicht-behandelt
Inklusive nicht-kontemporärer Personen¹⁾ Zensiert nach 3 Jahren (ProLon1 und ProLon2)	N = 62	N = 173
Gematchte Personen, n Ereignisse, n (%)	62 5 (8,1)	62 14 (22,6)
Überleben (Jahre), MW (SE) ²⁾	2,828 (0,0845)	2,654 (0,0971)
Medianes Überleben (Jahre) ²⁾	n. e.	n. e.
Stratifizierter Log-Rank-Test ³⁾	0,1052	
Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	0,43 [0,153; 1,226] 0,1150	
ProLon1, Zensiert nach 3 Jahren	N = 27	N = 81
Gematchte Personen, n Ereignisse, n (%)	27 1 (3,7)	27 7 (25,9)
Überleben (Jahre), MW (SE) ²⁾	2,367 (n. b.)	2,427 (0,2255)
Medianes Überleben (Jahre) ²⁾	n. e.	n. e.
Stratifizierter Log-Rank-Test ³⁾	0,0200	
Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	0,12 [0,014; 0,991] 0,0490	
ProLon2, Zensiert nach 3 Jahren	N = 35	N = 81
Gematchte Personen, n Ereignisse, n (%)	35 4 (11,4)	35 8 (22,9)
Überleben (Jahre), MW (SE) ²⁾	2,763 (0,1303)	2,597 (0,1552)
Medianes Überleben (Jahre) ²⁾	n. e.	n. e.
Stratifizierter Log-Rank-Test ³⁾	0,4039	
Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	0,59 [0,170; 2,058] 0,4088	
50.-Perzentil-Matching⁴⁾ (ProLon1 und ProLon2)	N = 62	N = 81
Zensiert nach 3 Jahren		
Gematchte Personen, n Ereignisse, n (%)	62 5 (8,1)	62 17 (27,4)
Überleben (Jahre), MW (SE) ²⁾	2,828 (0,0845)	2,488 (0,1256)
Medianes Überleben (Jahre) ²⁾	n. e.	n. e.
Stratifizierter Log-Rank-Test ³⁾	0,0018	
Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	0,21 [0,070; 0,597] 0,0036	
Zensiert zum letzten Kontakt		
Gematchte Personen, n Ereignisse, n (%)	62 20 (32,3)	62 46 (74,2)
Überleben (Jahre), MW (SE) ²⁾	8,097 (0,5670)	4,561 (0,3864)
Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI] ²⁾	9,6 [6,62; 11,40]	4,6 [3,79; 5,35]
Stratifizierter Log-Rank-Test ³⁾	< 0,0001	
Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	0,28 [0,152; 0,519] < 0,0001	

- 1) Random Untreated Matching.
- 2) Kaplan-Meier-Schätzer. Das mittlere Überleben ist die Fläche unter der Überlebenskurve vom Beginn des Follow-up entweder bis Jahr 3 oder letzter Kontakt. Standardfehler berechnet nach der Greenwood-Formel.
- 3) Stratifiziert nach „Geschlecht“ und „Kontinent“.
- 4) Behandelte Personen werden nach absteigendem Alter bei Behandlungsbeginn sortiert. Nach Listung aller potentiellen Matchingpartner bezogen auf ihr letztes dokumentiertes Lebensalter (alt nach jung), wird die Person im 50. Perzentil gewählt (kein zufälliges Matching); trifft dies auf 2 Personen zu, wird die Ältere gewählt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; SE: Standardfehler; MW: Mittelwert.

Auf Basis von weiteren, ausschließlich im EPAR enthaltenen Analysen geht die EMA von einer Abhängigkeit des Effekts von Lonafarnib auf das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt des Therapiebeginns aus, wobei sich ein früherer Einsatz (im jüngeren Alter) positiv auswirkt. Auf Basis der eingereichten Daten kann dies nicht beurteilt werden. In Sensitivitätsanalysen mit einer Adjustierung für das Alter bei Behandlungsbeginn zeigte sich jedoch tendenziell ein stärkerer Effekt ebenfalls in Verbindung mit einem breiteren Konfidenzintervall.

Die FDA führt auf Basis des gleichen Patientenpools von behandelten und unbehandelten Personen weitere Auswertungen durch [15]. Sie zieht primär eine Analyse heran, die das 50.-Perzentil-Matching berücksichtigt und in der der Mutationsstatus als zusätzliche Matching-Variable herangezogen wird. Darüber hinaus wird bei dieser Auswertung eine andere Zensierungsmethodik angewendet (keine Zensierung bei Übergang in die Dreifachtherapie und Zensierung des Matchingpartners zum Zeitpunkt der behandelten Person).

In der Folge unterscheiden sich die primären Ergebnisse der FDA von den Ergebnissen im EPAR und in Modul 4 und Studienbericht des pU. So treten in der Kontrollgruppe in beiden Analysen teils deutlich weniger Todesfälle auf verglichen mit den primären Auswertungen (Random Untreated Matching) aus dem Studienbericht: 12 vs. 21 Personen bei der 3-jährigen Nachbeobachtung und 25 vs. 48 Personen für die Analyse zum letzten Follow-up. Dementsprechend ist auch die Effektstärke mit einem HR von 0,3 (95%-KI: [0,10; 0,89]) für 3 Jahre und einem HR von 0,4 (95%-KI: [0,21; 0,77]) geringer, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch statistisch signifikant.