



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Lonapegsomatropin(Wachstumsstörung durch
Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre)

Vom 7. März 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme der Ascendis Pharma Endocrinology GmbH	36
5.2	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	73
5.3	Stellungnahme der Prof. Dr. Norbert Albers	76
5.4	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH.....	85
5.5	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	89
5.6	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	93
D.	Anlagen	97
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	97

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lonapegsomatropin am 15. September 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. September 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Lonapegsomatropin zur Behandlung Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lonapegsomatropin (Skytrofa) gemäß Fachinformation

Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]).

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. März 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lonapegsomatropin wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbe gründende Studie heiGHT und die Studie CT-301-CN vorgelegt, sowie eine Metaanalyse beider Studien.

Bei den Studien heiGHT und CT-301-CN handelt es sich um randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien zum Vergleich von Lonapegsomatropin gegenüber einem täglich zu verabreichenden Somatropin über 52 Wochen.

Die Studie heiGHT wurde weltweit in 15 Ländern durchgeführt, darunter primär Länder in Europa sowie die USA und Australien. Es ist daher von einer ausreichenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die Ergebnisse der in China durchgeführten Studie CT-301-CN wurde aufgrund vergleichbarer Ergebnisse sowie mangels ausreichender Hinweise auf eine fehlende Übertragbarkeit, ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zu Beginn der Studien heiGHT und CT-301-CN wurden die Teilnehmenden im Verhältnis 2:1 auf den Interventionsarm (Lonapegsomatropin; N=106 bzw. 101) oder den Vergleichsarm (Somatropin; N=56 bzw. 53) randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht, Alter (≥ 3 bis ≤ 6 Jahre; > 6 Jahre), und maximaler hGH-Spiegel im Stimulationstest (≤ 5 ng/ml; > 5 ng/ml).

Die Studien gliederten sich in eine 6-wöchige Screening-Phase und eine 52-wöchige Behandlungsphase. Nach erfolgreichem Abschluss der 52-wöchigen Behandlungsphase hatten die Studienteilnehmenden der Studie heiGHT zudem die Möglichkeit, an der einarmigen Extensionsstudie teilzunehmen.

In der Studie heiGHT wurden präpubertäre Kinder mit GHD im Alter von 3 bis ≤ 12 Jahren (Jungen) und 3 bis ≤ 11 Jahren (Mädchen) eingeschlossen bzw. Kinder und Jugendliche im Alter von 3 ≤ 17 Jahre in der Studie CT-301-CN.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten entweder einen isolierten Wachstumshormonmangel (GHD) oder einen GHD als Teil eines multiplen Hypophysenhormon-Mangels aufweisen. Zur Diagnosestellung wurde in den vorgelegten Studien ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml in der höchsten gemessenen Wachstumshormon (GH)-Konzentration in 2 verschiedenen GH-Stimulationstests definiert und als Einschlusskriterium festgelegt. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird jedoch ein Cut-off von < 8 ng/ml in der

höchsten gemessenen GH-Konzentration in zwei GH-Stimulationstests zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter empfohlen.

Die Studienteilnehmer wiesen eine beeinträchtigte Körpergröße ($\geq 2,0$ SD unter der mittleren Körpergröße für chronologisches Alter und Geschlecht gemäß der 2000 CDC Growth Charts) auf und eine Skelettreife, die mindestens 6 Monate unter dem chronologischen Alter lag. Außerdem lagen die IGF-1-Spiegel zu Baseline $\geq 1,0$ SD unter dem für Alter und Geschlecht standardisierten mittleren IGF-1-Spiegel (IGF-1 SDS $\leq -1,0$) gemäß den Referenzwerten des Zentrallabors.

Die Behandlung mit Lonapegsomatropin im Interventionsarm (0,24 mg/kg/Woche subkutane Injektion) und mit Somatropin im Kontrollarm (0,034 mg/kg/Tag subkutane Injektion) erfolgte in der Studien heiGHT und CT-301-CN jeweils gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studien war die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in cm/Jahr nach 12 Monaten Behandlung. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in den Studien heiGHT und CT-301-CN Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Mortalität

In den Studien heiGHT und CT-301-CN traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Körpergröße (SDS) – ANCOVA und MMRM

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Die standardisierte Körpergröße wurde mittels Standard Deviation Score (SDS) berechnet. Dabei spiegelt der SDS der Körpergröße die Anzahl der Standardabweichungen (SD) vom alters- und geschlechtsspezifischen Normwert wider. Ein SDS von Null zeigt, dass die gemessene Körpergröße dem Normwert der Referenzpopulation entspricht, während ein positiver SDS eine Körpergröße oberhalb des Normwerts und ein negativer SDS eine Körpergröße unterhalb des Normwerts bedeutet.

In der Studie CT-301-CN erfolgte eine Auswertung mittels ANCOVA. In der Studie heiGHT erfolgte zusätzlich zur prädefinierten Auswertung mittels MMRM eine nicht präspezifizierte Auswertung mittels ANCOVA.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten und Informationen zum vergleichbaren statistischen Analyse-Verfahren (Kovarianzanalyse ANCOVA) für die Auswertung der standardisierten Körpergröße in den beiden Studien heiGHT und CT-301-CN vor. Aufgrund der vernachlässigbaren Heterogenität beider Studien eignen sich diese Daten auch dazu metaanalytisch zusammengefasst werden.

Während sich in der Studie CT-301-CN in der Auswertung unter Verwendung einer ANCOVA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte, ergab sich in der Studie heiGHT lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied in der nicht prädefinierten Auswertung unter Verwendung der ANCOVA, jedoch nicht unter Verwendung der prädefinierten Analyse mittels MMRM. Der signifikanter Unterschied zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte sich außerdem in der Metaanalyse beider Studien unter Verwendung einer ANCOVA. Die klinische Relevanz des Unterschiedes lässt sich jedoch nicht abschließend bewerten.

Für das Subgruppenmerkmal „Alter“ zeigte sich in der Studie CT-301-CN eine statistisch signifikante Effektmodifikation für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“. Hier zeigte sich für Personen unter 6 Jahren ein signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin im Vergleich zu Somatropin, während sich für Personen im Alter über 6 Jahren ein kleinerer nicht signifikanter Effekt zeigte. In der Studie heiGHt sowie in der Metaanalyse der beiden Studien zeigten die durchgeführten Subgruppenanalysen keine signifikante Effektmodifikation.

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.

In den Studien heiGHt und CT-301-CN zeigte sich für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Insgesamt traten nur wenige schwere oder schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (UE), bzw. Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Für schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den UE von besonderem Interesse zeigte sich in der Studie heiGHt für die Endpunkte Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle und Rötungen jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Lonapegsomatropin gegenüber Somatropin.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich jedoch in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Lonapegsomatropin gegenüber Somatropin.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonapegsomatropin für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende Studie heiGHt sowie die Studie CT-301-CN vorgelegt.

Aus den Studien heiGHt und CT-301-CN ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

In den Studien heiGHt und CT-301-CN traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität „Körpergröße (SDS)“ zeigte sich in der Studie CT-301-CN in der prädefinierten Auswertung unter Verwendung einer ANCOVA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin. In der Studie heiGHt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lonapegsomatropin in der nicht-prädefinierten Auswertung unter Verwendung der ANCOVA, jedoch nicht unter Verwendung der prädefinierten Analyse mittels MMRM. Der signifikante Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte sich außerdem in der metaanalytischen Auswertung beider Studien unter Verwendung einer ANCOVA. Insgesamt jedoch lässt sich der statistisch signifikante Unterschied bei dem Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht abschließend bewerten, sodass keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden können.

Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen, die eine Einschätzung zum weiteren Verlauf des Größenwachstums erlauben.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Lonapegsomatropin.

In der Gesamtschau ergibt sich bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons für Lonapegsomatropin daher ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegten Studien heiGHt und CT-301-CN liegt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor.

Für den Endpunkt Körpergröße (SDS) ergibt sich anhand der nachgereichten Daten und Informationen des pharmazeutischen Unternehmers zu den vergleichbaren Analyse-Modellen für die Studien heiGHt und CT-301-CN ein niedriges Verzerrungspotential.

In den vorgelegten Studien wurde ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml in der höchsten gemessenen Wachstumshormon (GH)-Konzentration in zwei verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird jedoch ein Cut-off von < 8 ng/ml zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter empfohlen. Es bleibt daher unklar, ob alle in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen GHD aufweisen.

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien und deren metaanalytische Zusammenfassung lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Skytrofa mit dem Wirkstoff Lonapegsomatropin.

Lonapegsomatropin wurde als Orphan-Drug bei „Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD])“ zugelassen.

Für die Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende Studie heiGHt sowie die Studie CT-301-CN vorgelegt. Aus den Studien heiGHt und CT-301-CN ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

In den Studien heiGHt und CT-301-CN traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt der Kategorie Morbidität „Körpergröße (SDS)“ zeigte sich in der Studie CT-301-CN in der prädefinierten Auswertung unter Verwendung einer ANCOVA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin. In der Studie heiGHt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lonapegsomatropin in der nicht-prädefinierten Auswertung unter Verwendung der ANCOVA, jedoch nicht unter Verwendung der prädefinierten Analyse mittels MMRM. Der signifikante Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte sich außerdem in der Metaanalyse beider Studien unter

Verwendung einer ANCOVA. Insgesamt jedoch lässt sich der statistisch signifikante Unterschied bei dem Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ hinsichtlich seiner klinischen Relevanz nicht abschließend bewerten, sodass keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden können. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen, die eine Einschätzung zum weiteren Verlauf des Größenwachstums erlauben.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile.

In der Gesamtschau ergibt sich bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons für Lonapegsomatropin daher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne liegen methodische Limitationen und Unsicherheitsfaktoren vor, sodass die angegebene Spanne insgesamt mit Unsicherheiten behaftet ist.

Die im aktuellen Verfahren ermittelte GKV-Zielpopulation liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie vorherige Verfahren, ist aber wie beschrieben mit Unsicherheiten behaftet und daher nicht als bessere Schätzung anzusehen. Es wird daher die die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Somatrogon (Beschluss 15. September 2022) herangezogen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skytrofa (Wirkstoff: Lonapegsomatropin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skytrofa-previously-lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lonapegsomatropin sollte nur durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel (GHD) erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2024).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle

zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lonapegsomatropin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes mit 3 Jahren: 16,2 kg, durchschnittliches Körpergewicht eines Jugendlichen mit 17 Jahren: 67,2 kg)².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lonapegsomatropin	Patientinnen und Patienten ≥ 3 – unter 4 Jahre				
	0,24 mg ³ /KG	3,6 mg ⁴	3,6 mg	52,1	52,1 x 3,6 mg
	Patientinnen und Patienten ≥ 17 – unter 18 Jahre				
	0,24 mg ³ /KG	15,2 mg ⁴	2 x 7,6 mg	52,1	104,2 x 7,6 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden

²Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de>

³Die Angabe zur Dosierung bezieht sich auf die Menge des Somatotropin-Anteils

⁴Empfohlene Dosis laut Fachinformation nach Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten bei verordneten Dosen von 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche.

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lonapegsomatropin 10,3 mg ⁵	4 PLI	1.162,68 €	2,00 €	63,75 €	1096,93 €
Lonapegsomatropin 21,7 mg ⁶	4 PLI	2.414,06 €	2,00 €	134,58 €	2277,48 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

⁵Entsprechen 3,6 mg Somatropin

⁶Entsprechen 7,6 mg Somatropin

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1 Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lonapegsomatropin (Skytrofa); Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone; Stand: Januar 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. September 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	9. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	30. Januar 2024 13. Februar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. **Beschluss**

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Lonapegsomatropin (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre)

Vom 7. März 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. März 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Februar 2024 (BAnz AT 26.03.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lonapegsomatropin wie folgt ergänzt:**

Lonapegsomatropin

Beschluss vom: 7. März 2024

In Kraft getreten am: 7. März 2024

BAnz AT 10.04.2024 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2022):

Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD])

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. März 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Lonapegsomatropin 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Lonapegsomatropin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie heiGHt und CT-301-CN: randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien, Lonapegsomatropin vs. Somatropin, 52 Wochen

Mortalität

Endpunkt Studie	Lonapegsomatropin		Somatropin		Lonapegsomatropin vs. Somatropin Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität^{a)}					
heiGHt		Es traten keine Todesfälle auf.			
CT-301-CN		Es traten keine Todesfälle auf.			

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 09.02.2024 sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt Studie	Lonapegsomatropin			Somatropin			Lonapegsomatropin vs. Somatropin
	N ^{c)}	Baseline MW (SD) MW [95%-KI] ^{r)}	Änderung zu Monat 12 LS-MW (SE) LS-MW [95%-KI] ^{r),s)}	N ^{c)}	Baseline MW (SD) MW [95%-KI] ^{r)}	Änderung zu Monat 12 LS-MW (SE) LS-MW [95%-KI] ^{r),s)}	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert
Körpergröße (SDS) - ANCOVA							
heiGht	105 ^{d)}	-2,89 (0,85)	1,10 (0,04) ^{e)}	56 ^{d)}	-3,00 (0,90)	0,96 (0,05) ^{e)}	0,14 [0,03; 0,26]; 0,015 ^{e)}
CT-301-CN ^{f)}	100 ^{b)}	-2,12 (0,57)	0,96 (0,042)	53 ^{b)}	-2,21 (0,66)	0,81 (0,051)	0,16 [0,049; 0,262] 0,0046
Meta-analyse ^{f)}	205	-2,37 [-2,46; -2,27]	1,03 [0,97; 1,09]	109	-2,49 [-2,64; -2,35]	0,88 [0,81; 0,96]	0,15 [0,07; 0,23]; 0,0002
Körpergröße (SDS) - MMRM							
heiGht	105 ^{d)}	-2,89 (0,85)	1,05 (0,04) ^{h)}	56 ^{d)}	-3,00 (0,90)	0,94 (0,06) ^{h)}	0,11 [-0,03; 0,26]; 0,12 ^{h)}
CT-301-CN	-	-	_i)	-	-	_i)	_i)

Endpunkt Studie	Lonapegsomatropin		Somatropin		Lonapegsomatropin vs. Somatropin
	N	Monat 12 LS-MW(SE) ^{a),r)} [95%-KI] ^{r)}	N	Monat 12 LS-MW(SE) ^{a),r)} [95%-KI] ^{r)}	LS-MWD [95%-KI]; p-Wert ^{r)}
Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr]^{p)} (ergänzend dargestellt)					
Veränderung zu Monat 12					
heiGht	105	11,17 (0,233)	56	10,31 (0,298)	0,86 [0,216; 1,502]; 0,0088
CT-301-CN	100	10,66 (0,218)	53	9,75 (0,261)	0,91 [0,367; 1,455]; 0,0010
Metaanalyse ^{o)}	205	10,892 [7,737; 14,047]	109	9,986 [7,151; 12,82]	0,889 [0,474; 1,304] k. A.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Lonapegsomatropin		Somatropin		Lonapegsomatropin vs. Somatropin
	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^{l),n)} ; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
heiGHt	105	81 (77,1)	56	39 (69,64)	-
CT-301-CN	100	98 (98)	53	50 (94,3)	-
Metaanalyse	205	179 (87,3) ^{m)}	109	89 (81,7) ^{m)}	-
Schwere unerwünschte Ereignisse					
heiGHt	105	1 (1,0)	56	0 (0)	1,59 [0,07; 38,26]; 0,47
CT-301-CN	100	2 (2,0)	53	0 (0)	1,62 [0,17; 15,16]; 0,30
Metaanalyse	205	3 (1,5) ^{j)}	109	0 (0) ^{j)}	k. A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
heiGHt	105	1 (1,0)	56	1 (1,8)	0,52 [0,03; 8,18]; 0,64
CT-301-CN	100	4 (4,0)	53	2 (3,8)	0,83 [0,17; 4,14]; 0,95
Metaanalyse	205	5 (2,4) ^{k)}	109	3 (2,8) ^{k)}	0,88 [0,22; 3,62]; 0,86 ^{k)}
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
heiGHt	105	0 (0)	56	0 (0)	k. A.
CT-301-CN	100	2 (2,0)	53	0 (0)	1,62 [0,17; 15,16]; 0,30
Metaanalyse	205	2 (1,0) ^{j)}	109	0 (0) ^{j)}	k. A.
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine schweren UE ≥ 5 %					

Endpunkt Studie	Lonapegsomatropin		Somatropin		Lonapegsomatropin vs. Somatropin
	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^(l),n) ; p-Wert
SUEs nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine SUE ≥ 5 %					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Zustand der Injektionsstelle ^{t)}					
Abnorme Reaktionen an der Injektionsstelle (jeglicher Schweregrad)					
heiGHt	105	30 (28,6)	56	3 (5,4)	5,2799 [1,7005; 16,3935]; 0,0005
Rötung (jeglicher Schweregrad)					
heiGHt	105	24 (22,9)	56	2 (3,6)	6,3224 [1,5652; 25,5389]; 0,0015
<p>a) Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.</p> <p>b) Sicherheitspopulation</p> <p>c) ITT-Population.</p> <p>d) Baselinewerte für 105 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 56 im Somatropin-Arm vor. Für Monat 12 liegen für 104 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 55 im Somatropin-Arm Werte vor.</p> <p>e) Post-hoc-Auswertung: Verwendetes Modell (ANCOVA) in Studie heiGHt für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) nicht prädefiniert.</p> <p>f) Nachberechnungen zur Studie CT-301-CN und zur Metaanalyse nach Berechnungsformel zu Körpergröße (SDS) aus Studie heiGHt</p> <p>g) Baselinewerte liegen für 100 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 53 im Somatropin-Arm vor. Für Monat 12 liegen für 98 Personen im Lonapegsomatropin-Arm und 52 im Somatropin-Arm Werte vor.</p> <p>h) Verwendetes Modell (ANCOVA) in Studie CT-301-CN für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert.</p> <p>i) Verwendetes Modell (MMRM) für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (SDS) prädefiniert.</p> <p>j) Für die Studie wurden keine Auswertungen unter Verwendung eines MMRM geplant oder berichtet.</p> <p>k) Eigene Berechnung der Ereignishäufigkeit. Häufigkeitsangaben und prozentuale Angaben (rein deskriptiv) liegen ohne Gewichtung anhand der Studiengröße vor. Dargestellte Effektschätzer der Metaanalyse sind jedoch gewichtet.</p> <p>l) Post-hoc berechnet.</p> <p>m) Unerwünschte Ereignisse: Post hoc berechnet: Das 95%-KI für das RR wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet.</p> <p>n) Unerwünschte Ereignisse: Eigene Berechnung der Ereignishäufigkeit. Häufigkeitsangaben und prozentuale Angaben (rein deskriptiv) liegen ohne Gewichtung anhand der Studiengröße vor. Dargestellte Effektschätzer der Metaanalyse sind jedoch gewichtet.</p> <p>o) Sofern in einem der Behandlungsarme keine Ereignisse vorliegen, erfolgt die Berechnung des RR unter Verwendung einer Nullzellenkorrektur, indem ein Wert von 0,5 % addiert wurde. Lag für die Mehrheit der Zellen ein Wert von Null vor, erfolgte keine Berechnung des RR.</p> <p>p) Primärer Endpunkt der Studien heiGHt und CT-301-CN</p> <p>q) Post hoc berechnet.</p> <p>r) LS-MW sowie LS-MWD anhand einer ANCOVA ermittelt. Die in der Tabelle angegebenen LS-MW, KI und p-Werte sind die aus allen 100 Modellen kombinierten Gesamtschätzungen.</p> <p>s) Für die Metaanalyse wird ausschließlich das 95%-KI angegeben und nicht SE.</p>					

Endpunkt Studie	Lonapegsomatropin		Somatropin		Lonapegsomatropin vs. Somatropin
	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^(l),n) ; p-Wert
t) Die Skala für den jeweiligen Zustand der Injektionsstelle ist in 4 Stufen eingeteilt und reicht von „keine Symptomatik“ (0) bis „schwere Symptomatik“ (3).					
Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MAR: Missing At Random; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDS: Standard Deviation Score; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons

ca. 5710 – 6550 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skytrofa (Wirkstoff: Lonapegsomatropin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Februar 2024):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skytrofa-previously-lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lonapegsomatropin sollte nur durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel (GHD) erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Lonapegsomatropin	14 287,51 € - 59 328,35 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis < 18 Jahre mit Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion des Wachstumshormons

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. März 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 10.04.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Lonapegsomatropin zur Behandlung der Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. September 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Lonapegsomatropin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. Februar 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lona- pegsomatropin (Wachstumsstörung durch Wach- stumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre)

Steckbrief	Fristen
<ul style="list-style-type: none">• Wirkstoff: Lonapegsomatropin• Handelsname: Skytrofa• Therapeutisches Gebiet: Hormonelle Wachstumsstörung (Stoffwechselkrankheiten)• Pharmazeutischer Unternehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH• Orphan Drug: ja	<ul style="list-style-type: none">• Beginn des Verfahrens: 15.09.2023• Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 15.12.2023• Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2024• Beschlussfassung: Anfang März 2024• Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 Verfo
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-09-15-D-972)

Modul 1

(PDF 668,72 kB)

Modul 2

(PDF 745,23 kB)

Modul 3

(PDF 1,36 MB)

Modul 4

(PDF 3,99 MB)

Modul 4 Anhang G

(PDF 3,51 MB)

Modul 4 Anhang H

(PDF 3,07 MB)

Modul 4 Anhang I

(PDF 35,51 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 977,36 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 311,00 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 180,68 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahme- verfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2024
- Mündliche Anhörung: 22.01.2024
Bitte melden Sie sich bis zum 15.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lonapegsomatropin - 2023-09-15-D-972*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.01.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Januar 2024 um 11:59 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lonapegsomatropin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH	05.01.2024
Novo Nordisk Pharma GmbH	15.12.2023
Prof. Dr. Norbert Albers Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie Christliches Kinderhospital Osnabrück	03.01.2024
Merck Healthcare Germany GmbH	04.01.2024
Pfizer Pharma GmbH	05.01.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.01.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH						
Fr. Abel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hagenlocher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Lohner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Warmbold	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Hr. Dr. Huraskin	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Kuckelsberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Norbert Albers Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie Christliches Kinderhospital Osnabrück						
Hr. Prof. Dr. Albers	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Hr. Beye	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Kirsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Höhne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Bajorski	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja

vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Datum	05.01.2024
Stellungnahme zu	Lonapegsomatropin (Skytrofa®)
Stellungnahme von	Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (nachfolgend: Ascendis) nimmt hiermit zu der am 15.12.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lonapegsomatropin (Skytrofa®) in der Indikation Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]) Stellung [1, 2].</p> <p>Lonapegsomatropin wurde am 17.10.2019 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zu einem Orphan Drug (OD) erklärt [3]. Der OD-Status wurde am 11.01.2022 durch das COMP im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt [4]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Lonapegsomatropin gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung am 11.01.2022 durch die Europäische Kommission aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens im zuvor genannten Anwendungsgebiet erfolgte gemäß § 35a SGB V auf Grundlage der metaanalytischen Auswertung der 52-wöchigen Studien heiGHT (NCT02781727) und CT-301-CN (NCT04326374).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei den Studien heiGHt und CT-301-CN handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Open Label, aktivkontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppendesign. In den Studien wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin im Vergleich zu täglich verabreichten Somatropin-Präparaten über 52 Wochen bei präpubertären Kindern mit GHD untersucht [5, 6].	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der GHD ist eine seltene Erkrankung, die durch eine gestörte Sekretion des humanen Wachstumshormons (human Growth Hormone, hGH) aus der Adenohypophyse gekennzeichnet ist und zu niedrigen endogenen hGH-Spiegeln führt [4]. Die Erkrankung zeichnet sich primär durch Kleinwuchs aus. Das klinische Bild des GHD wird darüber hinaus durch eine abdominale oder zentrale Adipositas, eine verminderte Muskelmasse, gestörten Haarwuchs, eine verzögerte Pubertät und eine verzögerte Skelettreifung bestimmt [7-10]. Neben den Symptomen im Kindesalter kann ein unbehandelter GHD zu langfristigen Manifestationen und Komplikationen im Erwachsenenalter führen [11]. Bei Patienten mit GHD wird das tägliche Leben sowohl durch körperliche Aspekte als auch durch das emotionale und soziale Wohlbefinden beeinträchtigt [12, 13]. So berichteten Patienten und ihre Betreuer in Interviews aufgrund der verschiedenen Symptome des GHD von mindestens einer körperlichen Beeinträchtigung mit negativen Auswirkungen auf das tägliche Leben [12]. Hierbei erwiesen sich eine verminderte Leistungsfähigkeit bei körperlichen und sportlichen Aktivitäten sowie das Erreichen von Gegenständen aufgrund der Kleinwüchsigkeit als die größten Auswirkungen in Bezug auf körperliche Aspekte. Kinder mit GHD sind darüber hinaus oft besorgt, anders behandelt zu werden als Gleichaltrige, weil sie fälschlicherweise für jünger gehalten werden oder aufgrund ihrer sichtbaren Kleinwüchsigkeit gehänselt und gemobbt werden [12]. Die negativen Auswirkungen des GHD sind jedoch nicht nur auf die Patienten selbst beschränkt, sondern werden auch in Bezug auf die Eltern oder Betreuer deutlich [12].</p>	

Für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD empfehlen sowohl nationale als auch internationale Leitlinien eine Therapie mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (rhGH, Somatropin-Präparate) [14-18]. Der derzeitige Behandlungsstandard für Kinder mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD erfordert tägliche subkutane (s.c.) Injektionen eines Somatropin-Präparats (tägliches Somatropin), die entweder vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson am Abend verabreicht werden [19-26]. Um die Belastung für den Patienten sowie die Eltern/Betreuer zu vermindern und somit den Erfolg der Behandlung zu verbessern, wurde von behandelnden Ärzten der Bedarf geäußert die Injektionshäufigkeit zu reduzieren [27]. Entsprechend wurden verschiedene Versuche unternommen, langwirksame Somatropin-Präparate (Long-Acting Growth Hormone, LAGH) zu entwickeln, die die Therapieadhärenz verbessern und die Injektionsfrequenz reduzieren sollen [27-29]. Zu diesen LAGH-Präparaten zählen neben Lonapegsomatropin auch das permanent modifizierte Somatropin-Analogon Somatrogen (Ngenla®) sowie Somapacitan (Sogroya®), das über eine sehr starke, jedoch reversible Bindung (> 99 % gebundener Wirkstoff) an endogenes Albumin eine Verlängerung der Halbwertszeit erreicht [30-33]. Solche Fusionsproteine sind zwar in der Lage die Halbwertszeit zu verlängern und den Abbau des fusionierten Somatropin zu verlangsamen, können jedoch das Molekulargewicht des resultierenden Moleküls drastisch erhöhen, was die Penetration des Gewebes beeinträchtigt [29]. In Folge ist es möglich, dass große Fusionsproteine zwar die Bildung von IGF-1 in der Leber stimulieren können, jedoch nicht in der Lage sind, die Lipolyse im Fettgewebe zu aktivieren oder den Eintritt von ruhenden Chondrozyten in die Wachstumsplatte zu fördern.

Lonapegsomatropin wird als langwirksames Prodrug einmal wöchentlich s.c. verabreicht und besteht aus einer Muttersubstanz, dem Somatropin,

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das über einen proprietären TransCon Linker transient an einen Methoxypolyethylenglykol (mPEG) Polymerträger gebunden ist [34, 35]. Es wurde speziell so konzipiert, dass eine Verabreichung einmal pro Woche ausreichend ist, wodurch die Anzahl der benötigten Injektionen erheblich verringert wird. Folglich wird erwartet, dass die Behandlung mit Lonapegsomatropin die Therapieadhärenz verbessert, und die physischen und emotionalen Therapiebelastungen, die mit täglichen Injektionen einhergehen, verringert [7, 34, 36]. Im Gegensatz zu anderen LAGH-Präparaten ermöglicht die innovative Technologie des TransCon-Linkers die Freisetzung von vollständig aktivem und unmodifiziertem Somatropin, das in seiner Struktur und Aminosäuresequenz identisch mit dem endogenen hGH ist. Entsprechend ist Lonapegsomatropin in der Lage den pathologischen Mangel an hGH bei Patienten mit GHD effizient auszugleichen.</p> <p>In den Studien heiGHt und CT-301-CN, die im vorgelegten Dossier präsentiert wurden, zeigte sich unter Lonapegsomatropin, bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen aufgrund eines GHD, im Vergleich zu einer Therapie mit täglichem Somatropin eine statistisch signifikante Verbesserung des Wachstums, die sich sowohl durch eine Annäherung an die alters- und geschlechtsspezifischen Normgröße als auch durch eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit (AHV) zeigt [37]. Darüber hinaus zeigt eine zur Publikation vorbereitete Netzwerk-Meta-Analyse, ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin im Vergleich zu den LAGH-Präparaten Somatrogon und Somapacitan (siehe Abbildung 1 und 2) [38].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

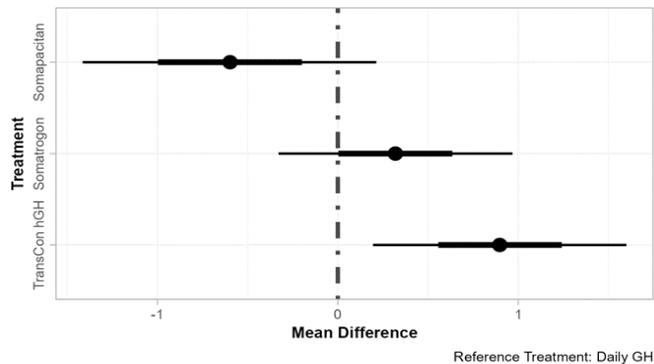


Abbildung 1: Netzwerk-Meta-Analyse der LAGH-Präparate – AHV
Quelle: [38]

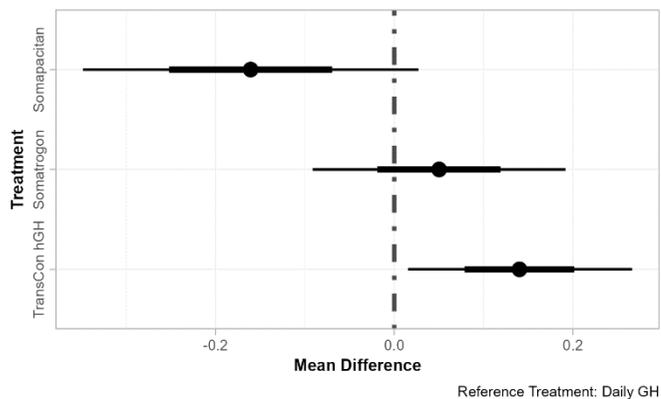
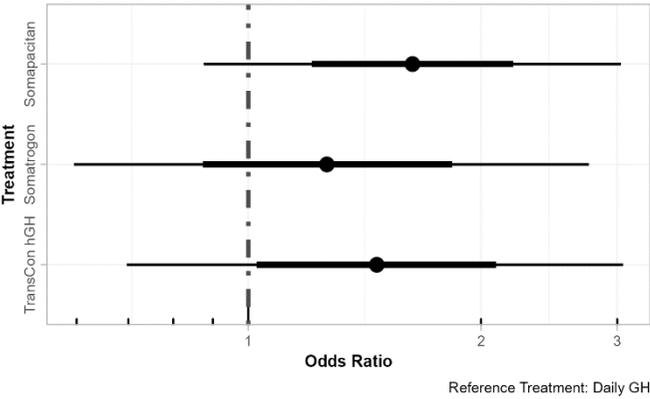
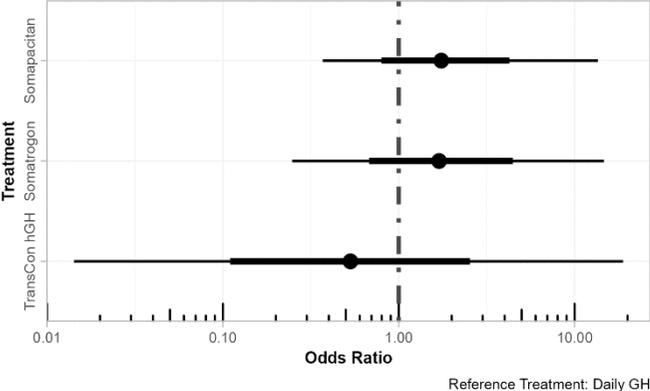


Abbildung 2: Netzwerk-Meta-Analyse der LAGH-Präparate – Height SDS
Quelle: [38]

Durch den früh eintretenden Therapieeffekt ermöglicht Lonapegsomatropin nicht nur eine schnelle Linderung der als belastend

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>empfundener Symptomatik, sondern erhöht zudem deutlich die Motivation der Patienten die kontinuierliche Behandlung mittels s.c. Injektion einzuhalten [36, 37]. Somit ermöglicht Lonapegsomatropin es den Patienten eine normale Erwachsenengröße zu erreichen. Darüber hinaus zeichnet sich Lonapegsomatropin durch eine sehr gute Verträglichkeit aus, die mit der etablierten Standardtherapie, dem täglich zu verabreichenden Somatropin, sowie den weiteren LAGH-Präparaten (siehe Abbildung 3 und 4) vergleichbar ist [37-40].</p>  <table border="1"><caption>Data from Abbildung 3: Netzwerk-Meta-Analyse der LAGH-Präparate – UE</caption><thead><tr><th>Treatment</th><th>Odds Ratio (approx.)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Somapacitan</td><td>1.8</td></tr><tr><td>Somatropin</td><td>1.4</td></tr><tr><td>TransCon hGH</td><td>1.6</td></tr></tbody></table> <p>Abbildung 3: Netzwerk-Meta-Analyse der LAGH-Präparate – UE Quelle: [38]</p>	Treatment	Odds Ratio (approx.)	Somapacitan	1.8	Somatropin	1.4	TransCon hGH	1.6	
Treatment	Odds Ratio (approx.)								
Somapacitan	1.8								
Somatropin	1.4								
TransCon hGH	1.6								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 4: Netzwerk-Meta-Analyse der LAGH-Präparate – SUE Quelle: [38]</p> <p>Ascendis nimmt zu den nachfolgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevanz des Endpunkts jährliche Wachstumsgeschwindigkeit • Statistische Methoden für die Analyse des Endpunkts standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS), einschließlich der Metaanalyse • Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Dosisanpassungen und des Sicherheitsprofils • Abbrüche innerhalb der Studien 	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Angabe von Zeilen wurden Tabellen sowie zugehörige Fußnoten nicht berücksichtigt.		
S. 16; Z. 3f.	<p>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Der Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Stellungnahme Ascendis: Abweichend von der Beurteilung des G-BA erachtet Ascendis den Endpunkt „jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ als patientenrelevanten Endpunkt. Diese Einschätzung steht im Einklang mit der Haltung medizinischer Experten, die bereits in der Vergangenheit für eine Patientenrelevanz des Endpunktes plädierten [41]. Eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit, verbunden mit einer deutlich vom familiären Hintergrund abweichenden Körpergröße, ist ein international anerkanntes Charakteristikum einer Wachstumsstörung aufgrund eines GHD [42, 43]. Ziel einer</p>	<p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>In den Studien heiGHT und CT-301-CN zeigte sich für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin.</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hormonersatztherapie (Therapie mit Somatropin) bei Patienten mit GHD ist es, eine Normalisierung des Wachstums, der Skelettreife, der pubertären Reifung sowie des Protein- und Fettstoffwechsels zu erreichen. Entsprechend handelt es sich bei der Steigerung des Wachstums um ein essenzielles Kriterium zur Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie des GHD bei Kindern und Jugendlichen, der darüber hinaus Aussagen über das erwartete Therapieende erlaubt [44]. Daher wird die Bewertung der Wachstumsgeschwindigkeit als primärer Endpunkt durch die Gesundheitsbehörden, Behandlungsrichtlinien und die Gesellschaft für Wachstumshormonforschung empfohlen, um den Nutzen des Medikaments in der vorgesehenen Population zu bestimmen [43, 45].</p> <p>Eine Steigerung des Wachstums innerhalb des ersten Behandlungsjahres wird insbesondere bei präpubertären Kindern als wichtigster Faktor für den Gesamterfolg der Therapie beschrieben [46]. So lassen sich anhand der Wachstumssteigerung im ersten Behandlungsjahr bei diesen Patienten unter Berücksichtigung individueller Faktoren wie Größe, Geschlecht und Alter des Patienten bereits zuverlässige Aussagen über das weitere Wachstum und die zukünftige Körpergröße treffen [46, 47].</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Wachstumsgeschwindigkeit handelt es sich um einen Parameter, der die Patienten und ihre Angehörigen direkt wahrnehmbar ist. So lassen Äußerungen durch Eltern von Kindern mit Achondroplasie, bei denen eine verringerte Körpergröße ebenfalls das zentrale Symptom darstellt, darauf schließen, dass für die Familien die individuelle Wachstumsdynamik anhand der Wachstumsgeschwindigkeit von größerer Bedeutung ist als der Vergleich mit einer Referenzpopulation [48-52]. Darüber hinaus korreliert eine Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit mit einem positiven Effekt bezüglich der Lebensqualität und der Therapiewahrnehmung der Patienten [5, 40, 53]. Insgesamt erhöht die Steigerung des Wachstums innerhalb des ersten Behandlungsjahres somit deutlich die Motivation der Patienten die kontinuierliche Behandlung mittels s.c. Injektion einzuhalten und ermöglicht auf diese Weise das Erreichen einer normalen Erwachsenengröße [36, 41].</p>	
S. 23; Z. 6ff.	<p>Metaanalyse der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA:</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten und Informationen zum vergleichbaren statistischen Analyse-Verfahren (Kovarianzanalyse ANCOVA) für die Auswertung der standardisierten Körpergröße in den beiden Studien heiGht und CT-301-CN vor. Aufgrund der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ lege der pU eine Metaanalyse unter Verwendung einer ANCOVA vor. Aufgrund der folgenden Unsicherheiten werden die metaanalytischen Ergebnisse zum Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, jedoch aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt:</i></p> <p><i>a) Unklarheiten zum verwendeten Modell</i></p> <p><i>Gemäß Angaben des pU in Modul 4 wird mit der Knapp-Hartung-Methode ein Modell mit festen Effekten angewendet [4]. Da es sich bei Knapp-Hartung jedoch um ein Modell mit zufälligen Effekten handelt, kann diese Angabe nicht nachvollzogen werden. Es ist demnach unklar, welche Methode tatsächlich für die Metaanalyse verwendet wurde. Im Fall von 2 Studien stößt die Knapp-Hartung-Methode mit zufälligen Effekten an ihre Grenzen und ein Modell mit festen Effekten ist zu bevorzugen, sofern keine (Heterogenitäts-)Aspekte dagegensprechen. Sollte in einem solchen Fall die Knapp-Hartung-Methode angewendet werden, wird empfohlen eine Ad-hoc-Varianzkorrektur anzuwenden, da die Methode in seltenen Fällen antikonservativ sein kann. Zur etwaigen Durchführung einer Ad-hoc-Varianzkorrektur liegen im vorliegenden Fall keine Informationen vor. Bei Anwendung der Knapp-Hartung-Methode sollte insbesondere bei der geringen Studienanzahl zudem eine</i></p>	<p>vernachlässigbaren Heterogenität beider Studien eignen sich diese Daten auch dazu metaanalytisch zusammengefasst werden.</p> <p>Während sich in der Studie CT-301-CN in der Auswertung unter Verwendung einer ANCOVA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte, ergab sich in der Studie heiGHt lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied in der nicht prädefinierten Auswertung unter Verwendung der ANCOVA, jedoch nicht unter Verwendung der prädefinierten Analyse mittels MMRM. Der signifikanter Unterschied zugunsten von Lonapegsomatropin zeigte sich außerdem in der Metaanalyse beider Studien unter Verwendung einer ANCOVA. Die klinische Relevanz des Unterschiedes lässt sich jedoch nicht abschließend bewerten.</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>geeignete Sensitivitätsanalyse, wie ein Modell mit festem Effekt, vorgelegt werden. [14]</i></p> <p><i>b) Post-hoc-Auswertung</i> <i>In der Studie heiGHt erfolgte für den Endpunkt „Körpergröße (SDS)“ keine Präspezifizierung der ANCOVA.</i></p> <p><i>c) Unterschiedliche Berechnungsmethoden</i> <i>In beiden Studien wurden unterschiedliche Berechnungsmethoden zur Körpergröße (SDS) verwendet (siehe Kapitel 2). Es ist nicht ersichtlich, warum vom pU zwei, zwischen den Studien heiGHt und CT-301-CN unterschiedliche, Berechnungsmethoden für den SDS der Körpergröße verwendet wurden. Es bleibt unklar, ob anhand der Methode in der Studie CT-301-CN, die eine mögliche Abweichung von der Normalverteilung nicht berücksichtigt, von der Studie heiGHt systematisch unterschiedliche Effekte resultieren, die bei einem gepoolten Effektschätzer zu einer Verzerrung führen könnten [13]. Es liegt jedoch kein Hinweis auf statistische Heterogenität in der Metaanalyse vor.“</i></p> <p>Stellungnahme Ascendis:</p> <p>a) Unklarheiten zum verwendeten Modell</p> <p>Im für die Bewertung vorgelegten Dossier wurde eine Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN präsentiert.</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Initial erfolgte hierfür eine Evaluation zur Eignung der Knapp-Hartung-Methode. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Studien sowie der geringen Heterogenität bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN schließlich anhand eines Modells mit festen Effekten. Die Verwendung der Knapp-Hartung-Methode wurde im Dossier falsch angegeben. Nachfolgend erfolgt die korrekte Darstellung der angewendeten Methodik.</p> <p>Im vorgelegten Dossier wurden die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Lonapegsomatropin gegenüber täglich verabreichtem Somatropin über 52 Wochen aus den Studien heiGHt und CT-301-CN als bestverfügbare Evidenz dargestellt (siehe Modul 4 [37]; Abschnitt 4.3.1.1).</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studien heiGHt und CT-301-CN sind methodisch für die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse geeignet, da sie bezüglich des Studiendesigns, der Studienpopulation sowie der erörterten Fragestellung als Schwesterstudien konzipiert wurden. Die Metaanalyse der Studien heiGHt und CT-301-CN erfolgte auf Basis aggregierter Daten mittels eines Modells mit festen Effekten. Diese Vorgehensweise entspricht dem IQWiG-Methodenpapier in der Version 7.0 [54] in dem ein Modell mit festen Effekten empfohlen wird.</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde für kontinuierliche Analysen anhand der Methode nach Wald auf Basis des LS-MWD bewertet. Für dichotome Analysen erfolgte die Bewertung der Heterogenität auf Basis des RR. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde anhand des I^2 und des p-Wertes aus dem Cochran's Q-Test bewertet. Die Effektmaße aus der Meta-Analyse wurden für die Interpretation der Ergebnisse bezüglich des Behandlungseffekts von Lonapegsomatropin unter Berücksichtigung der Heterogenität verwendet. Eine substantielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert $< 0,05$ und ein $I^2 \geq 75\%$. Um die Ergebnisse der Analysen auf Studienebene zusammen mit den gepoolten Effektschätzungen auf Basis der LS-MWD bzw. des RR darzustellen, wurden Forest-Plots verwendet. Sofern für die dichotomen Analysen, aufgrund geringer Ereigniszahlen, kein RR bestimmt werden konnte, erfolgte keine Darstellung von Forest-Plots</p> <p>b) Post-hoc-Auswertung</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Auswertung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) wurden im Studienbericht der Studie heiGHt zwei verschiedene Ansätze herangezogen. Die prädefinierte MMRM-Analyse setzt dabei voraus, dass die Effekte der Kovariaten über alle Studienvisiten hinweg konstant sind. Da das physiologische Wachstum von Kindern jedoch nicht konstant über die Zeit, sondern in Schüben erfolgt, besteht bei einem MMRM das Risiko, dass dadurch der Effekt der Kovariate für die Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu einigen Studienvisiten über- oder unterschätzt werden könnte. Um dies zu berücksichtigen, wurde für den Studienbericht post hoc ein ANCOVA-Modell für jede Studienvisite berechnet, wodurch eine Schätzung des Effekts der Kovariaten für jede Studienvisite ermöglicht wird.</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch wenn Ascendis anerkennt, dass die Präspezifizierung ein wichtiger Grundsatz bei der Konzeption und Analyse klinischer Studien ist, halten wir eine korrekte Charakterisierung des Nutzenprofils von Lonapegsomatropin ebenfalls für wichtig. Bei der Analyse der Daten aus der Studie heiGHt mittels ANCOVA-Modell und MMRM zeigte sich, dass die präspezifizierte MMRM-Analyse die Wirkung der Baselinekovariaten falsch spezifizierte, da sie davon ausging, dass diese Wirkungen bei jeder Visite invariant waren. Somit über- oder unterschätzte das Modell die Auswirkungen der Baselinekovariaten bei jeder Visite. Dies wird deutlich, wenn man die Auswirkungen der Baselinekovariaten im Rahmen des ANCOVA-Modells bei jeder Visite bewertet (siehe CSR der Studie heiGHt [55]; Tabelle 14.99.14.2.2.3.3). Für eine weitere Veranschaulichung des Problems einer möglichen Über- oder Unterschätzung der Kovariateneffekte bei der Annahme, dass die Effekte der Baselinekovariaten im Laufe der Zeit unveränderlich sind, passte Ascendis die MMRM-Analyse an, sodass es den Effekten der Baselinekovariaten erlaubt, im Laufe der Zeit zu variieren. Hierfür wurden die Wechselwirkungen zwischen den Baselinekovariaten und der Zeit modelliert. Das Modell charakterisiert die Beziehung zwischen der Veränderung der Körpergröße (SDS) und mehreren unabhängigen Variablen, einschließlich der folgenden Haupteffekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsarm (Lonapegsomatropin bzw. Genotropin) 	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) zu Baseline, bezeichnet als HTSDSBL • Maximaler Wert im hGH-Stimulationstest (logarithmisch transformiert), bezeichnet als PEAKGHLG: • Visite: Wochen 5, 13, 26, 39, 52 <p>Zusätzlich zu den oben genannten Haupteffekten ermöglichen Interaktionsterme (d. h. Arm*Visite, Alter*Visite, Geschlecht*Visite, HTSDSBL*Visite PEAKGHLG*Visite) die Untersuchung, der zeitlichen Veränderung bezüglich der Auswirkungen dieser Variablen.</p> <p>Die Korrelation innerhalb der Studienteilnehmer wird für wiederholte Messungen innerhalb der Studienteilnehmer über Visiten hinweg, unter der Annahme einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, charakterisiert.</p> <p>Anhand dieses Modells zeigt sich, dass ähnlich wie in Bezug auf die ANCOVA-Modelle, die Wechselwirkungen zwischen den Kovariaten mit festem Effekt und den Visiten von Visite zu Visite stark variieren. Dies geht aus der nachstehenden TabellenTabelle 1 bisTabelle 4 hervor:</p>	

Tabelle 1: Untersuchung, der zeitlichen Veränderung bezüglich der Auswirkungen der Variablen Alter und Visite

Interaktionsterm	Visite	Schätzwert	Standardfehler	p-Wert
Alter		-0,08563	0,01021	< 0,0001
Alter*Visite	3	0,07266	0,009787	< 0,0001
Alter*Visite	4	0,05643	0,007865	< 0,0001
Alter*Visite	5	0,03549	0,005797	< 0,0001
Alter*Visite	6	0,01666	0,004816	0,0007
Alter*Visite	7	0	-	-

Tabelle 2: Untersuchung, der zeitlichen Veränderung bezüglich der Auswirkungen der Variablen HTSDSBL und Visite

Interaktionsterm	Visite	Schätzwert	Standardfehler	p-Wert
HTSDSBL		-0,2021	0,03468	< 0,0001
HTSDSBL*Visite	3	0,1725	0,03325	< 0,0001
HTSDSBL*Visite	4	0,1419	0,02677	< 0,0001
HTSDSBL*VISIT	5	0,07307	0,01984	0,0003
HTSDSBL*VISIT	6	0,06276	0,01657	0,0002
HTSDSBL*VISIT	7	0	-	-

Tabelle 3: Untersuchung, der zeitlichen Veränderung bezüglich der Auswirkungen der Variablen Geschlecht und Visite

Interaktionsterm	Visite	Schätzwert	Standardfehler	p-Wert
------------------	--------	------------	----------------	--------

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Geschlecht = weiblich		0,1914	0,07102	0,0078	
	Visite*Geschlecht	3	-0,147	0,06807	0,0323	
	Visite*Geschlecht	4	-0,07873	0,05468	0,152	
	Visite*Geschlecht	5	-0,03056	0,04032	0,4497	
	Visite*Geschlecht	6	0,03046	0,03351	0,3648	
	Visite*Geschlecht	7	0	-	-	
	<p><i>Tabelle 4: Untersuchung, der zeitlichen Veränderung bezüglich der Auswirkungen der Variablen PEAKGHLG und Visite</i></p>					
	Interaktionsterm	Visite	Schätzwert	Standard- fehler	p-Wert	
	PEAKGHLG		-0,08007	0,03251	0,0149	
	PEAKGHLG*Visite	3	0,07594	0,03116	0,0159	
	PEAKGHLG*Visite	4	0,05004	0,02503	0,0473	
	PEAKGHLG*Visite	5	0,02435	0,01847	0,1893	
	PEAKGHLG*Visite	6	0,00662	0,01536	0,6671	
	PEAKGHLG*Visite	7	0	-	-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Darüber hinaus ist der p-Wert für den Vergleich zwischen Lona-pegsomatropin und Genotropin in Woche 52 im Rahmen des obigen Modells statistisch signifikant mit einem LS-MWD (SE) von 0,1435 (0,05727) mit einem 95%-KI von (0,03039; 0,2567) und einem p-Wert von 0,0132. Diese Ergebnisse sind mit den Ergebnissen des ANCOVA-Modells in Woche 52 vergleichbar (siehe Tabelle 5).</p> <p><i>Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse auf Basis der unterschiedlichen Analysemodelle (Studie heiGHt)</i></p> <table border="1" data-bbox="309 927 1191 1233"> <thead> <tr> <th>Analyse</th> <th>LS-MWD [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Präspezifizierte MMRM-Analyse</td> <td>0,11 [-0,031; 0,259]</td> <td>0,1221</td> </tr> <tr> <td>ANCOVA-Modell</td> <td>0,14 [0,028; 0,257];</td> <td>0,0149</td> </tr> <tr> <td>Modifizierte MMRM-Analyse</td> <td>0,1435 [0,03039; 0,2567]</td> <td>0,0132</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Modul 4 [37]; Tabellen 4-49 und 4-52, dieses Dokument</p>	Analyse	LS-MWD [95 %-KI]	p-Wert	Präspezifizierte MMRM-Analyse	0,11 [-0,031; 0,259]	0,1221	ANCOVA-Modell	0,14 [0,028; 0,257];	0,0149	Modifizierte MMRM-Analyse	0,1435 [0,03039; 0,2567]	0,0132	
Analyse	LS-MWD [95 %-KI]	p-Wert												
Präspezifizierte MMRM-Analyse	0,11 [-0,031; 0,259]	0,1221												
ANCOVA-Modell	0,14 [0,028; 0,257];	0,0149												
Modifizierte MMRM-Analyse	0,1435 [0,03039; 0,2567]	0,0132												

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die einfache MMRM-Analyse Kovariateneffekte unter-/überschätzt, wenn diese Effekte als zeitlich invariant modelliert werden und dass dieses Modell den tatsächlichen Behandlungsnutzen von Lonapegsomatropin gegenüber Genotropin unterschätzt.</p> <p>Im zur Bewertung vorgelegten Dossier wurden Auswertungen mittels beider Modelle (MMRM und ANCOVA) für die standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) in der heiGHT Studie berichtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte anhand des ANCOVA-Modells, da dieses am besten geeignet ist, um physiologisches Wachstum zu analysieren. Da die Entscheidung zur Darstellung der ANCOVA auf Grundlage statistischer Kriterien basiert, sieht Ascendis dieses Vorgehen als adäquat an. Da es sich darüber hinaus bei der Körpergröße um eine objektive Messgröße handelt, ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt niedrig.</p> <p>c) Unterschiedliche Berechnungsmethoden</p> <p>Für die Studien heiGHT und CT-301-CN wurden unterschiedliche Methoden für die Berechnung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) verwendet.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>So wurde für die Studie heiGHT der SDS der Körpergröße mit Hilfe der Wachstumstabellen des CDC aus dem Jahr 2000 anhand folgender Formel berechnet [56]:</p> $SDS \text{ der Körpergröße} = \frac{\left(\frac{Größe^L}{M}\right) - 1}{L * S}$ <p>M = Median der Körpergröße gemäß der Wachstumstabellen des CDC, S = generalisierter Variationskoeffizient, L = Schiefe</p> <p>Für die Studie CT-301-CN wurde der SDS der Körpergröße mit Hilfe der Wachstumstabelle für chinesische Kinder und Jugendliche anhand folgender Formel berechnet [57]:</p> $SDS \text{ der Körpergröße} = \frac{(Größe - Größe_{Median})}{Größe_{SD}}$	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei beiden Formeln handelt es sich um valide Methoden zur Bestimmung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS). Da die Berechnung auf unterschiedlichen Formeln und unterschiedlichen regionsspezifischen Wachstumstabellen basiert, kann es bei der Erfassung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) zwischen beiden Studien zu leichten Abweichungen kommen. Jedoch liegen, wie vom G-BA angemerkt, keine Hinweise auf statistische Heterogenität in der Metaanalyse vor. Darüber hinaus zeigen sich auf Ebene der Einzelstudien heiGHT und CT-301-CN vergleichbare Ergebnisse für den Endpunkt standardisierte Körpergröße (berechnet mittels SDS) (siehe Tabelle 6). Die Vergleichbarkeit der Berechnungen wird zudem durch eine Analyse der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS) für die Studie CT-301-CN anhand der gleichen Methodik, wie sie für die Studie heiGHT verwendet wurde gestützt, die zu vergleichbaren Ergebnissen führt (siehe Tabelle 6).</p> <p><i>Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der standardisierten Körpergröße (berechnet mittels SDS)“ mittels</i></p>	

ANCOVA Modell (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lonapegsomatropin			tägliches Somatropin			Lonapegsomatropin vs. tägliches Somatropin	
N	Base-line MW (SD)	Δ Wo. 52 zu Baseline LS-MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Δ Wo. 52 zu Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI]; p-Wert	
Studie heiGHt							
105	-2,89 (0,85)	1,10 (0,04)	56	-3,00 (0,90)	0,96 (0,05)	0,14 [0,03; 0,015]	0,26]
Studie CT-301-CN – präspezifizierte Berechnung							
100	-2,64 (0,59)	1,01 (0,04)	53	-2,69 (0,63)	0,83 (0,05)	0,19 [0,07; 0,0014]	0,30]
Studie CT-301-CN –Berechnung analog zur Studie heiGHt							
100	-2,12 (0,566)	0,96 (0,042)	53	-2,21 (0,658)	0,81 (0,051)	0,16 [0,049; 0,0046]	0,262]
Quelle: Modul 4 [37]; Tabelle 4-49, dieses Dokument							

S. 39;
Z. 23ff.

Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Dosisanpassungen

Anmerkung:

Nutzenbewertung des G-BA:

„Laut European Medicines Agency (EMA) ist eine männliche Predominanz im relevanten Indikationsgebiet bekannt. In den berücksichtigten Studien ist der Anteil der männlichen Patienten mit

Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ca. 82 % in der Studie heiGHt sowie über 85 % in der Studie CT-301-CN besonders hoch (siehe Tabelle 11). Gemäß EMA könnte dies potentiell zu einem erhöhten Bias führen. Der Einfluss auf die Ergebnisse wurde laut EMA zwar untersucht, bleibt jedoch weiterhin unklar. Es zeigten sich keine Unterschiede im Ansprechen auf die Studienmedikation. Möglicherweise führt jedoch die erhöhte Sensitivität gegenüber Wachstumshormonen bei männlichen Personen zu häufigeren Dosisanpassungen und somit zu einem schlechteren Sicherheitsprofil. Aufgrund fehlender Angaben in den Studien kann dies nicht abschließend bewertet werden.“</i></p> <p>Stellungnahme Ascendis:</p> <p>Ascendis konnte lediglich eine Publikation identifizieren, die die Einschätzung der höheren Sensitivität von männlichen Heranwachsenden gegenüber Wachstumshormonen andeutet [58]. Diese 2002 veröffentlichte Publikation wurden allerdings nachfolgend nicht bestätigt und hat auch einige methodische Besonderheiten, die die Aussagekraft fraglich machen und im folgenden dargestellt werden. In der Publikation wurde das Ansprechen von Jungen und Mädchen auf unterschiedliche Dosisstärken von Wachstumshormon untersucht. Für die Untersuchung wurde jedoch eine Dosis von 0,1 mg/kg/Tag tägliches Somatotropin verwendet. Diese Dosis ist wesentlich höher, als die gemäß Fachinformation erlaubte Dosis von 0,035 mg/kg/Tag für die</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung von Wachstumsstörungen bei unzureichender Wachstumshormonausschüttung bei Kindern [26]. In der Publikation wird bereits darauf hingewiesen, dass geschlechtsspezifische Unterschiede nur in der hohen Dosis auftreten und in den niedrigeren Dosierungen keine Unterschiede zu erkennen sind [58]. Während erwachsene Männer nachweislich einen höheren IGF-1-Spiegel erreichen als Frauen, wenn sie die gleiche Dosis Somatotropin erhalten, wird dieser Effekt auf die Wirkung von Östrogen in der Leber zurückgeführt [59]. Da jedoch bei präpubertären Kindern Geschlechtshormone nur in geringem Maß vorhanden sind, findet sich in Fachpublikationen kein tiefergehender Hinweis darauf, dass Jungen eine erhöhte hGH-Sensitivität aufweisen [58]. Dies stimmt auch mit den Beobachtungen aus der Versorgung überein, wonach keine unterschiedliche Sensitivität bzw. erhöhte Anzahl an Dosisanpassungen bei Jungen auftreten.</p> <p>Darüber hinaus zeigen die Subgruppenanalysen der Studien heiGHT sowie CT-301-CN nach Geschlecht, dass für keinen der erhobenen Endpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Mädchen auftrat (siehe Modul 4 [37]; Tabelle 4-81). Dies gilt sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeitsendpunkte als auch für die Endpunkte zur Sicherheit. Auch aus anderen Nutzenbewertungsverfahren sind keine geschlechtsspezifischen</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit von lang wirkenden Wachstumshormonen bekannt [60].</p> <p>Zusammenfassend, ist nicht von einer erhöhten hGH-Sensitivität bei Jungen unter den in der Versorgung eingesetzten Dosen von Somatotropin auszugehen. Auch darüber hinaus ergibt sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Sicherheitsrisiko für Jungen bei der Behandlung mit Lonapegsomatropin.</p>	
S. 40 Z. 33ff.	<p>Abbrüche innerhalb der Studien</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Angaben zum Abbruch der Studienmedikation konnten ausschließlich für die Studie CT-301-CN identifiziert werden. Im Lonapegsomatropin-Arm brachen 5 Personen die Studienmedikation ab, im Somatotropin-Arm brach 1 Person die Behandlung ab.“</i></p> <p>Stellungnahme Ascendis:</p> <p>Die Studienabbrüche innerhalb der ITT-Population der Studien heiGht und CT-301-CN, einschließlich der Gründe für die Studienabbrüche, sind nachfolgend in Tabelle 7 zusammengefasst.</p>	Wird zur Kenntnis genommen.

Tabelle 7: Studienabbrüche (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbruchgründe	Lonapegsomatropin	tägliches Somatropin
	n/N (%)	
Studie heiGHt		
Rücknahme der Einverständniserklärung	1/105 (1,0)	0/56 (0,0)
Lost to follow-up	0/150 (0,0)	1/56 (1,8)
Studie CT-301-CN		
UE	2/100 (2,0)	0/53 (0,0)
Entscheidung des Arztes	1/100 (1,0)	0/53 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1/100 (1,0)	0/53 (0,0)
andere Gründe	1/100 (1,0)	1/53 (1,9)
Metaanalyse		
Rücknahme der Einverständniserklärung	2/205 (1,0)	0/109 (0,0)
UE	2/205 (1,0)	0/109 (0,0)
Lost to follow-up	0/205 (0,0)	1/109 (0,9)
Entscheidung des Arztes	1/205 (0,5)	0/109 (0,0)
andere Gründe	1/205 (0,5)	1/109 (0,9)
Quelle: Modul 4 [37]; Tabellen 4-29 und 4-30, dieses Dokument		

Studie heiGHt

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie heiGHT brach jeweils ein Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms (Rücknahme der Einverständniserklärung) bzw. des Genotropin-Arms (Lost to follow-up) die Studie ab.</p> <p>Ein Studienteilnehmer aus dem Lonapegsomatropin-Arm nahm seine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor der Verabreichung der ersten Dosis von Lonapegsomatropin zurück. Der Studienteilnehmer erhielt daher keine Intervention mit der Studienmedikation und wurde somit nicht für die ITT-Population berücksichtigt [6, 37].</p> <p><u>Studie CT-301-CN</u></p> <p>In der Studie CT-301-CN brachen insgesamt fünf Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms die Studie ab. Die Gründe hierfür waren in zwei Fällen UE. Jeweils ein Studienteilnehmer brach die Studie aufgrund der Entscheidung des Arztes, aufgrund der Rücknahme der Einverständniserklärung bzw. aus anderen Gründen ab. Im täglichen Somatropin-Arm brach ein Studienteilnehmer aus anderen Gründen ab.</p> <p>Ein Studienteilnehmer aus dem Lonapegsomatropin-Arm erhielt keine Intervention mit der Studienmedikation und wurde somit nicht für die ITT-Population berücksichtigt [5, 37].</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Metaanalyse</u> In der Gesamtschau der beiden Studien brachen sechs Studienteilnehmer des Lonapegsomatropin-Arms und zwei Studienteilnehmer des Genotropin-Arms die Studien ab. Hierbei ist keine auffällige Häufung einzelner Gründe zu beobachten [5, 6].</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Lonapegsomatropin (15.12.2023). 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lonapegsomatropin (Hormonelle Wachstumsstörung). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1689 (11.12.2023). 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Lonapegsomatropin for the treatment of growth hormone deficiency. 2020.
4. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Lonapegsomatropin Ascendis Pharma (lonapegsomatropin). Treatment of growth hormone deficiency. EU/3/19/2213. 2022.
5. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Study Report: The efficacy, safety and tolerability of Lonapegsomatropin administered once a week versus daily recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD): a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, non-inferiority Phase 3 trial in China. CT301-CN (Version 3.0) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2023.
6. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: heiGHt – A Multicenter, Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once a Week Versus Standard Daily hGH Replacement Therapy Over 52 Weeks in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency (Version 2.0). 2020.
7. Yuen KCJ, Miller BS, Biller BMK. The current state of long-acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(4):267-73.
8. Capalbo D, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Parenti G, Vajro P, et al. Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescents affected with growth hormone deficiency. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(4):379-89.
9. Albanese A, Stanhope R. Treatment of growth delay in boys with isolated growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(1):65-9.
10. Murray PG, Clayton PE. Disorders of Growth Hormone in Childhood. 2022. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278971/>.
11. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):167-77.
12. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Hojbjerg L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res.* 2017;26(7):1673-86.
13. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. *Growth Horm IGF Res.* 2021;57-58:101392.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. 2010.
15. Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, Hägglöf B, Tuvemo T, Aronson AS, et al. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(4):291-303.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S1-Leitlinie Kleinwuchs. Version 1.0. 2016.

17. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003;143(4):415-21.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Kleinwuchs, Update für S1-Leitlinie Nr. 174-004. Version 3 (Stand 06.03.2023 (Revision nach Kommentierung DGKJ)). 2023.
19. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3.
20. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation. HUMATROPE® für Pen [Stand: Juli 2021]. 2021.
21. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation. Norditropin® FlexPro® [Stand: September 2023]. 2023.
22. Ipsen Pharma. Fachinformation. NutropinAq 10 mg/2 ml (30 I.E.) Injektionslösung [Stand: Februar 2021]. 2021.
23. Sandoz GmbH. Fachinformation. Omnitrope® Injektionslösung [Stand: Dezember 2022]. 2022.
24. Merck GesmbH. Fachinformation. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung [Stand: Mai 2023]. 2023.
25. FERRING GmbH. Fachinformation. ZOMACTON 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Juni 2021]. 2021.
26. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation: Genotropin® 5 mg/ml/ 12 mg/ml [Stand: November 2023]. 2023.
27. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(6):C1-8.
28. Yuen KCJ, Miller BS, Boguszewski CL, Hoffman AR. Usefulness and Potential Pitfalls of Long-Acting Growth Hormone Analogs. *Front Endocrinol.* 2021;12:637209.
29. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations - Current Status and Future Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6).
30. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation. Ngenla® 24 mg/ 60 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: Oktober 2023]. 2023.
31. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Somatrogen (Ngenla®). Modul 2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. 2022.
32. Thygesen P, Andersen HS, Behrens C, Fels JJ, Norskov-Lauritsen L, Rischel C, et al. Nonclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic characterisation of somapacitan: A reversible non-covalent albumin-binding growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2017;35:8-16.
33. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. Sogroya® [Stand: Juli 2023]. 2023.
34. Sprogøe K, Mortensen E, Karpf DB, Leff JA. The rationale and design of TransCon Growth Hormone for the treatment of growth hormone deficiency. *Endocr Connect.* 2017;6(8):R171-R81.
35. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Januar 2023]. 2023.
36. Brod M, Hojbjerg L, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Rasmussen MH. Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. *Patient.* 2017;10(5):653-66.
37. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lonapegsomatropin (Skytrofa®). Modul 4 (Stand: 14.09.2023). 2023.

38. Ascendis Pharma Inc. A systematic literature review and network meta-analysis of long-acting growth hormone for pediatric growth hormone deficiency [Manuskript in Vorbereitung]. 2023.
39. Ascendis Pharma A/S. Interim Clinical Study Report: Lonapegsomatropin (TransCon hGH, ACP-011) TransCon hGH CT-301EXT enliGHten: A Multicenter, Phase 3, Long-Term, Open-Label Trial Investigating Safety and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once-Weekly in Children With Growth Hormone Deficiency Who Have Completed a Prior Lonapegsomatropin Clinical Trial (Version 1.0). 2020.
40. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: Lonapegsomatropin (TransCon hGH, ACP-011) TransCon hGH CT-302 fliGHt: A Multicenter, Phase 3, Open-Label, 26-Week Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once Weekly in Children with Growth Hormone Deficiency (Version 1.0). 2020.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Vosoritid (18.03.2022). 2022.
42. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14.
43. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Entwicklungsstufe S2e. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Zweite Revision der Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. 2022.
44. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol.* 2021;12:720419.
45. European Medicines Agency (EMA). EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Annex to Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues; Guideline on similar medicinal products containing somatropin. 2018.
46. Ranke MB, Lindberg A, Board KI. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1229-37.
47. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007;68(2):53-62.
48. Sommer R, Blomeke J, Dabs M, Witt S, Bullinger M, Quitmann J. An ICF-CY-based approach to assessing self- and observer-reported functioning in young persons with achondroplasia - development of the pilot version of the Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES). *Disabil Rehabil.* 2017;39(24):2499-503.
49. Rohenkohl AC, Sommer R, Bestges S, Kahrs S, Klingebiel KH, Bullinger M, et al. Leben mit Achondroplasie. Wie beurteilen junge Menschen mit disproportioniertem Kleinwuchs ihre Lebensqualität und mit welchen Faktoren ist sie assoziiert?. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2015;43(6):433-41.
50. Rohenkohl AC, Bullinger M, Quitmann J. Lebensqualität bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Achondroplasie. *Orthopäde.* 2014.
51. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Viuff D, Ota S, Charlton RW. A qualitative study of the impacts of having an infant or young child with achondroplasia on parent well-being. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):351.

52. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Viuff D, Ota S, Charlton RW. Functioning and well-being in older children and adolescents with achondroplasia: A qualitative study. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):454-62.
53. Quitmann JH, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl AC, Bernardino Da Silva NM. Associations between Psychological Problems and Quality of Life in Pediatric Short Stature from Patients' and Parents' Perspectives. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153953.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
55. Ascendis Pharma A/S. Clinical Study Report: heiGHt - A Multicenter, Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once a Week Versus Standard Daily hGH Replacement Therapy Over 52 Weeks in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency. Kapitel 14. 2020.
56. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1-190.
57. VISEN Pharmaceuticals (Shanghai) Co. Ltd. Clinical Study Protocol: The efficacy, safety and tolerability of TransCon hGH administered once a week versus standard daily hGH replacement therapy in prepubertal children with growth hormone deficiency (GHD) : a multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group Phase 3 trial in China (Version 5.0) [Übersetzung aus dem Chinesischen]. 2021.
58. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG, American Norditropin Clinical Trials G. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):90-8.
59. Johansson AG, Engstrom BE, Ljunghall S, Karlsson FA, Burman P. Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):2002-7.
60. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Somatrogen (Ngenla®). Modul 4 (Stand: 29.03.2022). 2022.

5.2 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	15.12.2023
Stellungnahme zu	Lonapegsomatropin/Skytrofa®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.12.2023 eine Nutzenbewertung zu Lonapegsomatropin (Skytrofa®) von Ascendis Pharma Endocrinology GmbH veröffentlicht (1).</p> <p>Lonapegsomatropin ist für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen: Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]).</p> <p>Lonapegsomatropin ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der G-BA die ZulassungsstudienheiGHt und CT-301-CN heran.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Umfassende Information aller Teilnehmenden vor der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG bzw., im Fall von Orphan Drugs, zu Nutzenbewertungen des G-BA zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es zielführend, dass allen Teilnehmer:innen der mündlichen Anhörung im Vorfeld der Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2023. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Lonapegsomatropin. Datum der Veröffentlichung: 15.12.2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7023/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Lonapegsomatropin_D-972.pdf . (letzter Zugriff am 15.12.2023).

5.3 Stellungnahme der Prof. Dr. Norbert Albers

Datum	03.01.2024
Stellungnahme zu	Lonapegsomatropin (Skytrofa®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. Norbert Albers Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie Christliches Kinderhospital Osnabrück Johannsfreiheit 1 49074 Osnabrück

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Albers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>ich erlaube mir in meiner Funktion als Kinder-Endokrinologe und -Diabetologe am Christlichen Kinderhospital Osnabrück zur Nutzenbewertung von Lonapegsomatropin in der Indikation Wachstumshormonmangel bei Kindern Stellung zu nehmen.</p> <p>Der Wachstumshormonmangel ist eine seltene Erkrankung, die durch eine gestörte Sekretion des endogenen Wachstumshormons (GH) aus der Adenohypophyse gekennzeichnet ist und zu niedrigen GH-Spiegeln führt. Dies äußert sich bei Kindern primär in Form einer beeinträchtigten Körpergröße (Kleinwuchs) und eines Abfalls der Wachstumsgeschwindigkeit. Des Weiteren zählen eine abdominale oder zentrale Adipositas, eine verminderte Muskelmasse, gestörter Haarwuchs, eine verzögerte Pubertät und eine verzögerte Skelettreifung zu den Symptomen des Wachstumshormonmangels im Kindesalter [1, 2].</p> <p>Die Behandlung des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter erfolgt gegenwärtig mit rekombinantem, humanem GH, das täglich einmal am Abend als subkutane Injektion verabreicht wird. Da es sich bei dem Wachstumshormonmangel um eine chronische Erkrankung handelt, ist es notwendig, dass diese Form der Therapie über Jahre hinweg eingehalten wird. Diese Notwendigkeit stellt in der Versorgung eine große Hürde dar und die Compliance-Raten bei der Einhaltung von Langzeittherapien liegen durchschnittlich bei etwa 50 % [3, 4]. Der Wachstumshormonmangel stellt hierbei keine Ausnahme dar, so dass es häufig zu ausgelassenen Dosen des verordneten GH-Präparats kommt [4-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Albers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6]. Des Weiteren gibt es Familien, die nicht in der Lage sind, eine tägliche subkutane Injektion vorzunehmen. Bei diesen Familien ist die Unterstützung durch eine tägliche externe Hilfe (Pflegedienst) kaum umsetzbar.</p> <p>Die Belastung durch die Standardtherapie stellt einen wichtigen Faktor dar, der die Compliance beeinflusst. Neben der körperlichen Belastung, zu der Schmerzen und Blutergüsse im Zusammenhang mit den Injektionen zählen, besteht eine emotionale Belastung durch die Therapie, die sich in Sorgen und Scham bezüglich der Behandlung sowie dem Gefühl, anders zu sein als andere Kinder, äußert. Die Art der Belastung und somit der Ursachen für ausgelassene Dosen können hierbei abhängig vom Alter der Patienten sein. Bei kleinen Kindern erfolgt die Injektion für gewöhnlich durch die Eltern, während sie bei älteren Kindern und Jugendlichen eigenständig vorgenommen wird. Insbesondere jüngere Kinder haben häufig Angst vor den Schmerzen, die mit der täglichen Injektion einhergehen [7]. Diese Angst kann soweit führen, dass die Kinder weglaufen und sich verstecken, um die Injektion zu vermeiden oder sich dagegen wehren still zu sitzen [8]. Somit benötigt es zusätzliche Zeit, um die Kinder emotional auf die Verabreichung des Wachstumshormons vorbereiten, was einen starken Einschnitt in den Alltagsablauf der betroffenen Familien darstellt. Sowohl für die Kinder als auch die Eltern stellt die tägliche Injektion somit eine erhebliche emotionale Belastung dar. Bei den Eltern, die die Injektion verabreichen, geht diese Form der Belastung häufig mit den Selbstvorwürfen einher, dass sie ihren Kindern bewusst Schmerzen zufügen [7].</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Albers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine besondere Herausforderung zeigt sich bei Übernachtungen und Reisen der Patienten, die einen der Hauptgründe für verpasste Dosen der Medikation darstellen [7, 9]. Da für die meisten GH-Präparate die Notwendigkeit zur Kühlung besteht [10-19] ist, entgegen den gängigen Empfehlungen, somit häufig ein Therapiewechsel zwischen verschiedenen rekombinanten GH-Präparaten notwendig, um die Medikation im Rahmen einer Reise oder einer auswärtigen Übernachtung aufrecht zu erhalten. Beispielsweise müssen die Genotropin Zweikammerpatronen, die in einem Injektionspen verwendet werden, bei 2 °C bis 8 °C bzw. höchstens einen Monat bei maximal 25°C gelagert werden [10]. Dagegen können die Genotropin Einmalspritzen (MiniQuick) im ungeöffneten Zustand bis zu sechs Monate bei maximal 25°C aufbewahrt werden [20]. Im Alltag wird jedoch aufgrund der besseren Handhabung die Verwendung eines Injektionspens bevorzugt. Zudem ist der Wechsel des Injektionsinstruments ungünstig für die Compliance.</p> <p>Das zu bewertende Arzneimittel Lonapegsomatropin erfordert lediglich eine Anwendung einmal pro Woche [21]. Durch die Reduktion der Injektionsfrequenz wird die Belastung der Patienten und ihrer Familien durch die Therapie deutlich verringert. In Fällen, in denen die Familien die Injektion nicht selbst durchführen können, ist das Bereitstellen einer einzigen wöchentlichen Injektion (durch einen Pflegedienst oder beim Kinder- und Jugendarzt) eine wirksame Methode, um sicherzustellen, dass der Patient sein Medikament (GH) wirklich erhält.</p> <p>Im Gegensatz zu anderen GH-Präparaten, die eine einmal wöchentliche Injektion erlauben und ein modifiziertes GH enthalten, enthält Lonapegsomatropin das native GH, gekoppelt an einen Träger und ein Bindungsprotein. Träger und Bindungsprotein werden nach der Injektion</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Albers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Körper verstoffwechselt, so dass anders als bei ähnlichen Präparaten natives GH zur Verfügung steht und an den Endorganen (Wachstumsfugen der Knochen, Leber) wirkt. Wir wissen zwar noch nichts über Langzeitwirkungen von modifiziertem GH, halten aber die Gabe des schon natürlicherweise im Körper enthaltenen Hormons für eine Therapie mit einem zusätzlichen Sicherheitsaspekt.</p> <p>Zusätzlich weist Lonapegsomatropin eine einfache Handhabung auf. Ungeöffnet können die entsprechende Zweikammerpatronen bis zu sechs Monate bei maximal 30 °C aufbewahrt werden [21]. In Zusammenspiel mit der reduzierten Injektionshäufigkeit sind somit auch Reisen oder externe Übernachtungen ohne einen größeren logistischen Aufwand oder einen Therapiewechsel zu einem anderen rekombinanten GH-Präparat möglich, was wiederum die Adhärenz fördert.</p> <p>Da eine eingeschränkte Therapiecompliance mit einer Reduktion der Wirksamkeit der Therapie einhergeht, ist die Umsetzung von Strategien zur Verbesserung der Compliance bei Patienten, die eine Therapie des Wachstumshormonmangels erhalten, von besonderem klinischem Nutzen. Hiervon ist im Fall von Lonapegsomatropin durch die einfache Handhabung und die (im Vergleich zur Standardtherapie) reduzierte Injektionshäufigkeit auszugehen. Die Vorteile, die Lonapegsomatropin für die Patienten bietet, gehen dabei mit einem Verträglichkeitsprofil einher, wie es ebenfalls bei den seit langem etablierten, täglich verabreichten GH-Präparaten zu beobachten ist [22].</p> <p>Lonapegsomatropin hat in Studien sowie in einem Literaturvergleich (Manuskript in Vorbereitung) gezeigt, dass es der bisherigen Standardtherapie mit täglicher Gabe von GH nicht unterlegen ist und in Bezug auf die einjährige Wachstumsgeschwindigkeit sowie die standardisierte Körpergröße (SDS) sogar eine leicht überlegene Wirkung</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Albers

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegt [22-24]. Somit wird durch die Einführung von Lonapegsomatropin hier nicht in erster Linie eine Verbesserung des Medikaments als solchem postuliert, sondern die Verbesserung der Therapieadhärenz durch eine erheblich niedrigere Injektionsfrequenz, eine leichte Überlegenheit bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeit und der standardisierte Körpergröße (SDS) im ersten Therapiejahr sowie die Gabe von einem letztlich nativem, unmodifiziertem und damit sicherem GH-Molekül.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Albers

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Yuen KCJ, Miller BS, Biller BMK. The current state of long-acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(4):267-73.
2. Capalbo D, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Parenti G, Vajro P, et al. Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescents affected with growth hormone deficiency. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(4):379-89.
3. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract.* 2008;14(2):143-54.
4. Farfel A, Shalitin S, Morag N, Meyerovitch J. Long-term adherence to growth hormone therapy in a large health maintenance organization cohort. *Growth Horm IGF Res.* 2019;44:1-5.
5. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(4):189-96.
6. Loftus J, Chen Y, Alvir JMJ, Chi L, Dasgupta S, Gupta A, et al. Suboptimal adherence to daily growth hormone in a US real-world study: an unmet need in the treatment of pediatric growth hormone deficiency. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(12):2141-50.
7. Brod M, Hojbjerre L, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Rasmussen MH. Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. *Patient.* 2017;10(5):653-66.
8. Brod M, Rasmussen MH, Alolga S, Beck JF, Bushnell DM, Lee KW, et al. Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Treatment Burden Measure (GHD-CTB) and the Growth Hormone Deficiency-Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). *Pharmacoecoon Open.* 2023;7(1):121-38.
9. Bettini A, Teodoric C, Maffei F, Stagi S. The experience of pain in children with Growth Hormone Deficiency and psychosocial correlates: preliminary data from a longitudinal prospective study [Poster P1-079]. 58th ESPE Meeting, Vienna (Austria). 19-21 September. 2019.
10. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation: Genotropin® 5 mg/ml/ 12 mg/ml [Stand: November 2023]. 2023.
11. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation. Norditropin® FlexPro® [Stand: September 2023]. 2023.
12. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation. HUMATROPE® für Pen [Stand: Juli 2021]. 2021.
13. Ipsen Pharma. Fachinformation. NutropinAq 10 mg/2 ml (30 I.E.) Injektionslösung [Stand: Februar 2021]. 2021.
14. Sandoz GmbH. Fachinformation. Omnitrope® Injektionslösung [Stand: Dezember 2022]. 2022.
15. Merck GesmbH. Fachinformation. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung [Stand: Mai 2023]. 2023.
16. FERRING GmbH. Fachinformation. ZOMACTON 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Juni 2021]. 2021.
17. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation. Ngenla® 24 mg/ 60 mg Injektionslösung im Fertigpen. [Stand: Oktober 2023]. 2023.

18. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. Sogroya® [Stand: Juli 2023]. 2023.
19. Coutant R, Tauber M, Demaret B, Henocque R, Brault Y, Montestruc F, et al. Treatment burden, adherence, and quality of life in children with daily GH treatment in France. *Endocr Connect.* 2023;12(4).
20. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation. Genotropin® MiniQuick [Stand: November 2023]. 2023.
21. Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S. Fachinformation: Skytrofa. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Januar 2023]. 2023.
22. Ascendis Pharma Endocrinology GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lonapegsomatropin (Skytrofa®). Modul 4 (Stand: 14.09.2023). 2023.
23. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z, et al. Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naive Children With Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 heiGHt Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3184-95.
24. Rogol AD, Yuen K, Lin Z, Mao M, Komirenko A, Shu AD. Abstracts of the 2023 Pediatric Endocrine Society (PES) Annual Meeting' to Hormone Research in Paediatrics; ABSTRACT ID: 6268; Growth Hormone Efficacy With Once-Weekly TransCon hGH vs Daily Somatropin in Pediatric Growth Hormone Deficiency (pGHD). *Horm Res Paediatr.* 2023. p. 1-399.

5.4 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	4. Januar 2024
Stellungnahme zu	Lonapegsomatropin/ Skytrofa
Stellungnahme von	Merck Healthcare Germany GmbH Waldstraße 3 64431 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit</p> <p>Der G-BA berücksichtigt den Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht und begründet dies mit einer fehlenden Patientenrelevanz. Die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße sei in den Studien heiGht (CT-301) sowie auf der Studie CT-301-CN durch altersadjustierte Angaben der Körpergröße erfasst und die Wachstumsgeschwindigkeit biete darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse.²</p> <p>Dem ist entgegenzusetzen, dass es sich bei der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit um einen bedeutungsvollen Parameter handelt, welcher für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter herangezogen wird.³ Ebenfalls wird die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit herangezogen, um ein Therapieende in dieser Indikation abzusehen.^{1,4} Während die absolute Veränderung der Körperhöhe langfristige Effekte auf das Wachstum ersichtlich machen, stellt die Wachstumsgeschwindigkeit für die Patienten einen sensiblen Parameter dar, der den Effekt ihrer Therapie erlebbar macht und somit den Patienten darin</p>	<p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>In den Studien heiGht und CT-301-CN zeigte sich für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterstützen kann, die Compliance zu stärken und mit der Therapie fortzufahren.⁵</p> <p>Demnach handelt es sich beim Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit um einen patientenrelevanten Endpunkt, welcher zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Acendis Pharma. SKYTROFA® (lonapegsomatropin) (Januar 2023). www.fachinfo.de.
2. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Lonapegsomatropin*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7023/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Lonapegsomatropin_D-972.pdf (2023).
3. AWMF. S2e-Leitlinie: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter Ziel (Registernummer 174 - 002). (2022).
4. Merck Healthcare Germany GmbH. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung (Mai 2023). www.fachinfo.de.
5. G-BA. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Vosoritid (D-737)*. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-745/2022-02-07_Wortprotokoll_Vosoritid-D-737.pdf (2022).

5.5 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	05. Januar 2024
Stellungnahme zu	Lonapegsomatropin (Skytrofa)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 40, vorletz ter Absatz	<p>1. Einschlusskriterium GH Konzentration (Design und Methodik der Studie)</p> <p>„In den vorgelegten Studien wurde ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml in der höchsten gemessenen Wachstumshormon (GH)-Konzentration in 2 verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt, der laut pU der gängigen klinischen Praxis entspricht. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird ein Cut-off von < 8 ng/ml in der höchsten gemessenen GH-Konzentration in 2 GH-Stimulationstests zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter empfohlen. Dieser Cut-off setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1 mg = 3 IU) für rekombinantes Wachstumshormon als Kalibrator verwendet.“</p> <p>Anmerkung von Pfizer:</p> <p>Die Diagnose des GHD (Wachstumshormonmangel, <i>growth hormone deficiency</i>) erfolgt anhand klinischer und auxologischer Untersuchungen, die von radiologischen und biochemischen Tests, zu der die Messung der GH-Konzentration zählt, gestützt wird (1). In diesem Zuge sei zu erwähnen, dass bislang kein etablierter Standard insbesondere für die Labordiagnostik des GHD existiert. Sowohl in</p>	<p>In den vorgelegten Studien wurde ein Cut-off von ≤ 10 ng/ml in der höchsten gemessenen Wachstumshormon (GH)-Konzentration in zwei verschiedenen GH-Stimulationstests als Einschlusskriterium festgelegt. Gemäß aktueller S2e-Leitlinie wird jedoch ein Cut-off von < 8 ng/ml zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter empfohlen. Es bleibt daher unklar, ob alle in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen GHD aufweisen.</p> <p>[...]</p> <p>In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>internationalen Leitlinien als auch der S2e-Leitlinie wird auf das Fehlen eines Goldstandards bei der Bestimmung der GH-Konzentration hingewiesen. Da die eingesetzten Stimulationstest häufig mit einer mangelhaften Reproduzierbarkeit der Testergebnisse einhergehen, ist die Beurteilung der Wachstumshormonstimulationstests erschwert (2, 3, 1, 4).</p> <p>Die Leitlinien heben hervor, dass eine zuverlässige Diagnose des GHD daher auf Basis von klinischen, auxologischen, laborchemischen und radiologischen Parametern in der Gesamtschau erfolgen soll (3, 1, 4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Trotz geringfügiger Diskrepanzen bei den verwendeten Cut-Off Werten der höchsten GH-Konzentration des Stimulationstests zwischen den Studieneinschlusskriterien und der deutschen Leitlinie können die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1 Binder G, Wölfle J. Störungen des Wachstums: In: Hiort O.; Danne, T.; Wabitsch M. (Hrsg): Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. 2. Auflage 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. (Springer Reference Medizin). Abrufbar unter: URL: <https://online-library.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/cen.12464?download=true>.

2 Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr 2003; 143(4):415–21.

3 Growth Hormone Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(11):3990–3.

4 Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Horm Res Paediatr 2016; 86(6):361–97.

5.6 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.01.2024
Stellungnahme zu	Lonapegsomatropin (Skytrofa)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2023 eine Nutzenbewertung zu Lonapegsomatropin (Skytrofa) von Ascendis Pharma Endocrinology GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Lonapegsomatropin ist zugelassen zur Behandlung von Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons. Der primäre Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wurde vom G-BA nur ergänzend dargestellt, da er nicht patientenrelevant sei. Insgesamt bewertet der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide herangezogenen Studien, bei denen es sich um randomisierte, offene aktiv kontrollierte Phase-III-Studien handelt, als hoch. In der zusammenfassenden Darstellung werden vom G-BA Vorteile beim Endpunkt Körpergröße ausgewiesen. Der Hersteller hat im Dossier einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht und verweist unter anderem auf den Behandlungsvorteil in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA den primären Endpunkt der Studie „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ nicht</p>	<p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Er sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>In den Studien heiGHt und CT-301-CN zeigte sich für den Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lonapegsomatropin.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lonapegsomatropin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Januar 2024

von 11:59 Uhr bis 12:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (Ascendis)**:

Frau Dr. Abel

Frau Dr. Warmbold

Herr Dr. Lohner

Herr Hagenlocher

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)**:

Herr Dr. Huraskin

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Merck Healthcare Germany GmbH (Merck)**:

Herr Beye

Herr Kirsch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Badke

Frau Stahl

Angemeldeter Teilnehmender für das **Christliche Kinderhospital Osnabrück (Christl. Kinderhospital)**:

Herr Prof. Dr. Albers

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da mir gerade signalisiert wurde, es seien alle da, können wir beginnen. – Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es ist Montag und wieder Anhörsungstag, jetzt zur Markteinführung von Lonapegsomatropin, ein Orphan zur Behandlung von Wachstumsstörungen durch Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren.

Als Basis der heutigen Anhörung haben wir die Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Dezember 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Ascendis Pharma Stellung genommen hat. Zum anderen haben Herr Professor Dr. Albers von der Kinderendokrinologie und -diabetologie am Christlichen Kinderhospital Osnabrück, Merck Healthcare Germany, Novo Nordisk Pharma, Pfizer Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Zunächst muss ich wieder die Anwesenheit überprüfen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen und sie dadurch in diesem Protokoll dokumentiert werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Ascendis, sind Frau Dr. Abel, Frau Dr. Warmbold, Herr Dr. Lohner und Herr Hagenlocher zugeschaltet. Weiter ist Herr Professor Dr. Albers zugeschaltet, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller ist es Herr Dr. Rasch. Für Novo Nordisk sind Herr Dr. Huraskin und Frau Dr. Kuckelsberg zugeschaltet, für Merck sind es Herr Beyer und Herr Kirsch, außerdem für Pfizer Frau Höhne und Frau Bajorski.

Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Ich sehe niemanden winken oder gestikulieren. Dann scheint das nicht der Fall zu sein.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, bezogen auf den Wirkstoff und auf die Dossierbewertung einzuführen, und anschließend werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Herr Hagenlocher, bitte.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Christoph Hagenlocher. Ich leite den Bereich Market Access und Gesundheitspolitik bei der Ascendis Pharma für Deutschland, Österreich und die Schweiz. Ich freue mich sehr, heute auf die wichtigsten Punkte zu Lonapegsomatropin und zum Krankheitsbild „Pädiatrischer Wachstumshormonmangel“ einzugehen.

Wenn es für Sie in Ordnung ist, Herr Professor Hecken, würden sich meine mich begleitenden Kolleginnen und Kollegen gern selber kurz vorstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Okay. – Dann bitte ich zunächst Kristin Abel darum.

Frau Dr. Abel (Ascendis): Ich bin bei Ascendis Pharma in Dänemark für die präklinische Entwicklung verantwortlich und habe die Dossiererstellung begleitet. Ich freue mich sehr, heute dabei zu sein, und übergebe damit an meine Kollegin Bianca Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Ich bin bei Ascendis zuständig für die Erstellung des Lonapegsomatropin-Dossiers. Ich übergebe an meinen Kollegen Herrn Lohner.

Herr Dr. Lohner (Ascendis): Mein Name ist Frank Lohner. Ich bin als Medical Affairs Manager bei Ascendis Deutschland für das Wachstumshormon Lonapegsomatropin zuständig. – Mit Ihrer Zustimmung, Herr Professor Hecken, gebe ich wieder an meinen Kollegen Herrn Hagenlocher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen wir das.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Vielen Dank für die Vorstellung. – Ich werde jetzt auf unser Lonapegsomatropin und auf die Erkrankung eingehen.

Gerne stelle ich Ihnen unser Lonapegsomatropin vor, das auf der TransCon-Technologie basiert. Diese Technologie ermöglicht es uns als einziges Unternehmen, das Wachstumshormon Somatropin in einer aktiven, unveränderten Form mit einer vorhersehbaren Freisetzung einmal wöchentlich zu verabreichen. Lonapegsomatropin ist für die Behandlung von Wachstumsstörungen aufgrund von Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen von 3 bis 18 Jahren zugelassen. Seit September 2023 ist dieses Medikament auch in Deutschland verfügbar.

Das freut uns sehr; das ist der erste Schritt auf dem Weg zu einer erheblichen Verbesserung des Lebens von jungen Patientinnen und Patienten mit Wachstumshormonmangel. Heute gehen wir den nächsten Schritt gemeinsam, indem wir im Rahmen des AMNOG-Verfahrens über die Nutzenbewertung unseres Medikaments Lonapegsomatropin sprechen.

Als Nächstes zur Krankheit: Wachstumshormonmangel ist eine seltene Erkrankung, die circa 6 000 Kinder und Jugendliche in Deutschland betrifft; daher auch der Orphan-Drug-Status. Ein Wachstumshormonmangel entsteht, wenn die Hypophyse nicht genug Wachstumshormone bildet. Eine konkrete Ursache lässt sich nur in wenigen Fällen finden. Allgemein gilt, dass der Mangel entweder angeboren oder erworben sein kann, etwa durch einen Tumor der Hypophyse oder als Folge von Strahlung, Entzündungen und Verletzungen.

Das Wachstumshormon hat zahlreiche Effekte auf den endokrinen Stoffwechsel im gesamten Körper. Unbehandelt führt Wachstumshormonmangel bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten immer zum Kleinwuchs.

Zur Behandlung: Die konventionelle Therapie des pädiatrischen Wachstumshormonmangels erfordert die tägliche Injektion von rekombinant hergestelltem Wachstumshormon. Besonders Injektionen bei kleinen Kindern können täglich zu einem emotional negativen Moment für die ganze Familie führen, was dann über die Zeit auch zu einer Abnahme der Therapietreue führen kann.

Hier kann Lonapegsomatropin Abhilfe schaffen, und hierin liegt unser großer Vorteil. Mit der Verabreichung einmal wöchentlich entfällt die tägliche Herausforderung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen sowie die Eltern oder Betreuungspersonen; denn um das Wachstumsziel zu erreichen, müssen die Betroffenen bislang über viele Jahre täglich behandelt werden. Hier kann eine Therapie einmal pro Woche wie bei Lonapegsomatropin Abhilfe schaffen.

Mit unserem Lonapegsomatropin, welches als einziges langwirksames Medikament unmodifiziertes Somatropin freisetzt, bieten wir nun jungen Patientinnen und Patienten eine echte zukunftsweisende Alternative, die nicht nur das Längenwachstum fördert, sondern auch die Injektionen auf einmal wöchentlich reduziert und damit die Behandlungslast vermindert.

Die Vorteile sind folgende: Unser Lonapegsomatropin bzw. die TransCon-Technologie ermöglicht uns die vorhersehbare Freisetzung des unmodifizierten Somatropin über eine ganze Woche. Unsere Phase-III-Zulassungsstudie hat gezeigt, dass Lonapegsomatropin bei der annualisierten Wachstumsgeschwindigkeit dem täglich verabreichten Somatropin statistisch signifikant überlegen ist. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Lonapegsomatropin auch bei Therapieumstellung von einmal täglich Somatropin auf einmal wöchentlich Lonapegsomatropin anhaltend wirksam ist.

Darüber hinaus haben wir ein sehr patientenorientiertes Dosierschema. Wir bieten neun unterschiedliche Wirkstärken an und damit eine für jeden Patienten individuelle Dosiermöglichkeit. Die Kartuschen, in denen der Wirkstoff enthalten ist, werden dabei komplett entleert, und es entsteht keine Verschwendung des kostbaren Wirkstoffs. Last but not least haben wir noch einen weiteren sehr großen Vorteil, der in der Versorgungsrealität eine große Rolle spielt: Unser Produkt muss nicht gekühlt werden und ist damit sehr patienten- und

familienfreundlich. Dies gekoppelt mit der einmal wöchentlichen Gabe erleichtert es, altersübliche Dinge, zum Beispiel den spontanen Besuch bei Freunden oder Großeltern, wahr werden zu lassen. Damit ermöglichen wir den Patienten ein normaleres Leben.

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender! Lonapegsomatropin ist aufgrund der TransCon-Technologie nicht nur ein sehr innovatives Medikament, sondern auch eine große Chance für junge Patientinnen und Patienten, die an Wachstumshormonmangel leiden. Unser Lonapegsomatropin basiert auf der TransCon-Technologie, was uns ermöglicht, das Wachstumshormon in einer aktiven, unveränderten Form mit einer vorhersehbaren Freisetzung einmal die Woche zu verabreichen.

Wir haben ein sehr patientenorientiertes Dosierschema aufgrund von neun Wirkstärken: Für jeden Patiententypus haben wir eine Lösung. Unsere Kartuschen werden komplett entleert; das heißt, wir haben keine Reste und keine Verschwendung. Darüber hinaus besteht noch der große Vorteil der nicht notwendigen Kühlung, der in der Versorgungsrealität eine große Rolle spielt, um den Patientinnen und Patienten eben ein normaleres Leben zu ermöglichen, und all das made in Germany.

Ich freue mich auf den Austausch mit Ihnen. Meine Kolleginnen und Kollegen sind gerne bereit, in der Diskussion auf Ihre Fragen im Detail einzugehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine erste Frage geht an Herrn Professor Albers. – Herr Albers, uns ist aufgefallen, dass es hier in der Studie Unterschiede zwischen den dort als Studieneinschlusskriterien zugrunde gelegten Cut-off-Werten und der deutschen S2e-Leitlinie gibt. Wie bewerten Sie aus therapeutischer Sicht die Abweichungen in den Cut-off-Werten der höchsten GH-Konzentration? Auf der einen Seite finden sich ≤ 10 Nanogramm pro Milliliter, auf der anderen Seite ≤ 8 Nanogramm pro Milliliter. Ist das relevant, oder ist das eher zu vernachlässigen?

Außerdem haben Sie – das war der Punkt, auf den Herr Hagenlocher eben auch eingegangen ist – in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, welche Vorteile Sie in der Reduktion der Injektionsfrequenz und der Belastung der Patienten und der Familie sehen: Sie sehen hierin auch eine ganz wichtige Weichenstellung für die Verbesserung der Compliance im Vergleich zur täglichen Injektion. Vielleicht können Sie uns dazu auch noch einmal drei, vier Takte sagen. Aber der erste Punkt ist: Was ist mit 10 versus 8 Nanogramm, ist das relevant, oder ist das zu vernachlässigen?

Herr Prof. Dr. Albers (Christl. Kinderhospital): Ihre Frage, Herr Professor Hecken, will ich gerne beantworten. Der Unterschied des Cut-offs zwischen den Studien und der deutschen Leitlinie ist in meinen Augen klinisch nicht signifikant: 10 Prozent der Patienten liegen dazwischen. Die allermeisten Patienten mit Wachstumshormonmangel liegen deutlich unter 8 Nanogramm und würden damit im Studiendesign, aber auch in der Leitlinie eingeschlossen werden. Da unterscheidet sich das Kollektiv ganz unwesentlich. Allerdings ist es eine internationale Studie, sodass man sich da einigen musste.

Man muss auch klar sagen: Dieser Cut-off ist ein arbiträrer Wert, auf den wir uns einmal – ich glaube, vor 10 oder 15 Jahren – in der Fachgesellschaft geeinigt haben, über den man diskutieren und ganze Kongresse machen kann. Letztlich: Für Deutschland wird weiter 8 Nanogramm pro Milliliter stehen. Für diese Studie spielt das in meinen Augen keine Rolle, weil die Zahl der Patienten, die dazwischen liegen, sehr klein ist.

Die Frage der täglichen versus der wöchentlichen Einnahme betrifft allerdings in meinen Augen einen durchaus gravierenden Unterschied. Ich bin inzwischen so alt und lange im Geschäft, dass ich schon die zweite Revolution miterlebe. Als ich anfang, wurde Wachstumshormon noch aus Leichenhypophysen gewonnen und gegeben. Anfang der 80er-Jahre kam es dann zu Infektionen mit Prionen, und es wurde vom Markt genommen – ich glaube, aufgrund der Todesfälle in Frankreich –, sodass wir dann das gentechnisch hergestellte Wachstumshormon hatten. Im Grunde genommen haben wir seit 40 Jahren unverändert

täglich gentechnisch hergestelltes Wachstumshormon verabreicht. Das war über fast mein gesamtes Berufsleben unser Standard, und jetzt erlebe ich eben, dass wir eine Möglichkeit haben, es einmal wöchentlich zu verabreichen, und zwar mit mindestens gleich guter Wirksamkeit.

Das ist aus meiner praktischen Erfahrung für unsere Patienten sehr hilfreich; denn es gibt natürlich Patienten, die zu den Großeltern gehen und bei Freunden übernachten, oder auch Patchwork-Familien, bei denen sich das Kind sowohl bei dem einen als auch dem anderen Elternteil aufhält. Bei der konventionellen Behandlung müssen alle in der Lage sein, abends das Wachstumshormon zu spritzen. Dies kann man natürlich mit der neuen Möglichkeit, wodurch man es nur einmal in der Woche geben muss, deutlich verbessern.

Lassen Sie uns nicht ganz vergessen: Es gibt auch sozial schwache Familien, bei denen wir als Ärzte wirklich Schwierigkeiten haben, das überhaupt zu ermöglichen. Da könnte man zum Beispiel mit der wöchentlichen Gabe und einem Pflegedienst oder dem Kinder- und Jugendarzt ermöglichen, dass wir sicher sind: Dieses Kind bekommt einmal pro Woche Wachstumshormon, und zwischendurch müssen wir uns darum nicht mehr kümmern. In meinen Augen ist das jetzt nach 40 Jahren eine zweite Revolution.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Albers. – Frau Warmbold, Sie hatten sich vom pU noch zu der ersten Frage bezüglich der 10 versus 8 Nanogramm gemeldet.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Wir sind uns der Diskrepanz durchaus bewusst, dass es hier einen Unterschied zwischen dem in Deutschland verwendeten Cut-off-Wert von 8 Nanogramm und dem international gebräuchlichen Wert von 10 Nanogramm gibt. Dies haben wir zum Anlass genommen, um eine Subgruppenanalyse durchzuführen, um festzustellen, ob es dadurch einen Einfluss gibt: Wir sehen hierbei keinerlei Effektmodifikation durch den Cut-off-Wert zu Baseline.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar; herzlichen Dank für diese Ergänzung, Frau Dr. Warmbold. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Ich habe zwei Fragen, zunächst noch einmal zur wöchentlichen Darreichungsform. Das ist sicherlich ein großer Vorteil für die Familien. Sie haben in den beiden Studien heiGht und CT-301-CN jeweils die Lebensqualität nicht erhoben, sodass wir jetzt keine Daten dafür haben. Vielleicht können Sie einen Satz dazu sagen, warum Sie sich dafür entschieden haben.

Die Frage zu einem zweiten Punkt richtet sich auch noch einmal an den Experten und zudem an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Relevanz der Wachstumsgeschwindigkeit, die im Dossier als nicht patientenrelevant bezeichnet wird. Da interessiert uns aus Sicht der Patientenvertretung, wie Sie die Relevanz für die Patienten einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum ersten Teil, Lebensqualität, der pU. – Herr Lohner, bitte.

Herr Dr. Lohner (Ascendis): Wir haben in der heiGht-Studie keine Lebensqualitätsdaten erhoben. Wir haben in fliGht und in enliGhten verschiedene Daten zur Patientenzufriedenheit erhoben. Es ist natürlich sehr aufwendig, eine Lebensqualitätsstudie durchzuführen. Aber wir haben mit dem Child Sheehan Disability Score nachgefragt, wie zufrieden die Patienten sind, und die Behandlungspräferenz lag ganz eindeutig bei der einmal wöchentlichen Gabe, sowohl bei den Eltern als auch bei den Kindern. In der enliGhten-Studie, unserer Langzeitverlängerungsstudie, haben wir außerdem nachgefragt, wie die einmal tägliche Pen-Applikation, also Spritzenapplikation, versus unseren Autoinjektor beurteilt wird. Auch dort wurde eine klare Präferenz zugunsten des Autoinjektors gezeigt.

Meines Erachtens sind dies Ersatzwerte, die durchaus hilfreich sind, um die Qualität unseres Medikaments in der täglichen Versorgung darzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Relevanz der Wachstumsgeschwindigkeit, zweiter Teil. – Bitte schön, Herr Professor Albers.

Herr Prof. Dr. Albers (Christl. Kinderhospital): Ich weiß nicht, ob ich Sie ganz richtig verstanden habe. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist natürlich für uns Kliniker ein sehr wichtiger Parameter. Beim Beginn einer Wachstumshormontherapie, egal mit welchem Präparat, ist diese Geschwindigkeit immer hoch, und wenn sie nicht hoch ist, dann zeigt dies an, dass irgendetwas nicht gut funktioniert. Deshalb war auch die Wachstumsgeschwindigkeit, die zeigt, wie schnell sich das Kind wieder an den Normalwert annähert – es war ja zuvor subnormal gewachsen –, sehr wichtig, gerade im ersten, zweiten und dritten Jahr. Da habe ich bei Lonapegsomatropin gesehen, dass die Wachstumsgeschwindigkeit sogar statistisch signifikant etwas über den konventionellen Wachstumshormonen liegt.

Das sagt über die Endgröße nichts aus; ich bin da also etwas vorsichtig in der Bewertung. Als Kliniker bin ich aber natürlich sehr beruhigt, dass die Kinder unter der wöchentlichen Gabe mindestens genauso gut wachsen. Die Wachstumsgeschwindigkeit oder AHV, wie sie immer genannt wird, Annualized Height velocity, ist ein sehr wichtiger Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen noch einmal.

Frau Teupen: Vielleicht kann sich auch der pU dazu noch einmal äußern. Das ist vielleicht eher etwas zur Therapiesteuerung. Aber hier geht es auch darum, dass dies für die Patienten relevant ist – das ist ja unser Wording –, weil der Patient das Wachstum vielleicht auch nicht unmittelbar bemerkt. Deswegen noch einmal die Frage, warum das patientenrelevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pU Frau Warmbold, bitte.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Aus unserer Sicht ist der Endpunkt patientenrelevant, weil der Patient und seine Eltern durchaus merken, dass sich die Wachstumsgeschwindigkeit verbessert und es damit auch ein wichtiger Motivationsfaktor ist, die über Jahre bestehende Therapie einzuhalten, weil dies die grundlegende Voraussetzung ist, um überhaupt die Zielgröße zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig von der FB Med.

Herr Kulig: Wir haben einige Rückfragen. Es geht jetzt um den Endpunkt Körpergröße und das in der Studie heiGHt präspezifizierte MMRM-Modell bzw. diese Analysen. Hintergrund ist, dass je nach verwendetem statistischem Modell ein statistisch signifikanter und nicht signifikanter Effekt zum Tragen kam. Deswegen zuerst eine ganz generelle Frage.

Bei der Modellierung war uns nicht hundertprozentig klar, welche Zeitpunkte in das Modell eingingen. Laut SAP war es als „Behandlungszeitpunkte“ definiert. Da haben wir uns, weil bei einer wöchentlichen oder täglichen Gabe über 52 Wochen unheimlich viele Zeitpunkte eingehen müssten, natürlich gefragt, ob Sie da eher die fünf Visiten meinten, in deren Rahmen die Körpergröße gemessen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): In die Berechnung sind tatsächlich die Erhebungen zu den jeweiligen Visiten eingegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also fünf?

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Korrekt.

Herr Kulig: Also eine Sache des Wordings oder der Formulierung? – Okay, gut.

Aber jetzt komme ich zum wichtigeren Teil meine Nachfrage. Sie argumentieren, dass bei der prädefinierten MMRM-Analyse, die zu keinem statistisch signifikanten Effekt geführt hat,

Voraussetzung sei, dass die Effekte der drei berücksichtigten Kovariaten – das waren der Wachstumshormonwert, die Körpergröße und das Alter jeweils zu Baseline – über alle Studienvsiten hinweg konstant sein sollten und bei Nichtzutreffen somit das Modell die Auswirkungen dieser Kovariaten über- oder unterschätzt, weil Sie halt sagen, das physiologische Wachstum von Kindern sei nicht konstant über die Zeit. Dass das physiologische Wachstum über die Zeit nicht konstant ist, können wir soweit nachvollziehen, gegebenenfalls dann auch, dass man diese Kovariaten Wachstumshormon und Körpergröße im Modell zeitabhängig mit modelliert. Jetzt aber zwei Fragen von unserer Seite.

Wie ist es zum einen mit der Kovariaten Alter? Natürlich werden die Kinder über das eine Jahr des Beobachtungszeitraums älter. Aber ist diese Variable „Alter“ wirklich so stark variabel? Es geht ja darum, dass der variable Einfluss der Kovariaten auf das Wachstum über die 52 Wochen modelliert wird, über die hier gemessen wurde. Wie gesagt: Wie ist die Relevanz der Kovariablen „Alter“ hierbei?

Zum anderen sagen Sie, es sei nicht konstant über die Zeit. Die Frage lautet: Ist das jetzt eine neue Erkenntnis? Aber wäre das bei der Studienplanung nicht auch schon bekannt gewesen, sodass man es von Anfang an in einer Sensitivitätsanalyse hätte berücksichtigen und schon vorher präspezifizieren können, indem man beide Analysen macht? Wie gesagt, wir waren etwas überrascht, dass dann das nicht präspezifizierte ANCOVA-Modell gewählt wurde.

Und eine letzte Frage dazu: Beim ANCOVA-Modell werden aber diese Kovariablen nicht zeitabhängig berücksichtigt. Können Sie etwas dazu sagen, als wie relevant Sie diese zeitabhängigen Effekte einschätzen, weshalb Sie sagen, das ANCOVA-Modell wäre dann doch das passende?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Warmbold, bitte schön.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Unsere Interaktionstests zu der Variabilität der jeweiligen Kofaktoren haben tatsächlich gezeigt, dass auch bei der Kovariablen des Alters eine Varianz besteht und sie deshalb eben auch nicht als feste Variable sinnvoll in das Modell eingehen kann. Daher wurde dann das ANCOVA-Modell mit den variablen Effekten gewählt. Wenn wir uns ein MMRM-Modell anschauen, bei dem wir ebenfalls die genannten Baseline-Charakteristika als Variable annehmen, dann kommen wir zu vergleichbaren Ergebnissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das verstehe ich jetzt nicht so ganz. – Herr Kulig, haben Sie es verstanden?

Herr Kulig: Sie meinen vergleichbare Ergebnisse der ANCOVA-Analyse, die diese Effekte nicht berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Für die Kleinstdetails müssten wir tatsächlich leider noch einmal mit unseren Statistikexperten Rücksprache halten, die wir heute leider nicht dabei haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Ja, dazu kann ich jetzt auch nicht so sehr viel sagen. Wie gesagt, es wäre noch einmal die Frage, als wie relevant so etwas über diesen 52-wöchigen Zeitraum eingeschätzt wird, weil ein ANCOVA-Modell ja auch eines ist, das man möglicherweise benutzen könnte. Dazu wäre diese Einschätzung zum Stellenwert dieser Zeitvariablen im Hinblick auf den Effekt noch einmal interessant gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hagenlocher hat sich noch einmal gemeldet.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Wie Frau Dr. Warmbold gerade eben schon erwähnt hat, werden wir mit unseren Kollegen aus der Statistik Rücksprache halten und werden die entsprechenden Daten bis zum gewünschten Zeitpunkt nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das wäre Ende der Woche; dann müssten wir etwas haben. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem auch noch eine Nachfrage. Habe ich das jetzt richtig verstanden, dass das MMRM-Modell mit festen Effekten und das ANCOVA-Modell mit variablen rechnet und dass Sie davon ausgehen, dass die Größe variabel ist und Sie vor diesem Hintergrund die ANCOVA-Statistik oder die angewendete Methodik als die relevantere betrachten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Das MMRM-Modell, das präspezifiziert ist, geht davon aus, dass die Kovariaten einen festen Effekt über die Zeit liefern. Das MMRM-Modell sehen wir als geeigneter an, weil es eben nicht davon ausgeht, dass diese Effekte fest sind, sondern variabel sind, und weil unsere Interaktionstests gezeigt haben, dass diese Effekte tatsächlich variabel sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich weiß jetzt nicht, ob es ein Versprecher war. ANCOVA meinten Sie ja jetzt, oder? Also, ANCOVA ist besser geeignet. Ich frage nach, weil Sie gerade „MMRM“ gesagt haben.

(Frau Dr. Warmbold (Ascendis) nickt)

– Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Genau, das ANCOVA-Modell berücksichtigt diese zeitabhängigen Effekte nicht, und Sie sagen, das ist das geeignetere. Ich frage nach, weil ich Sie jetzt so verstanden habe, dass das nachgelieferte MMRM-Modell, das diese Effekte berücksichtigt, die Sie in den Termen auch gesehen haben, weil sie signifikant sind, das geeignetere wäre. Also, jetzt bin ich auch ein bisschen verwirrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin völlig verwirrt, weil ich auch gedacht hatte, das altersjustierte Modell – – Ich habe ja nur Jura studiert. Vor diesem Hintergrund ist mein Horizont etwas begrenzt. Aber mir hatte sich das erschlossen, dass es natürlich in Abhängigkeit vom Lebensalter unterschiedliche Wachstumsentwicklungen geben kann und dass deshalb in zwölf Monaten unterschiedliche Dinge passieren können. Ich werde kleiner in allen zwölf Monaten – egal, wie viel Wachstumshormone Sie mir geben –, weil das einfach ein degenerativer Prozess ist, der bei mir schon seit Jahren Platz greift.

Vor diesem Hintergrund hatte ich mir auch erklärt, wieso Sie eben hier in dem einen Fall die statistisch signifikanten und bei dem anderen nicht mehr die statistisch signifikanten hatten, weil da über die Jahre eine gewisse Glättung hineinkommt, weil da unterschiedliche Entwicklungen ausgeglichen werden. Aber das müssen Sie mir jetzt einmal erklären, ob das so ist oder ob das so nicht ist.

Wie gesagt, das war nur der Versuch der Näherung durch einen Juristen gestern Nachmittag in der ganzen Trostlosigkeit des Tages, als ich zu kapierten versucht habe, worum es hier heute konkret geht. – Frau Warmbold, erklären Sie es mir mal.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Sowohl das post hoc definierte ANCOVA-Modell als auch das im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereichte Modell mittels MMRM berücksichtigen die Kovariaten als variable Effekte, dagegen das präspezifizierte MMRM-Modell nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Dadurch, dass wir eine Fluktuation dieser Variablen haben, ist unserer Meinung nach tatsächlich das post hoc durchgeführte ANCOVA-Modell oder eben

auch das im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereichte MMRM-Modell die geeignetere Analyse, weil dabei berücksichtigt wird, dass diese Effekte nicht den gleichen Wert über die Zeit haben und eben tatsächlich auch deutlich schwanken können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bickel, haben Sie es jetzt verstanden?

Frau Bickel: Ja, ich hoffe es. Ich habe trotzdem noch eine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne. Ich freue mich darüber. – Bitte.

Frau Bickel: Es wäre ja auch eine Frage an die Kliniker, wie sie das einschätzen, ob das variabel ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Professor Albers.

Herr Prof. Dr. Albers (Christl. Kinderhospital): Ich bin deutlich zurückhaltender in der Interpretation von kleinen, feinen statistischen Unterschieden. Für mich geben sie die Basis dafür, dass das Präparat gut wirkt und dass der Patient gut wächst. Ob das leicht statistisch signifikant ist oder nicht, spielt für mich als Kliniker keine so große Rolle, weil wir ja in diesen Studien jedenfalls noch über Kurzzeitdaten sprechen und wir noch gar nicht wissen, wie es über lange Zeit ist.

Also, aus Patientensicht und aus Behandlersicht ist es erst einmal wichtig, dass das Kind normal und gut wächst. Das tut es offenbar. Das kann man meines Erachtens den Daten leicht entnehmen: Sie wachsen deutlich besser als vorher, sie wachsen auch besser als die Patienten in der Kontrollgruppe mit der täglichen Gabe von Wachstumshormon. Damit ist für mich als Kliniker klar: Ich kann dieses Präparat einsetzen. – Das ist ja eigentlich das Wichtige.

Ich kann mich mit Ihnen nicht über ANCOVA oder ANOVA oder MMRM streiten; dazu bin ich nicht Fachmann genug. Aber ich kann Ihnen sagen, dass die Ergebnisse des Wachstums für die Patienten und die Familien einfach gut sind und nicht hinter dem anderen zurückstehen, und das ist für uns wichtig, neben den anderen Vorteilen, die dieses neue Präparat bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Albers. – Jetzt gibt es noch eine Wortmeldung von Herrn Kulig.

Herr Kulig: Ich muss einen kurzen Schritt zurück gehen; eine Rückfrage habe ich doch noch zum ANCOVA-Modell. – Sie sagten eben, Frau Warmbold, dass im ANCOVA-Modell diese Variablen auch zeitabhängig berücksichtigt werden. In das ANCOVA-Modell gehen zumindest präspezifiziert – so haben wir es in den Unterlagen gefunden – lediglich die Werte zu Baseline ein. Die Werte, die sich dann über den Zeitraum verändern, können also unseres Erachtens gar nicht berücksichtigt sein, weil lediglich die Baseline-Werte eingehen.

Sie haben gesagt, Sie halten noch einmal Rücksprache und reichen uns das nach. Also, wenn das Modell anders spezifiziert wurde, dann können Sie das bitte sagen, aber nach dem, was wir bisher in den Unterlagen haben, ist das nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Können Sie dazu etwas sagen, Frau Warmbold, oder müssen Sie das schriftlich machen?

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Da müssen wir tatsächlich leider mit den Statistikexperten Rücksprache halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Mejda, bitte schön.

Herr Mejda: Ich komme ebenfalls von der FB Med. – Wenn Sie dann dabei sind, wäre es ganz nett, wenn Sie auch noch prüfen könnten, ob Sie uns zur Körpergröße, wozu es zwei zwischen den beiden Studien unterschiedliche Berechnungsformeln gab, dann bitte auch die passende Metaanalyse nachreichen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, ist vom pharmazeutischen Unternehmer mitgenommen. – Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Dürfte ich dazu noch eine kurze Rückfrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Sie sprachen davon, die entsprechende Metaanalyse nachzureichen. Könnten Sie das für mich noch einmal genauer spezifizieren, damit wir tatsächlich gezielt auf die Frage antworten können?

Herr Mejda: Gerne: In Tabelle 6 der Stellungnahme haben Sie quasi die Berechnung angeglichen. Also, Sie haben für die Studie CT-301-CN, was die Körpergröße gemäß SDS anbelangt, die gleiche Berechnungsformel wie für die heiGht-Studie eingereicht, und dazu hätten wir gerne, falls möglich, die metaanalytischen Ergebnisse eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Warmbold?

Frau Dr. Warmbold (Ascendis): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte! – Ich sehe niemanden mehr. Dann gebe ich dem pU noch einmal die Möglichkeit, sofern gewünscht, kurz zusammenzufassen, und anschließend könnten wir diese Anhörung beenden.

Wie gesagt, übermitteln Sie die Unterlagen, die Sie nachreichen, bitte bis Freitag Dienstschluss, wann immer Sie das definieren. – Herr Hagenlocher, bitte.

Herr Hagenlocher (Ascendis): Vielen Dank für den sehr guten und intensiven Austausch zu Punkten wie Cut-off-Werten, Lebensqualität, Wachstumsgeschwindigkeit, sehr exzessiv zum Thema Statistik und auch zu Vorteilen hinsichtlich der Therapieadhärenz.

Unser Lonapegsomatropin ist eine sehr gute und eine sehr gut verträgliche, wirksame Therapie, die den Kindern und ihren Familien mehr Flexibilität gegenüber den bisher verfügbaren Therapien bietet und die Belastung durch die Therapie signifikant und spürbar senkt. Darüber hinaus unterstützt die wöchentliche Gabe von Lonapegsomatropin die Therapietreue, die die Grundlage für das Erreichen der Zielgröße ist. Somit ist unser Lonapegsomatropin eine große Chance für junge Menschen, für Patientinnen und Patienten, die an Wachstumshormonmangel leiden, und das alles made in Germany. – Ich bedanke mich recht herzlich für die tolle Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, herzlichen Dank aber auch an den klinischen Experten Herrn Professor Albers. Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, natürlich zu werten und zu wägen haben.

Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Rest des Tages.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr