

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

**Wirkstoff: Lonafarnib**

Dossierbewertung vom 16. Januar 2023

Datum des Amendments: 10. März 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Hintergrund .....	6
2 Fragestellung .....	6
3 Liste der verwendeten Quellen .....	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	7
4.2 Statistische Methodik .....	7
4.3 Mortalität .....	8
5 Zusammenfassung.....	13
Referenzen .....	14

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben in der Kohortenstudie, Random Untreated Matching, kontemporäre Kohorte; Datenschnitt: 01.08.2021 .....	8
Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben in der Kohortenstudie; Datenschnitt: 01.08.2021 .....	11

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Personen (Random Untreated Matching), Zensierung nach 3 Jahren; CITT1\_2-Haupt-Analysepopulation (N = 144); Datenschnitt 01.08.2021 ..... 10
- Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Personen (Random Untreated Matching), Zensierung zum letzten Kontakt; CITT1\_2-Haupt-Analysepopulation (N = 144); Datenschnitt 01.08.2021 ..... 10

## **Abkürzungsverzeichnis**

EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HGPS	Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
HR	Hazard Ratio
LMNA	Lamin A/C
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PL	Progeroide Laminopathie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RMST	Restricted Mean Survival Time
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 30. September 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurden die supportiven Studien ProLon1 und ProLon2 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um offene, monozentrische, einarmigen Phase-II-Studien zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Lonafarnib bei Personen mit HGPS und PL. Ergänzend wurde in der Nutzenbewertung eine pivotale „Kohortenstudie“ berücksichtigt, die einem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator entspricht und die Studien ProLon1 und ProLon2 mit einbezieht. Dabei wurden 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.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Anschluss an die mündliche Anhörung reichte der pU weitere Daten der pivotalen Kohortenstudie zum Datenschnitt vom 01.08.2021 aus dem Zulassungsprozess bei der European Medicines Agency (EMA) ein, die bei der Erstellung der Nutzenbewertung nicht vorlagen.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Auswertung dieser Daten.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 24.02.2023 durch den pU im Anschluss an die mündliche Anhörung nachgereichten Dokumente zum Datenschnitt vom 01.08.2021 der pivotalen Kohortenstudie ausgewertet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lonafarnib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 06.02.2023 [2]
- Nachreichungen des pU bestehend aus Unterlagen aus dem Zulassungsprozess sowie deren Quelldateien [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lonafarnib [4]

## 4 Ergebnisse

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.

Aufgrund methodischer Limitationen wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01.06.2019 dieser pivotalen Kohortenstudie lediglich ergänzend im Anhang dargestellt.

### 4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Zu den Charakteristika der Studienpopulation liegen keine zusätzlichen Daten vor. Die hinsichtlich Krankheitscharakteristika sehr limitierten Informationen zur Studienpopulation sind bereits im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Patientengruppen verbleiben starke Unsicherheiten.

Gemäß Studienunterlagen des pU bestand die Analysepopulation der kontemporären unbehandelten Kontrollen aus 81 Personen, woraus dann mit dem jeweiligen Matching-Verfahren eine entsprechende Kontrollpopulation generiert wurde. Diese kontemporäre Kontrollpopulation ist beim Datenschnitt vom 01.08.2021 mit 82 Personen angegeben. Es ist nicht beschrieben womit dieser Unterschied begründet ist.

### 4.2 Statistische Methodik

Die der Kohortenstudie zugrundeliegende statistische Methodik ist bereits in der Nutzenbewertung umfangreich beschrieben und bewertet worden. Mit den aktualisierten Daten des Datenschnitts vom 01.08.2021 wurden einige Änderungen an den statistischen Analysen implementiert, die sich offensichtlich aus der Korrespondenz und der Rückmeldung der Zulassungsbehörden ergeben haben.

- Die Zensierungsregelung wurde sowohl für die Auswertung nach 3 Jahren als auch die Auswertung zum letzten Kontakt so geändert, dass im Fall der Zensierung einer behandelten Person auch der unbehandelte Matchingpartner zensiert wurde, sodass die Nachbeobachtungszeit hier gleich ist. Zusätzlich erfolgte die Darstellung der Restricted Mean Survival Time (RMST) bei allen Auswertungen zum Datenschnitt vom 01.08.2021 inklusive der Differenz.
- In den Cox-Proportional-Hazard-Modellen wurde „Alter bei Behandlungsbeginn“ als Kovariate berücksichtigt.
- Auf Anfrage der EMA wurden zudem RMST-Regressionsanalysen durchgeführt, mit „Behandlungsgruppe“ (Lonafarnib und unbehandelt), „Geschlecht“ und „Kontinent“ als Faktoren sowie „Alter bei Behandlungsbeginn“ als kontinuierliche Kovariate, um für „Alter bei Behandlungsbeginn“ zu kontrollieren.
- Zusätzliche Auswertungen nach „Alter bei Behandlungsbeginn“, wobei eine Einteilung von  $\leq 10$  und  $> 10$  Jahren gewählt wurde, liegen auf Nachfrage der EMA ebenfalls vor.

### 4.3 Mortalität

Die mittlere Beobachtungsdauer in Studie ProLon1 betrug 10,0 Jahre und 5,2 Jahre in Studie ProLon2. Zur medianen Beobachtungsdauer oder der Beobachtungsdauer der gepoolten Interventionsarme ProLon1 und ProLon2 liegen keine Daten vor.

Zum Datenschnitt vom 01.08.2021 erreichten 9 der 27 Personen aus Studie ProLon1 ein Alter von mindestens 20 Jahren, wovon 7 noch am Leben waren. In Studie ProLon2 trifft dies bei den 35 Personen auf nur eine (noch lebende) Person zu, wobei der Behandlungsstart vielfach in deutlich jüngerem Alter erfolgte, die Nachbeobachtungzeit kürzer war und viele Studienteilnehmende zum Datenschnitt noch am Leben waren. Aus der natürlichen Kontrollkohorte (n = 176) erreichten auf Basis der Kaplan-Meier-Kurven bislang 12 Personen ein Alter von mindestens 20 Jahren.

Bei der aktualisierten Analyse mit einer Zensierung zu Jahr 3 ist eine weitere Person in Studie ProLon2 gestorben, weshalb die Anzahl der Todesfälle auf 6 ansteigt. Gleichzeitig gingen in der gematchten Kontrollpopulation 3 Todesfälle weniger in die Auswertung ein, vermutlich aufgrund der geänderten Zensierungsmethodik (Zensierung der gematchten Kontrolle zum Zeitpunkt der Zensierung der behandelten Person). Das mediane Überleben ist weiterhin nicht erreicht. Sowohl im Log-Rank-Test als auch im Hazard Ratio (HR) zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonafarnib.

Die geänderte Zensierungsmethodik hat auch Auswirkungen auf die Ergebnisse zum letzten Kontakt, wobei auch in diesem Fall, im Vergleich zum Datenschnitt von 2019, die Todesfälle in der behandelten Gruppe ansteigen, während in der Kontrollgruppe etwas weniger Todesfälle in die Analyse eingehen. Auch hier zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonafarnib im Vergleich zur gematchten Kontrollgruppe nach Random Untreated Matching.

In den Abbildungen 1 und 2 sind die aktualisierten Kaplan-Meier-Kurven für die primäre Matching-Methode zum aktualisierten Datenschnitt vom 01.08.2021 abgebildet für eine Zensierung nach 3 Jahren und eine Zensierung zum letzten Kontakt.

*Tabelle 1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben in der Kohortenstudie, Random Untreated Matching, kontemporäre Kohorte; Datenschnitt: 01.08.2021*

<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Behandelte Personen N = 62</b>	<b>Kontemporäre Kohorte N = 82</b>
<b>Zensiert nach 3 Jahren<sup>1)</sup></b>		
Gematchte Personen <sup>2)</sup> , n (%)	62	62
Ereignisse, n (%)	6 (9,7)	18 (29,0)
Zensierungen, n (%)	56 (90,3)	44 (71,0)
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.
RMST (SE) <sup>3)</sup>	2,82 (0,07)	2,39 (0,13)
Medianes Überleben (Jahre) <sup>4)</sup>	n. e.	n. e.
Stratifizierter Log-Rank-Test <sup>5)</sup>		0,0012
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>6)</sup>		0,28 [0,11; 0,76]
p-Wert		0,0117

<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Behandelte Personen N = 62</b>	<b>Kontemporäre Kohorte N = 82</b>
<b>Zensiert zum letzten Kontakt</b>		
Gematchte Personen <sup>2)</sup> , n (%)	62	62
Ereignisse, n (%)	24 (38,7)	37 (59,7)
Zensierungen, n (%)	38 (61,3)	25 (40,3)
Aufgrund von Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
RMST (SE) <sup>3)</sup>	9,65 (0,68)	5,32 (0,62)
Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI] <sup>4)</sup>	9,6 [7,56; n. e.]	5,0 [3,10; 7,34]
Stratifizierter Log-Rank-Test <sup>5)</sup>	< 0,0001	
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>6)</sup>	0,28 [0,15; 0,52]	
p-Wert	< 0,0001	

<sup>1)</sup> Behandelte und gematchte unbehandelte Personen wurden 3 Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert; behandelte Personen werden zum Beginn der Doppel- oder Dreifachtherapie zensiert. Im Fall der Zensierung einer behandelten Person wurde auch der unbehandelte Matchingpartner zensiert, sodass die Nachbeobachtungzeit gleich ist.

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

<sup>3)</sup> Fläche unter der Überlebenskurve. Es konnte keine Angabe hinsichtlich des berücksichtigten Zeitintervalls identifiziert werden.

<sup>4)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer.

<sup>5)</sup> Stratifiziert nach „Geschlecht“ und „Kontinent“.

<sup>6)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach „Geschlecht“ und „Kontinent“ mit der Behandlungsgruppe (Lonafarnib und unbehandelt) als Faktor und „Alter bei Behandlungsbeginn“ als Kovariate.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RMST: Restricted Mean Survival Time; SE: Standardfehler.

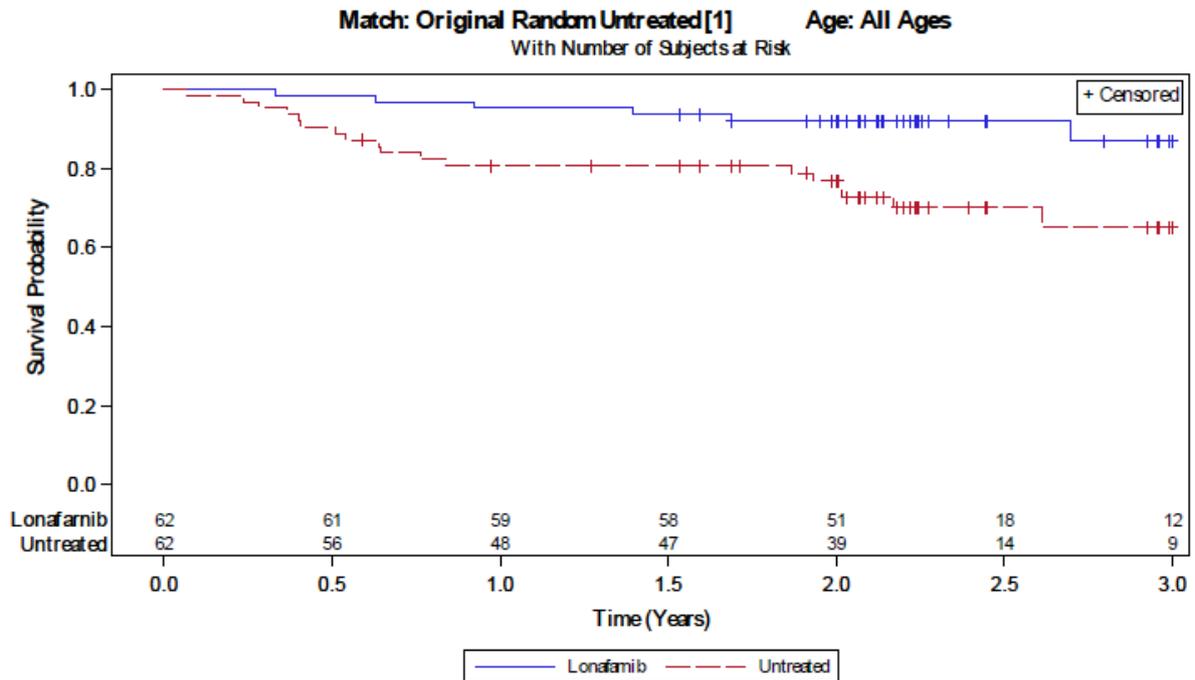


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Personen (Random Untreated Matching), Zensierung nach 3 Jahren; CITT1\_2-Haupt-Analysepopulation (N = 144); Datenschnitt 01.08.2021

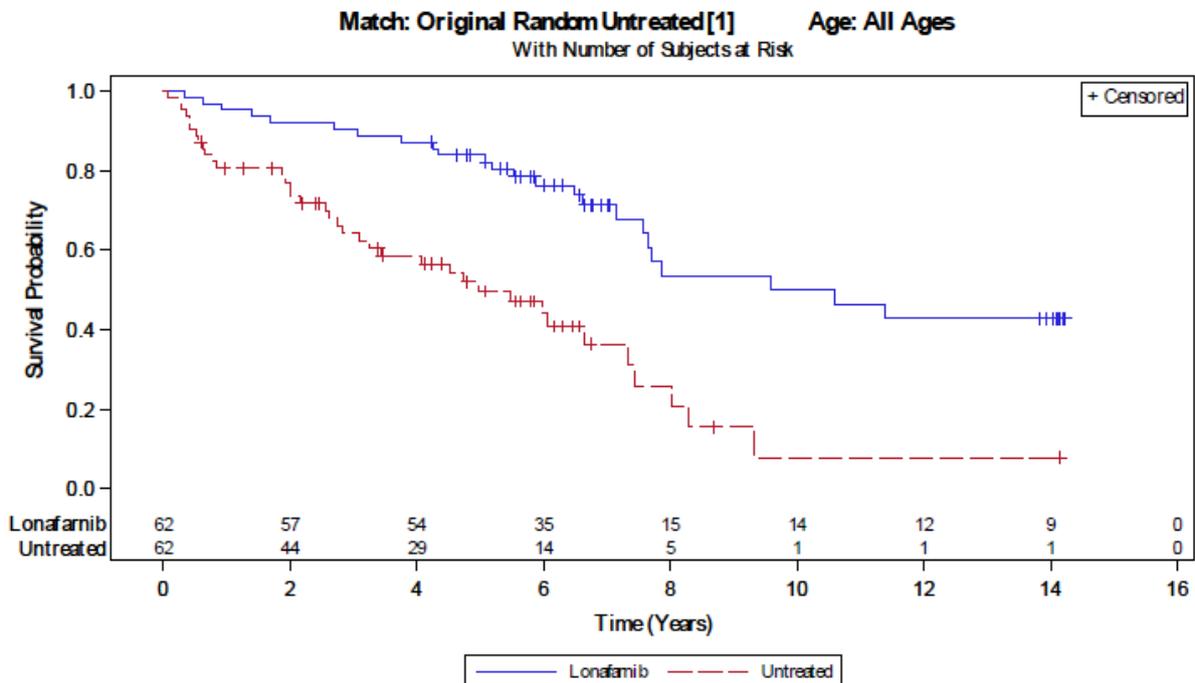


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mit Lonafarnib behandelte vs. unbehandelte Personen (Random Untreated Matching), Zensierung zum letzten Kontakt; CITT1\_2-Haupt-Analysepopulation (N = 144); Datenschnitt 01.08.2021

Wie bereits beim Datenschnitt aus dem Jahr 2019 liegen auch zum aktuelleren Datenschnitt vom 01.08.2021 eine Vielzahl von Sensitivitätsanalysen vor. Aktualisierte Auswertungen für die gesamte historische Kontrollkohorte, inklusive nicht-kontemporärer Personen, konnten nicht identifiziert werden, genau wie Sensitivitätsanalysen in denen die Matching-Variable „Kontinent“ durch einen Proxy ersetzt wurde. Außerdem liegen für die weiteren Matching-Verfahren (z. B. 50.-Perzentil-Matching, siehe Tabelle 2) keine aktualisierten Auswertungen mit einer Zensierung nach 3 Jahren vor, sondern ausschließlich für den letzten Kontakt. Hazard Ratios wurden für die weiteren Matching-Verfahren ebenfalls nicht präsentiert.

Analog zur Nutzenbewertung sind die aktualisierten Ergebnisse ausgewählter Sensitivitätsanalysen in Tabelle 2 dargestellt. Für das Gesamtüberleben getrennt nach Studie ProLon1 und ProLon2 liegen nun Auswertungen auch zum letzten Kontakt vor. Wie bereits in der Nutzenbewertung adressiert, ist der Effekt auf das Gesamtüberleben in Studie ProLon1 in beiden Nachbeobachtungszeiträumen weiterhin deutlich stärker ausgeprägt, verglichen mit Studie ProLon2. Die Ergebnisse des 50.-Perzentil-Matchings zum letzten Kontakt sind weiterhin kongruent zu denen der primären Matching-Methode.

Darüber hinaus führt der pU 20 zusätzliche Auswertungen mit der Matching-Methode „Random Untreated“ durch, mit einem jeweils statistisch signifikanten Effekt im Hazard Ratio sowohl für eine Zensierung nach 3 Jahren (HR von 0,13 bis 0,25) als auch eine Zensierung zum letzten Kontakt (HR von 0,20 bis 0,31).

*Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben in der Kohortenstudie; Datenschnitt: 01.08.2021*

<b>Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalysen)</b>	<b>Behandelt</b>	<b>Nicht-behandelt</b>
<b>Inklusive nicht-kontemporärer Personen Zensiert nach 3 Jahren (ProLon1 und ProLon2)</b>	<b>N = 62</b>	<b>N = 173</b>
Gematchte Personen, n	62	62
Ereignisse, n (%)	k. A.	k. A.
<b>ProLon1</b>	<b>N = 27</b>	<b>N = 82</b>
<b>Zensiert nach 3 Jahren<sup>1)2)3)</sup></b>		
Gematchte Personen, n	27	27
Ereignisse, n (%)	1 (3,7)	6 (22,2)
RMST (SE) <sup>4)</sup>	2,901 (0,0970)	2,457 (0,2025)
Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI] <sup>5)</sup>	n. e.	n. e.
Stratifizierter Log-Rank-Test <sup>6)</sup>		0,0237
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>7)</sup>		0,15 [0,017; 1,263]
p-Wert		0,0804
<b>Zensiert zum letzten Kontakt<sup>1)3)</sup></b>		
Gematchte Personen, n	27	27
Ereignisse, n (%)	15 (55,6)	22 (81,5)
RMST (SE) <sup>4)</sup>	9,048 (0,6176)	5,683 (0,6998)
Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI] <sup>5)</sup>	10,6 [7,15; n. e.]	6,2 [4,30; 7,45]
Stratifizierter Log-Rank-Test <sup>6)</sup>		0,0016
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>7)</sup>		0,29 [0,132; 0,645]
p-Wert		0,0023

<b>Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalysen)</b>	<b>Behandelt</b>	<b>Nicht-behandelt</b>
<b>ProLon2</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 82</b>
<b>Zensiert nach 3 Jahren<sup>1)2)3)</sup></b>		
Gematchte Personen, n	35	35
Ereignisse, n (%)	5 (14,3)	8 (22,9)
RMST (SE) <sup>4)</sup>	2,771 (0,1028)	2,567 (0,1468)
Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI] <sup>5)</sup>	n. e.	n. e.
Stratifizierter Log-Rank-Test <sup>6)</sup>		0,3320
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>7)</sup>		0,71 [0,199; 2,556]
p-Wert		0,6037
<b>Zensiert zum letzten Kontakt<sup>1)3)</sup></b>		
Gematchte Personen, n	35	35
Ereignisse, n (%)	9 (25,7)	15 (42,9)
RMST (SE) <sup>4)</sup>	5,930 (0,3474)	5,209 (0,4284)
Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI] <sup>5)</sup>	n. e.	8,2 [4,95; n. e.]
Stratifizierter Log-Rank-Test <sup>6)</sup>		0,1266
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>7)</sup>		0,60 [0,229; 1,545]
p-Wert		0,2866
<b>50.-Perzentil-Matching<sup>8)</sup> (ProLon1 und ProLon2)</b>	<b>N = 62</b>	<b>N = 82</b>
<b>Zensiert nach 3 Jahren<sup>2)</sup></b>		
Gematchte Personen, n	62	62
Ereignisse, n (%)	k. A.	k. A.
<b>Zensiert zum letzten Kontakt<sup>3)</sup></b>		
Gematchte Personen, n	62	62
Ereignisse, n (%)	24 (38,7)	41 (66,1)
RMST (SE) <sup>4)</sup>	7,860 (0,4010)	4,547 (0,3938)
Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI] <sup>5)</sup>	9,6 [7,56; n. e.]	4,6 [4,13; 5,02]
Stratifizierter Log-Rank-Test <sup>6)</sup>		< 0,0001
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>7)</sup>		k. A.
p-Wert		

<sup>1)</sup> Random Untreated Matching.

<sup>2)</sup> Behandelte und gematchte unbehandelte Personen wurden 3 Jahre nach Behandlungsbeginn zensiert; behandelte Personen werden zum Beginn der Doppel- oder Dreifachtherapie zensiert.

<sup>3)</sup> Im Fall der Zensierung einer behandelten Person wurde auch der unbehandelte Matchingpartner zensiert, sodass die Nachbeobachtungszeit gleich ist.

<sup>4)</sup> Fläche unter der Überlebenskurve. Es konnte keine Angabe hinsichtlich des berücksichtigten Zeitintervalls identifiziert werden.

<sup>5)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer.

<sup>6)</sup> Stratifiziert nach „Geschlecht“ und „Kontinent“.

<sup>7)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach „Geschlecht“ und „Kontinent“ mit der Behandlungsgruppe (Lonafarnib und unbehandelt) als Faktor und „Alter bei Behandlungsbeginn“ als Kovariate.

<sup>8)</sup> 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: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; RMST: Restricted Mean Survival Time; SE: Standardfehler.

## 5 Zusammenfassung

Im Anschluss an die mündliche Stellungnahme reichte der pU aktualisierte Daten der Kohortenstudie mit einem Datenschnitt vom 01.08.2021 nach, die im Zulassungsverfahren durch die EMA Berücksichtigung fanden.

Im Vergleich zum in der Nutzenbewertung berücksichtigten Datenschnitt vom 01.06.2019 erfolgte eine Überarbeitung der Zensierungsregelung, sodass im Fall der Zensierung einer behandelten Person auch der unbehandelte Matchingpartner zensiert wurde und die Nachbeobachtungszeit vergleichbar ist. Zudem wurde beim Cox-Proportional-Hazard-Modell zusätzlich Alter bei Behandlungsbeginn als Kovariate berücksichtigt.

Die abgeänderte statistische Methodik im Vergleich zu den im statistischen Analyseplan (SAP) geplanten Auswertungen erscheint nachvollziehbar und erfolgte in Korrespondenz bzw. auf Empfehlung der Zulassungsbehörde. Zudem handelt es sich beim ursprünglichen SAP auch um eine post hoc definierte Auswertungsmethodik. Für die einzelnen Analysen liegen weiterhin keine Informationen zur Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen vor. Durch die geänderte Zensierungsmethodik, nach der die gematchte Kontrollperson im Fall einer Zensierung der Person des Interventionsarms ebenfalls zu diesem Zeitpunkt zensiert wird, ist mit einer Angleichung der vorzeitigen Zensierungen und damit auch der medianen Beobachtungsdauer des Kontrollarms an den Interventionsarm zu rechnen. Der Mutationsstatus bleibt jedoch weiterhin in den Analysen unberücksichtigt. Darüber hinaus weicht die kontemporäre Kontrollpopulation (n = 82) in den aktualisierten Auswertungen um eine Person von den Auswertungen zum Datenschnitt vom 01.06.2019 ab. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt.

Aufgrund des aktualisierten Datenschnitts, aber auch der veränderten Zensierungsmethodik ergeben sich Unterschiede in den Todesfällen für beide Nachbeobachtungszeiträume. Im Vergleich zu den in der Nutzenbewertung präsentierten Daten gehen in die aktualisierten Auswertungen mehr Todesfälle in der behandelten Gruppe und weniger Todesfälle aus der Kontrollpopulation in die Analysen ein. Dennoch zeigen sich über alle im aktualisierten Datenschnitt präsentierten Auswertungen statistisch signifikante Effekte zugunsten von Lonafarnib für die gepoolten Patientinnen und Patienten mit HGPS aus den Studien ProLon1 und ProLon2.

Mit der Problematik eines möglichen Selektionsbias, keinen ausreichenden Informationen zu den Patientencharakteristika und den Begleitmedikationen insbesondere in der Kontrollgruppe sowie der großen Variabilität der Erkrankung hinsichtlich des Todeszeitpunkts, bleiben die in der Nutzenbewertung beschriebenen grundlegenden Probleme des indirekten Vergleichs jedoch bestehen.

## Referenzen

1. **Eiger BioPharmaceuticals.** An observational cohort survival study: results from a pooled analysis of lonafarnib treatment in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Nachreichung zur pivotalen Kohortenstudie im Rahmen des Stellungnahmeverfahren [unveröffentlicht]. 24.02.2023.
2. **EigerBio Europe.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Lonafarnib/Zokinvy [unveröffentlicht]. 06.02.2023.
3. **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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zokinvy-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Lonafarnib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. [Zugriff: 10.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6149/2022-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Lonafarnib\\_D-870.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6149/2022-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Lonafarnib_D-870.pdf).